

Konzept eines aktiven Pulverinhalators

Dissertation
zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach
Pharmazeutische Technologie

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

Robert Winkler
geb. in Amberg

Mainz, 28.10.2013

Berichtersteller:

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.10.2013

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinen direkten Betreuern und Kollegen.

Ich möchte mich herzlichst bei der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und insbesondere bei allen Mitarbeitern der Abteilung Respiratory Drug Delivery für die freundliche Aufnahme und die angenehme Zeit bedanken, die ich während meiner Dissertation haben durfte.

Den Mitarbeitern der Formulierungsentwicklung danke ich sehr für die zur Verfügung gestellten Formulierungen BM und A.

Mein besonderer Dank gilt auch der Zentralen Mechanikerwerkstatt für die exzellente Fertigung der Bauteile.

Ich danke der Fa. Gerresheimer item für die konstruktive Zusammenarbeit und die Erstellung der Design Entwürfe (Bild 123 - Bild 125).

Ich möchte mich herzlichst bei meinen Eltern und Geschwistern dafür bedanken, dass sie mir stets alles ermöglichen und mich fortlaufend unterstützen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau, die mir bereits seit dem Abitur den Rücken stärkt, mich durch das Studium und die Promotion begleitet hat, und ohne die ich heute nicht das erreicht hätte, was ich habe.

Liste der Veröffentlichungen

Robert Winkler, Herbert Wachtel, and Peter Langguth

Dose Range of a Propellant Driven High-Dose Dry Powder Inhaler

Respiratory Drug Delivery 2013 In Press

Robert Winkler, Herbert Wachtel, Peter Langguth.

Development of a Propellant-Activated Multi-High-Dose Dry Powder Inhaler

Respiratory Drug Delivery 2012, Vol 2, pp 559-564

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
1. Einleitung	2
1.1. Die pulmonale Applikation	2
1.1.1. Vorteile und Möglichkeiten der pulmonalen Applikation	2
1.1.2. Grundlagen der pulmonalen Applikation	3
1.1.3. Der Aerodynamische Durchmesser	4
1.2. Pulverinhalatoren	9
1.3. Pulverformulierungen	10
1.4. Medizinischer Bedarf	12
1.4.1. Heutige Bedeutung von Pulverinhalatoren.....	12
1.4.2. Zukünftige Bedeutung von Pulverinhalatoren	13
2. Design-Prozess	16
2.1. Einführung in den Design-Prozess	16
2.2. Methoden.....	18
2.2.1. Quality Function Deployment	18
2.2.2. Konzept Selektion.....	19
2.2.3. Axiomatic Design	19
2.3. Ergebnisse der Planung.....	25
2.3.1. Konstruktionsanforderungen	25
2.3.2. Axiomatic Design Darstellungen von Inhalatoren.....	59
2.3.3. Absolute Importance	60
2.3.4. Konzept Selektion.....	62
2.4. Schlussfolgerung aus dem Design-Prozess.....	65
3. Zielsetzung	66
4. Material und Methoden	68
4.1. Design of Experiments	68
4.2. Konstruktion	71
4.2.1. CAD-Konstruktionen von Inhalatoren	71
4.2.2. CAD-Strömungssimulationen der Inhalatoren	87
4.2.3. Herstellung der Inhalatorkomponenten.....	87
4.3. Formulierung	87
4.3.1. Herstellung von Pulverformulierungen	87
4.3.2. Aufbewahrung	89
4.3.3. Homogenitätsbestimmung.....	89

4.4.	Analytik.....	90
4.4.1.	Hochgeschwindigkeitskameraaufnahmen.....	90
4.4.2.	Strömungswiderstand	91
4.4.3.	Laserbeugungsmessungen	92
4.4.4.	Delivered Dose Experimente.....	95
4.4.5.	Impaktor Experimente	95
4.4.6.	HPLC-Analyse	106
4.5.	Reagenzien.....	107
4.6.	Geräte.....	108
5.	Ergebnisse.....	110
5.1.	Konstruktion.....	110
5.1.1.	Einlass- und Düsenkanaldurchmesser.....	110
5.1.2.	Flüssiges Treibgas und Verdampftes Treibgas	120
5.1.3.	Optimierung der Düsenkanallänge und Parameter zur Pulverkavität..	124
5.1.4.	Lineare Anordnung.....	129
5.1.5.	O-Ring-Verschluss	133
5.1.6.	Optimierung der Mundstückgeometrie.....	136
5.1.7.	Weiterentwicklung der Düsengeometrie.....	140
5.1.8.	Weiterentwicklung der Mundstückgeometrie.....	144
5.1.9.	Pulsierende Treibgasstöße	148
5.1.10.	Simulation ausgewählter Komponenten.....	154
5.2.	Formulierung.....	156
5.2.1.	Einfluss von Aerosil und grober Laktose	156
5.2.2.	Formulierung BM.....	166
5.3.	Dosierung	169
5.3.1.	Flussratenabhängige Dosierung	169
5.3.2.	Rachenmodell- und atemprofilabhängige Dosierung	173
6.	Diskussion.....	181
6.1.	Konstruktion.....	181
6.1.1.	Einlass- und Düsenkanaldurchmesser.....	181
6.1.2.	Flüssiges und verdampftes Treibgas	186
6.1.3.	Optimierung der Düsenkanallänge und Parameter zur Pulverkavität..	187
6.1.4.	Lineare Anordnung.....	189
6.1.5.	O-Ring-Verschluss	190
6.1.6.	Optimierung der Mundstückgeometrie.....	192
6.1.7.	Weiterentwicklung der Düsengeometrie.....	192
6.1.8.	Weiterentwicklung der Mundstückgeometrie.....	197
6.1.9.	Pulsierte Treibgasstöße	198
6.1.10.	Simulation ausgewählter Komponenten.....	200
6.2.	Formulierung.....	201
6.2.1.	Einfluss von Aerosil und grober Laktose	201
6.2.2.	Formulierung BM.....	205

6.3. Dosierung	206
6.3.1. Flussratenabhängige Dosierung	206
6.3.2. Rachenmodell- und atemprofilabhängige Dosierung	208
7. Schlussfolgerungen & Ausblick	211
7.1. Zusammenfassung der Konstruktionsentwicklung	211
7.2. Erkenntnisse aus den Formulierungsexperimenten	213
7.3. Dosierungsqualität des treibgasbetriebenen Pulverinhalators	214
7.4. Abschließende Beurteilung nach dem Design-Prozess	214
7.5. Ausblick.....	224
8. Literaturverzeichnis.....	227
Zusammenfassung.....	239
Abstract.....	240
Lebenslauf.....	241

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Englischer Begriff	Deutsche Übersetzung	Bedeutung
MM	Metered Mass [mg]	Eingewogene Menge Pulverformulierung [mg]	Masse Pulver, die mittels Spatel und Analysenwaage in die Pulverkavität eingewogen wird.
MD	Metered Dose [mg]	Eingewogene Menge Wirkstoff [mg]	Masse an Wirkstoff, die in der eingewogenen Pulverformulierung ist.
FPD	Fine Particle Dose [mg]	Inhalierbare Dosis [mg]	Die lungengängige Dosis stellt die Menge an Wirkstoff dar, deren aerodynamischer Durchmesser <5µm ist.
DD	Delivered Dose [mg]	Ausgebrachte Dosis [mg]	An den Impaktor abgegebene gesamt Dosis
FPF	Fine Particle Fraction [%]	Inhalierbarer Anteil der Delivered Dose [%]	$FPF \% = (FPD / DD) \times 100 \%$
DB	Delivered Blend [mg]	Ausgebrachte Menge Pulver [mg]	Durch Differenzwiegung bestimmte Menge Pulver, die von dem Inhalator abgegeben wurde.
DBF	Delivered Blend Fraction [%]	Entleerung Pulver [%]	$DBF \% = (DB / MM) \times 100 \%$
Particles < 5 µm	Fraction of Particles smaller than 5 µm [%]	Anteil der Partikel kleiner als 5 µm [%]	Mittels Laserbeugung ermittelter Anteil der Partikel die kleiner als 5 µm sind

1. Einleitung

In der letzten Zeit entstandene Initiativen, auch seitens der Zulassungsbehörden, fordern eine bessere wissenschaftliche Grundlage der Herstellungsprozesse für Medikamente und ermutigen zu der Anwendung von Methoden wie "Quality by Design". Insbesondere auf der Geräteseite wird durch die Schaffung eines neuen Standards für "Aerosol drug delivery device design verification. - Requirements and test methods" (ISO 20072:2009) die systematische Durchführung von Design-Prozessen motiviert. Historisch wird die Komplexität eines Gerätes anhand der verwendeten Anzahl der Teile bewertet. Es wird dabei angenommen, dass ein Minimum an Teilen eine optimale Ausführung darstellt. Ein anderer Ansatz ist es, die funktionellen Anforderungen eines Gerätes zu identifizieren und die Qualität zu bewerten, wie diese im Einzelnen gelöst sind. Ein solcher Design-Prozess ist sehr systematisch und soll dem Wunsch nach einem transparenten und rationalen Design-Prozess entsprechen. In einem modularen Ansatz, der eine hohe Flexibilität bietet, ohne die Zuverlässigkeit der Vorrichtung als Ganzes zu riskieren, wird dieser Prozess für die Entwicklung eines Hochdosis Pulverinhalators angewandt, durch den hohe Dosen Wirkstoff in die Lunge appliziert werden sollen. Dazu sollen im Folgenden erst einmal die Grundlagen besprochen werden.

1.1. Die pulmonale Applikation

1.1.1. Vorteile und Möglichkeiten der pulmonalen Applikation

Bei der pulmonalen Applikation wird Wirkstoff durch den Patienten eingeatmet und in der Lunge abgeschieden. Bei Lungenerkrankungen haben inhalative Darreichungsformen im Gegensatz zu einer systemischen Therapie den Vorteil, einen Patienten mit einer geringeren Dosis zu belasten, und dadurch eine nebenwirkungsärmere Behandlung zu ermöglichen. Das beste Beispiel hierfür sind sicherlich die Kortikosteroide, die bei systemischer Gabe in Abhängigkeit der Dosis zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen ausüben. Ein weiterer Vorteil der topischen Therapie ist auch der in der Regel schnellere Wirkeintritt, im Gegensatz zu einer Gabe über den Magen-Darm-Trakt.⁽¹⁻⁴⁾ Dies ist ein wichtiges Argument bei der Behandlung eines lebensbedrohlichen Asthmaanfalls mit schnell wirksamen Bronchodilatoren. Ein schneller

Wirkeintritt ist beispielsweise auch wichtig für eine Schmerzstillung. Aufgrund der hohen Oberfläche der Lunge, der dünnen Epithelschicht, sowie der guten Durchblutung der Alveolen bietet sich die Lunge auch für eine systemische Therapie an. Dies ist unter anderem für die Applikation von Peptiden oder anderen Makromolekülen interessant. Da diese selten eine perorale Verfügbarkeit aufweisen und parenteral mittels Injektion verabreicht werden müssen, stellt die Lunge eine vielversprechende Alternative als Absorptionsort dar.⁽⁵⁾

1.1.2. Grundlagen der pulmonalen Applikation

Damit Wirkstoff in die tieferen Abschnitte der Lunge gelangt, muss er gewisse Voraussetzungen erfüllen. Im einfachsten Fall ist dieser wie bei der Inhalationsnarkose gasförmig, oder lässt sich leicht verdampfen wie ätherische Öle. Im Regelfall müssen Aerosole gebildet werden, also Tröpfchen oder feste Partikel, die in einem gasförmigen Medium dispergiert sind.⁽²⁾ Für die Bildung dieser Aerosole gibt es verschiedene Systeme, wie Vernebler, Dosieraerosole oder die hier in der Arbeit besprochenen Pulverinhalatoren. Vernebler zerstäuben meist wässrige, wirkstoffhaltige Lösungen mittels Druckluft, wie z.B. der PARI BOY® SX, oder wie die neueren Systeme mit einer Ultraschallmembran, z.B. das Produkt eFlow® rapid (beide Produkte von der PARI GmbH, Deutschland). Dosieraerosole verwenden ein Treibgas, in dem der Wirkstoff gelöst oder als Suspension dispergiert ist. Bei Aktivierung wird ein definiertes Volumen freigesetzt und der hohe Dampfdruck des Treibgases bewirkt eine Zerstäubung der Lösung oder der mikronisierten Wirkstoffpartikel. Bei Pulverinhalatoren hingegen liegt der Wirkstoff in trockener Form vor und wird in einem passiven System durch Einwirken des Atemstroms des Patienten zerstäubt.⁽³⁾

1.1.3. Der Aerodynamische Durchmesser

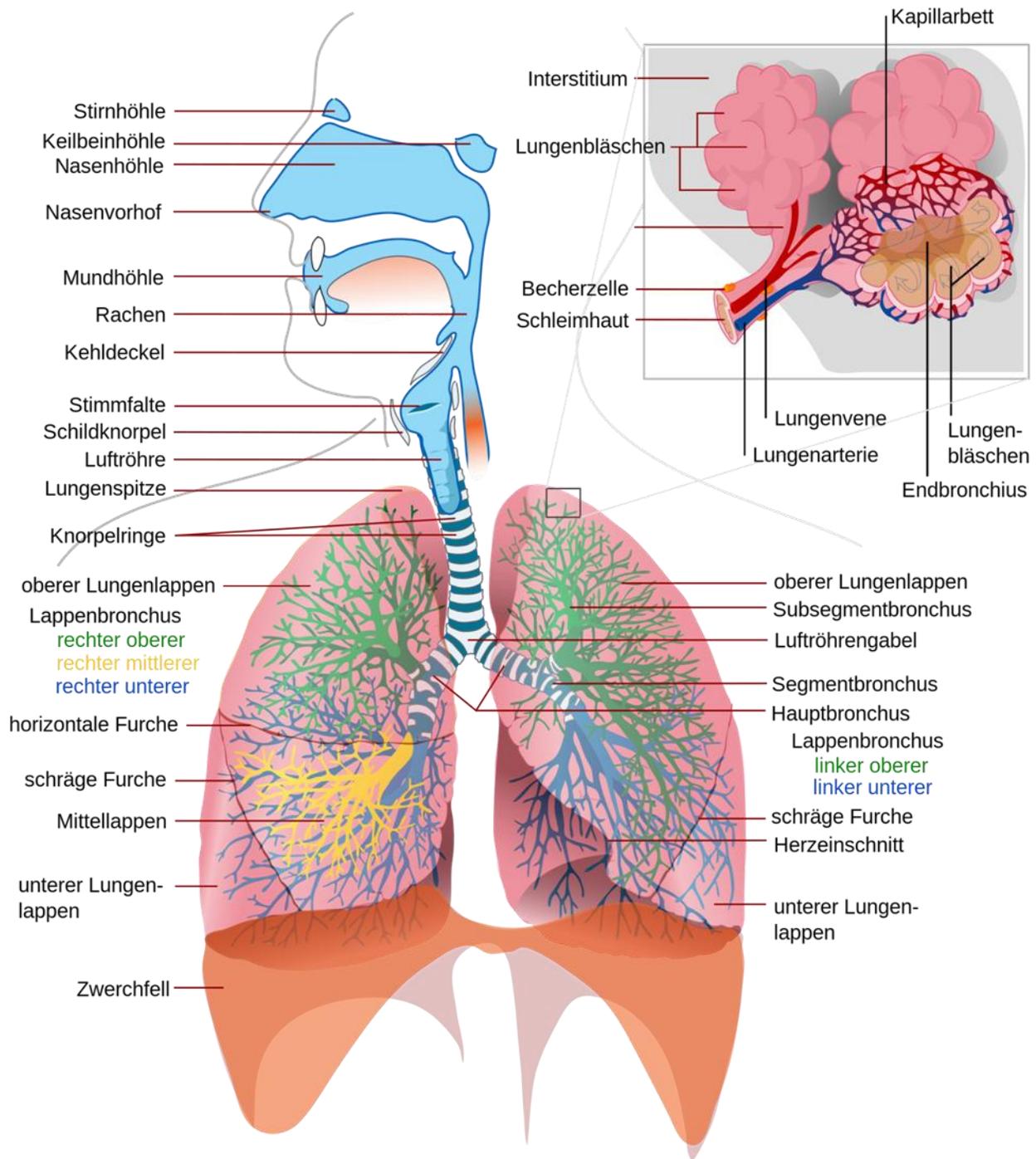


Bild 1 Aufbau der Lunge (Gemeinfrei entnommen aus Wikimedia Commons)⁽⁶⁾

Für eine möglichst erfolgreiche Lungendeposition müssen Wirkstoffpartikel erst Mundhöhle und Rachen passieren, anschließend in die Luftröhre eintreten und sich über die Bronchen bis zu den Lungenbläschen (Alveolaren) verteilen. Dazu ist ein aerodynamischer Durchmesser der Partikel von 1 - 5 μm vorteilhaft.

Auf dem Weg in die tieferen Abschnitte der Lunge muss das Aerosol zuerst den Mund-Rachen-Raum und die Luftröhre (Trachea) passieren (vgl. Bild 1). Anschließend verzweigt sich die Luftröhre erstmals in die zwei Hauptbronchen, die in den linken und rechten Lungenflügel führen. Im Folgenden verzweigen sich die Luftwege vergleichbar mit den Ästen eines Baumes immer weiter bis zu den Alveolen. Dabei werden die Durchmesser der Luftröhren immer kleiner, bis schließlich nach 23 Teilungsgenerationen die Alveolen erreicht sind. Während dieses Verlaufs wird auch die Strömungsgeschwindigkeit des Atemstroms immer geringer, bis zum absoluten Stillstand.⁽⁴⁾

Damit der Wirkstoff in dem Aerosol auch in die tieferen Abschnitte der Lunge gelangt, muss dieser eine bestimmte Größe aufweisen, die in Form des Aerodynamischen Durchmessers angegeben ist. „Der Aerodynamischen Durchmesser d_{ae} ist definiert als der Durchmesser eines hypothetischen, kugelförmigen Partikels mit der Dichte von $1,00 \text{ g/cm}^3$, das in der Luft die gleiche Fallgeschwindigkeit wie das physikalische Teilchen besitzt.“⁽⁷⁾ Gleichung 1 zeigt, dass der Aerodynamische Durchmesser in erster Linie von der Dichte des Partikels abhängig ist. Je größer und je schwerer das Partikel ist, desto größer ist dessen aerodynamischer Durchmesser.

$$d_{ae} = d_e \sqrt{\frac{\rho_p}{\rho_0 x}}$$

Gleichung 1 Aerodynamischer Durchmesser d_{ae}

- d_e : Durchmesser eines kugelförmigen Teilchens
- X : dynamische Form Faktor ($x = 1,0$ für sphärische Partikel)
- ρ_p : Teilchendichte
- ρ_0 : Dichte Kugel (1 g/cm^3)

Die Partikel folgen der Strömung in Abhängigkeit des auf sie einwirkenden Kraftvektors. Dessen Betrag ergibt sich aus der Gewichtskraft und der durch die Strömung bedingten Zugkraft. Partikel die größer als 5 µm sind, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit im Bereich der oberen Atemwege zu impaktieren. Dafür ist maßgeblich die Beschleunigung und Masse des Partikels verantwortlich, also dessen Trägheitskraft (vgl. Gleichung 2).

$$F = m \cdot a = m \cdot \frac{dv}{dt}$$

Gleichung 2 Trägheitskraft

F: Kraft
a: Beschleunigung
dv: Geschwindigkeitsveränderung des Partikels
dt: Zeitintervall
m: Masse

Die resultierende Wahrscheinlichkeit in den oberen Atemwegen zu impaktieren, „ist proportional zum Quadrat des Teilchendurchmessers d_{ae}^2 und der Geschwindigkeit der Strömung $Q^{(1)}$ (vgl. Gleichung 3).

$$DE_{im} \sim d_{ae}^2 \cdot Q$$

Gleichung 3 Impaktionsdeposition DE_{im}

Daher sind niedrigere Massen und Strömungsgeschwindigkeiten von Vorteil, um in die tieferen Abschnitte der Lunge zu gelangen. Eine langsame Inhalationsgeschwindigkeit des Patienten begünstigt demzufolge die Wirkstoffdeposition. Die Impaktionswahrscheinlichkeit lässt sich auch durch Berechnung der Stokeszahl abschätzen. Hier wird die dynamische Viskosität und die Dichte des Fluids (hier die Luft) mit einbezogen und darüberhinaus die Reynoldszahl als dimensionslose Kennzahl für laminare oder turbulente Strömung berücksichtigt.^(1,2,4,8)

Damit die Partikel allerdings in der Lunge deponieren, ist es nötig, dass diese vor Ort sedimentieren. Dies geschieht im Bereich aerodynamischer Durchmesser von 1 – 5 µm am erfolgreichsten. Sobald die Strömungsgeschwindigkeit geringer bis unerheblich wird, fallen diese Partikel durch die Erdbeschleunigung entsprechend ihrer Masse m nach unten. Die Masse des Partikels ist das Produkt aus dessen Dichte ρ_p und Volumen V_p und ist damit wiederum abhängig von dessen Durchmesser (vgl. Gleichung 4).

$$F_{\text{Gewichtskraft}} = m \cdot g = \rho_p V_p g = \rho_p \left(\frac{\pi d^3}{6} \right) g$$

Gleichung 4 Gewichtskraft

- d: Durchmesser
- g: Erdbeschleunigung
- ρ_p : Teilchendichte

Unter der Bedingung sehr kleiner Reynoldszahlen und einer Strömungsgeschwindigkeit Luft von 0 gilt für die Sedimentationsgeschwindigkeit Gleichung 5.

$$v_{\text{sedimentation}} = \frac{\rho_p g d^2}{18\mu}$$

Gleichung 5 Sedimentationsgeschwindigkeit v

- μ : Dynamische Viskosität des Fluids

Je länger Patienten die Luft anhalten, desto größer ist auch das Zeitintervall, in dem die Partikel sinken und deponieren können, weshalb die Sedimentationsdeposition letztlich proportional vom Quadrat des Teilchendurchmessers d_{ae}^2 und der Zeit t ist (vgl. Gleichung 6).

$$DE_{\text{sed}} \sim d_{ae}^2 \cdot t$$

Gleichung 6 Sedimentationsdeposition DE_{sed}

Sind die Partikel kleiner als 1 μm , werden diese so leicht, dass sie wieder abgeatmet werden. Als ideal wird ein Durchmesser von 2-3 μm angesehen. Werden die Partikel kleiner als 0,1 μm steigt die Depositionswahrscheinlichkeit wieder, da hier die Partikel aufgrund der Brown'schen Molekularbewegung durch Diffusion abgeschieden werden (vgl. Gleichung 7).^(1,2,4,8)

$$\chi_d = \sqrt{2Dt}$$

Gleichung 7 Brown'sche Molekularbewegung

χ_d : Verlagerung in Abhängigkeit von Zeit t und
Diffusionskoeffizient D aufgrund Brown'scher Molekularbewegung
D: Diffusionskoeffizient

Der Diffusionskoeffizient steigt mit kleiner werdendem Partikeldurchmesser und höherer Temperatur weiter an, und somit erhöht sich die Deposition durch Diffusion mit kleinerem Partikeldurchmesser und längerer Verweildauer (vgl. Gleichung 8).⁽¹⁾

$$DE_{dif} \sim \sqrt{\frac{t}{d}}$$

Gleichung 8 Deposition durch Diffusion DE_{dif}

1.2. Pulverinhalatoren

Einer der Gründe für die häufige Verwendung von Pulverinhalatoren ist das Verbot der FCKW-treibgasbetriebenen Dosieraerosole. Da das Lösungsvermögen der alternativen HFA-Treibgase schlechter ist und die Siedepunkte niedriger, ist die (Neu-) Formulierung mit bereits auf dem Markt befindlichen Wirkstoffen weitaus schwieriger. Deshalb sind Pulverinhalatoren bei in Kraft treten des Montreal Protokolls 1989 eine zusätzliche und höchst willkommene inhalative Darreichungsform gewesen.

Ein weiterer Vorteil gegenüber Dosieraerosolen ist, dass passive Pulverinhalatoren durch den Atemfluss des Patienten betrieben werden. Dadurch ergeben sich keine Koordinationsprobleme wie bei einem herkömmlichen Dosieraerosol, das ein gleichzeitiges Inhalieren und Auslösen erfordert und vielen Patienten Probleme bereitet.^(5,9-12)

Essentiell für diese Arbeit ist die Eignung der Geräte für die Darreichung von höheren Dosen, wie die Produkte TOBI® Podhaler® (Novartis AG, Switzerland) mit 28 mg oder INTAL® Spinhaler® (Sanofi-Aventis S.A., France) mit 18,28 mg zeigen. Diese Pulverinhalatoren geben Dosen im Bereich von mehreren Milligramm ab, anstelle der weiter verbreiteten Mikrogramm, wie in den Arzneimitteln Spiriva® HandiHaler® (18 µg) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Deutschland) oder Formatris® Novolizer® (6 µg) (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Deutschland). Dieser Zugewinn an Flexibilität bietet die Möglichkeit einen „Plattform-Inhalator“ zu entwickeln, der für viele verschiedene Applikationen verwendet werden könnte.⁽¹²⁾ Deshalb wird für die in dieser Arbeit geforderte Fragestellung, einen „Hoch-Dosis-Inhalator“ zu entwickeln, auch ein Pulverinhalator als System bevorzugt, da selbst in einem Suspensions-Dosieraerosol nur begrenzte Wirkstoffmengen pro Hub in dem Treibgas dispergiert werden können.

1.3. *Pulverformulierungen*

Die Funktion eines Pulverinhalators ist es, eine Pulverformulierung zu zerstäuben, also ein Aerosol zu bilden. Dabei müssen die einzelnen Pulverpartikel in einem gasförmigen Medium dispergiert werden, so dass die Wirkstoffpartikel als freie diskrete Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von kleiner als 5 µm vorliegen, um in die tiefen Abschnitte der Lunge zu gelangen. Die grundsätzliche Problematik liegt darin, dass bei dieser Partikelgröße die Formulierungen sehr kohäsiv, also sehr schlecht fließfähig werden und dadurch sehr schwierig abzufüllen sind. Auch ist es mit kleiner werdender Partikelgröße zunehmend schwieriger, die agglomerierten Pulverpartikel zu dispergieren.

Die Herausforderungen inhalativer Pulverformulierungen ergeben sich aus einer sehr hohen interpartikulären Kraft zwischen den einzelnen Partikeln. Vergleicht man in Diagramm 1 die Anzahl kugelförmiger Laktose Partikel bei einem Durchmesser von 100 µm und einer Einwaage von 1 mg sowie einer Dichte von 1,53 g/cm³ mit einem Durchmesser kleiner 10 µm stellt man fest, dass dieser Wert mit einem Potenzgesetz steigt. Da mehrere kleine Partikel zusammengezählt eine höhere Gesamtoberfläche aufweisen als wenige große, steigt die Gesamtoberfläche der Laktose-Kugeln ebenfalls. Je mehr einzelne Oberflächen vorhanden sind, desto öfter stehen diese miteinander in Kontakt und die interpartikulären Kräfte können wechselwirken. Je höher die Oberfläche ist, desto höher ist auch die Reibung und dementsprechend auch die Kohäsivität. Aus diesem Grund werden auch hauptsächlich Pulvermischungen mit gröberen Trägerpartikeln eingesetzt, die das Verhältnis der Gesamtoberflächen reduzieren. Diese interaktiven Mischungen aus unterschiedlichen Korngrößen haben außerdem den Vorteil, ein höheres Volumen bereitzustellen, da die üblichen niedrigen Dosierungen von wenigen µg Wirkstoff kaum abzumessen wären. Nachteilig ist allerdings ein Homogenitäts- bzw. Entmischungsproblem, das aufgrund von Hohlräumen zwischen den großen Partikeln entstehen kann, in welche die kleineren Partikel hineinfließen können. So verteilen sich der feine Wirkstoff langsam nach unten und die großen Trägerpartikel nach oben. Je fließfähiger diese Mischungen sind, desto eher tritt dieses Verhalten, das auch als Paranus-Effekt⁽¹³⁾ beschrieben ist, auf.^(4,11,14)

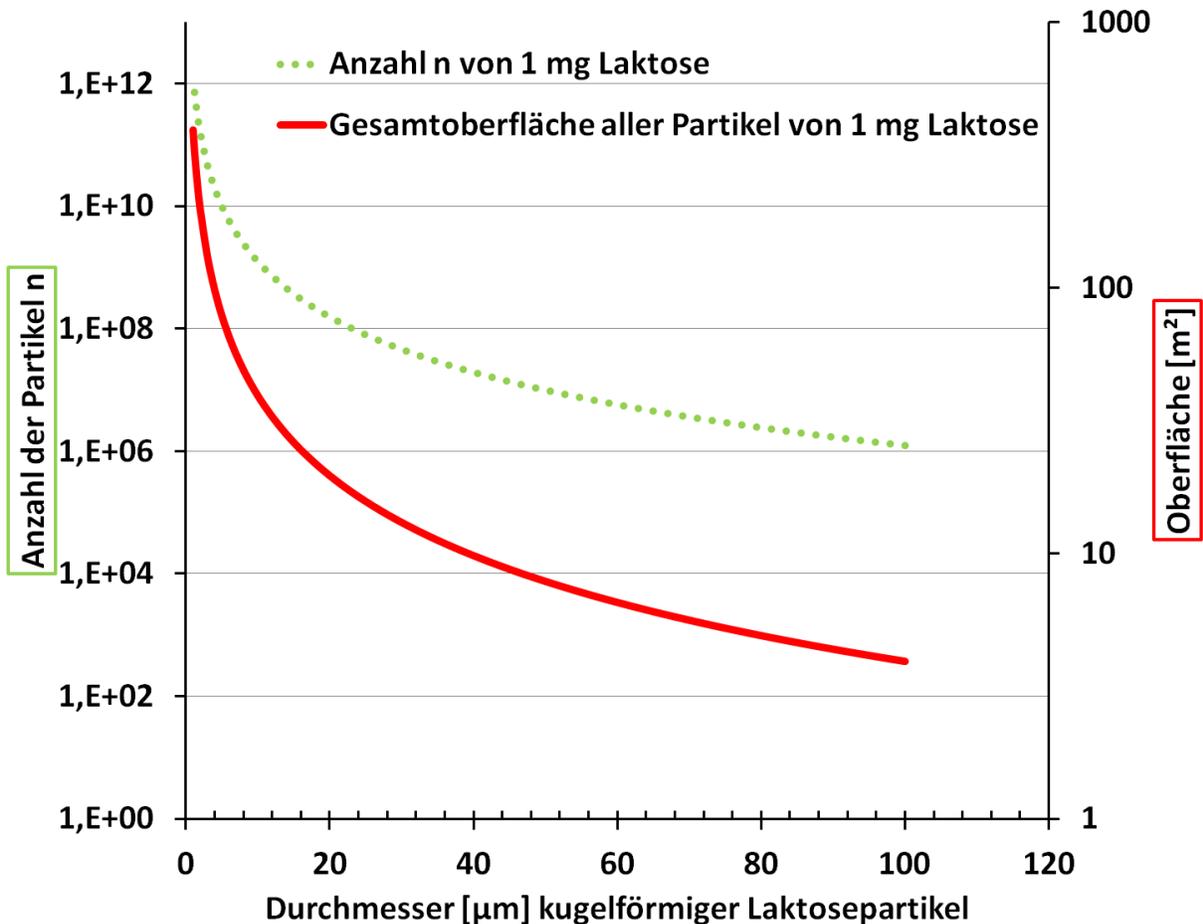


Diagramm 1 Anzahl und Gesamtoberfläche von 1 mg kugelförmiger Laktosepartikel als Funktion des Durchmessers der Laktosepartikel. Je kleiner die Partikel werden, desto größer ist deren Anzahl, um 1 mg zu ergeben. Je kleiner ein kugelförmiges Partikel wird, desto größer wird auch dessen Oberfläche im Verhältnis zur Masse und die Gesamtoberfläche aller Partikel steigt. Je mehr Oberfläche vorhanden ist, an der Partikel wechselseitig binden können, desto größer sind die interpartikulären Bindungskräfte aller Partikel. Daher sind Partikel mit einem Durchmesser von weniger als 10 µm oft sehr schlecht fließend und schwer voneinander zu trennen.

Bedenkt man zusätzlich noch, dass meist keine kugelförmigen Partikel verwendet, sondern die Wirkstoffe strahlgemahlen werden, ist die auftretende Gesamtoberfläche noch einmal größer. Alternativ sind sprühgetrocknete Formulierungen entwickelt worden, bei denen die Form kontrolliert werden kann. Sogenannte „engineered particles“ besitzen eine kugelige Form, die eine reduzierte Kontaktfläche bietet. Des Weiteren kann hier die Dichte reduziert werden, was zu einem reduzierten aerodynamischen Durchmesser bei erhöhtem realen Durchmesser führt. Auch lässt sich mit dieser Technik eine rauere Oberfläche erzeugen, so dass die Kontakt ausübende Oberfläche weiter reduziert wird. Die interpartikulären Kräfte selbst, vor allem die

van der Waals-Kraft, wird ebenfalls durch derartige Formulierungsstrategien reduziert. Die Vorteile der Sprühtrocknung relativieren sich etwas, da hier vermehrt amorphe Strukturen auftreten, die oft hygroskopisch wirken. Dies führt zu einer chemischen Instabilität, Umkristallisationen, polymorphen Strukturen und möglicherweise auch zu einem Auftreten von Kapillarkräften. Kapillarkräfte üben generell eine Bindungskraft zwischen den Teilchen aus, und treten allerdings auch bei herkömmlichen strahlgemahlten Laktose-Mischungen auf. Allgemein treten bei Transport- und Verarbeitungsprozessen häufig auch elektrostatische Bindungskräfte auf, welche einen Einfluss auf die Dispergierung nehmen können. Sogenannte „Force Control Agents“ wie Mg-Stearat oder Leucine, sowie Fließregulierungsmittel wie TiO₂ oder die Zugabe feiner Laktose, um Bindungsstellen an den Trägerpartikeln zu besetzen, haben gezeigt, die Dispergierung verbessern zu können. Festzuhalten bleibt natürlich, dass die physikochemischen Eigenschaften des (mikronisierten) Wirkstoffs letztlich entscheidend sind und eine Pulverformulierung zur Inhalation sehr herausfordernd für einen Pulverinhalator sein kann.^(4,11,14)

1.4. Medizinischer Bedarf

1.4.1. Heutige Bedeutung von Pulverinhalatoren

Pulverinhalatoren werden hauptsächlich in der Behandlung der Lungenerkrankungen COPD oder Asthma verwendet und sind in diesen Indikationen sehr erfolgreich. Im Jahr 2010 wurden im US-Markt 19,3 Milliarden \$ für Arzneimittel zur Behandlung der Lunge umgesetzt und einige der erfolgreichsten Produkte besaßen Pulverinhalatoren. Hauptsächlich wurden die Produkte Advair® Diskus® (GlaxoSmithKline plc., UK) mit einem Umsatz von 4,7 Milliarden \$ und der Spiriva® HandiHaler® (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany) mit einem Umsatz von 2 Milliarden Dollar verkauft.⁽¹⁵⁾

1.4.2. Zukünftige Bedeutung von Pulverinhalatoren

COPD

Da man erkannt hat, dass Kortikosteroide nur einen geringen oder gar keinen Effekt auf den Krankheitsverlauf von COPD haben, herrscht für diese Indikation ein medizinischer Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten.^(16,17) So besteht die Wahrscheinlichkeit, dass beispielsweise Theophyllin in niedrigeren Dosen wirksam sein könnte, die Resistenz gegen die Steroide aufzuheben.⁽¹⁸⁾ Da Theophyllin für seine Nebenwirkungen bekannt ist und in den niedrigeren Dosen möglicherweise eine für die Inhalation ausreichend große therapeutische Bandbreite hätte, wäre hier eine lokale Therapie vorteilhaft. Allerdings würden dazu weitaus höhere Dosen als inhalativ üblich benötigt werden. Wenn man bedenkt, dass diese Effekte immer noch in etwa ein Viertel oder die Hälfte der üblichen Dosierung von ca. 200 mg benötigen, so müssen hierfür 50 bis 100 mg peroral appliziert werden. Unter der Annahme, dass bei inhalativer Gabe die Dosis reduziert werden könnte, müssten selbst bei einer rein hypothetischen Reduktion um 90 % immer noch 5 bis 10 mg Theophyllin in die Lunge abgegeben werden. Verglichen mit der etablierten Therapie durch inhalative Corticosteroide in einem Bereich von 100 – 400 µg nomineller Dosis (z.B. Budesonid Easyhaler®, Orion Corporation, Finnland) ist die benötigte Dosis also um ein Vielfaches erhöht. Basierend auf den zuvor genannten Zahlen ist hier der größte kommerzielle Erfolg zu erwarten und daher auch die Wahrscheinlichkeit am höchsten, dass neue Produkte entwickelt werden.

Infektionen

Arzneimittel um lokale Infektionen der Lunge zu behandeln sind von hoher ethischer Bedeutung. Es gibt verschiedene Arten der Lungeninfektionen und nur wenige am Markt erhältliche inhalative Darreichungsformen. Da diese Therapien Dosierungen im Milligramm-Bereich benötigen, sind sie meistens als Lösungen für Vernebler entwickelt. Dies führt in der Regel zu länger dauernden Anwendungen mit eher unkomfortablen, nicht tragbaren Geräten (vgl. Tabelle 1)^(19,20) Ein passender Vergleich ist beispielsweise die gemessene Applikationszeit von 4,9 Minuten bei Verwendung des TOBI® Podhalers® mit 15,8 Minuten für die TOBI® Verneblerlösung mit dem PARI LC PLUS™.⁽²¹⁾ Des Weiteren kommt hinzu, dass der

Pulverinhalator effektiver als ein Vernebler arbeitet, da normalerweise viel Aerosol während der Ausatemungsintervalle eines Atemzyklus an die Umwelt verloren geht. Darüberhinaus erreichen verschiedene Verneblermodelle nicht immer die gleiche benötigte Tröpfchengrößenverteilung⁽²⁰⁻²²⁾, und führen theoretisch zu einer undefinierten Qualität in der Therapie.

Tabelle 1 Liste verschiedener antimikrobieller inhalativer Darreichungsformen

Art der Infektion	Indikation	Wirkstoff	Arzneimittel	Darreichungsform	Empfohlene Tagesdosis
Bakteriell	Pseudomonas aeruginosa Infektion bei Cystischer Fibrose	Collistin	Colistin CF 1Million I.E.®	Pulver & Lösungsmittel für eine Verneblerlösung	2 x 1 Million I.E.
		Collistin	Colobreathe® 125 mg	Pulverinhalator	2 x 125 mg
		Tobramycin	TOBI® 300 mg/5 ml	Lösung zur Verneblung	2 x 300 mg
			TOBI® Podhaler® 28 mg	Pulverinhalator	112 mg (4 x 28 mg)
		Aztreonam	Cayston® 75 mg	Pulver & Lösungsmittel für eine Verneblerlösung	3 x 75 mg
Viral	Influenza A u. B	Zanamivir	Relenza™ 5 mg/dose	Pulverinhalator	2 x 2 x 5 mg 20 mg
	Respiratory Syncytial Virus	Ribavirin	Virazole® 6 g	Pulver für eine Verneblerlösung	12-18 h Inhalation Einer 2% Dilution
Mycosis	Pneumocystis carinii pneumonia	Pentamidin Isothionat	NebuPent® 300 mg	Verneblerlösung	1 x 300 mg Alle 4 Wochen

Ein spezieller Fall unter den Infektionskrankheiten der Lunge ist Tuberkulose (TB). Knapp ein Drittel der weltweiten Bevölkerung ist mit dem Mycobacterium tuberculosis infiziert und 2011 gab es 8,8 Millionen Krankheitsfälle mit knapp 1,5 Million Toten, meistens in den Entwicklungsländern.^(23,24) Ziel einer Therapie ist die Heilung des Patienten und falls es keine zusätzlichen Komplikationen gibt, wie Resistenzentwicklungen oder Begleiterkrankungen, wird eine 2 Monate andauernde Initialtherapie mit 4 verschiedenen Wirkstoffen und anschließend eine weiterführende 4 Monate lange Therapie mit 2 verschiedenen Wirkstoffen angesetzt.⁽²⁵⁾ Eine lokale Therapie wäre wünschenswert, da man höhere sterilisierende Dosen an den Wirkort bringen, und gleichzeitig systemische Nebenwirkungen vermeiden bzw. reduzieren, sowie evtl. die Therapiedauer verkürzen könnte. Unglücklicherweise ist derzeit kein inhalatives Arzneimittel verfügbar.⁽²⁶⁾

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass Pulverinhalatoren hohe Dosen abgeben können und auch keine wässrigen Lösungen benötigen, die potentiell kontaminiert werden könnten. Daher wären Pulverinhalatoren eine für den Patienten ideale Darreichungsform für die Behandlung infektiöser Lungenkrankheiten.

Systemische Therapie

Inhalation ist auch eine mögliche Route für eine systemische Therapie, wie bereits für die Behandlung von Migräne gezeigt wurde (Medihaler Ergotamine[®], 3M US), oder zumindest in klinischer Entwicklung für Parkinson oder erektile Dysfunktion (Wirkstoff: Apomorphine, Vectura UK) oder Tumorschmerzen (Fentanyl Taifun[®], AKELA Pharma US) ist. Des Weiteren bieten inhalative Darreichungsformen auch eine Alternative zur Injektion von Proteinen und Peptiden. Dies ist für Insulin mit dem Produkt Exubera[®] (Pfizer, US) gezeigt worden, welches von der FDA die Zulassung erhalten hat. Es wurde 2006 vom Markt genommen, da es zu geringe Umsatzzahlen erreichte und nicht abschließend geklärte Sicherheitsbedenken aufwies.⁽²⁷⁾ Wie auch immer, es wird neben Insulin an mehreren anderen Proteinen geforscht, welche über die Lunge für systemische oder lokale Effekte in verschiedenen Indikationen abgegeben werden sollen.⁽²⁸⁾ Ein Hochdosis-Inhalator würde das mögliche Spektrum systemischer Therapien über die Lunge appliziert erweitern, da für eine ausreichend hohe Dosis je nach Potenz des Arzneimittels oft mehrere Milligramm verabreicht werden müssten.

2. Design-Prozess

2.1. Einführung in den Design-Prozess

Der eingangs besprochene Design-Prozess soll im Folgenden geplant und ausgeführt werden. Als großes übergeordnetes Ziel gilt es die erforderliche Dosierung in bestmöglicher Qualität zu erreichen. Dazu werden insbesondere die zwei Methoden „Quality Function Deployment“ und „Axiomatic Design“ angewandt. Diese stammen aus der Automobilbranche und werden dort als Bausteine für das Erreichen des Qualitätsziels Six Sigma verwendet. Dies bedeutet, in einem Prozess entstehen Produkte deren Qualitätsmerkmale normalverteilt um einen Mittelwert μ mit einer Standardabweichung σ verteilt sind. Bei einem Prozess auf Niveau des Six Sigma Levels ist dieser Mittelwert μ theoretisch jeweils 6 Standardabweichungen (6σ) von den Toleranzgrenzen entfernt. Der Mittelwert μ liegt also genau in der Mitte eines Intervalls aus mindestens 12 Standardabweichungen (12σ) zwischen den akzeptablen Qualitätsgrenzen. Da es auf Dauer in der Praxis zu Mittelwertverschiebungen kommt, wird definitionsgemäß von einer Mittelwertverschiebung von 1,5 Standardabweichungen gegenüber der Toleranzmitte ausgegangen. Der kleinste Abstand des Mittelwertes von einer Toleranzgrenze beträgt dann nicht 6, sondern nur 4,5 Standardabweichungen. Letztlich sagt dieses Qualitätsmerkmal aus, dass sich pro Million Fehlermöglichkeiten 3,4 Fehler ereignen.⁽²⁹⁾ In der Pharmaindustrie werden Arzneimittel derzeit durchschnittlich auf einem Level von 2-3 σ produziert, d.h. es entstehen 66807 – 308537 Fehler pro Million Fehlermöglichkeiten. An den Patienten wird allerdings in Six Sigma Qualität ausgeliefert, da durch die Qualitätskontrolle fehlerhafte Chargen aussortiert werden. Diese Vorgehensweise ist jedoch teuer und darüberhinaus kann Qualität nicht in ein Arzneimittel getestet, sondern nur hinein entwickelt werden.⁽³⁰⁾ Diese Erkenntnis ist von den Behörden aufgenommen worden und unter anderem in Form der ICH-Guidelines umgesetzt worden. Die Unternehmen sind angehalten ihre Produktionsprozesse kontinuierlich zu verbessern und die qualitätsbestimmenden Faktoren ihres Produktes zu erkennen, sowie zu beherrschen.⁽³¹⁾

Hinzu kommt, dass über Pulverinhalatoren oder inhalative Darreichungsformen im Allgemeinen viele Mängel berichtet worden sind, wie falsche Bedienung durch den Patienten oder eine zu ungenaue, nicht robuste Dosierung. Die Auswirkungen dieser Mängel sind möglicherweise im realen Leben größer als in kontrollierten klinischen Studien, wie beispielsweise eine pragmatische Studie über die Effektivität von oral applizierten Leukotrien Rezeptor Antagonisten (LTRAs) bei Asthma zeigt. Hier wurden Patienten von ihren Hausärzten über 2 Jahre behandelt und bewerteten mittels eines validierten Fragebogens regelmäßig die Kontrolle über ihre Asthmaerkrankung. Überraschenderweise zeigten die Leukotrien Rezeptor Antagonisten Gleichwertigkeit gegenüber den inhalierten Kortikosteroiden und lang wirksamen Betamimetika. Eigentlich war laut den kontrollierten klinischen Studien eine Überlegenheit der inhalativ verabreichten Wirkstoffe zu erwarten gewesen. Dies könnte einerseits durch eine schlechtere Therapietreue bei den inhalativen Darreichungsformen oder andererseits durch eine falsche oder unzureichend gute Bedienung des Inhalators zu erklären sein.^(32,33)

Eine weitere pragmatische Studie untersuchte die Effizienz eines Dosieraerosols mit der eines Pulverinhalators. Es wurde hier eine bessere Asthmakontrolle bei Benutzung des Dosieraerosols ermittelt. Da die Studie in Großbritannien stattfand, wo häufiger Dosieraerosole verschrieben werden, nahmen die Autoren an, dass diese Inhalatortechnik von Ärzten wie Patienten besser trainiert war. Zuvor durchgeführte ähnliche Studien hatten gegenteilige Ergebnisse gezeigt. Daher wurde schlussgefolgert, dass gleichzeitige Verwendung verschiedener Inhalatortypen Fehlbedienungen verursachen könnte.⁽³⁴⁾ Trotz der eingeschränkten Aussagekraft pragmatischer Studien können diese Ergebnisse nicht ignoriert werden, da zum Beispiel Asthma eine oft schlecht kontrollierte Krankheit ist und Gründe beispielsweise in einer nicht ausreichend guten Bedienung des Inhalators liegen können.^(35,36)

In dieser Arbeit ist der Begriff der Qualitätssicherung daher weiter gefasst und vor allem der Applikationsprozess betrachtet. Es wird zuerst ein Anforderungsprofil erstellt, welche Funktionsanforderungen einen Einfluss auf die Qualität des Inhalators haben. Besonders wird auch auf die Qualität der Dosierung in der inhalativen Therapie eingegangen, einschließlich der Einflüsse durch (Fehl-) Bedienung des Patienten. Mit Anwendung dieser Methoden erfolgt der

Versuch systematisch mögliche Probleme oder Fehlerquellen in der Anwendung eines Hochdosis-Inhalators aufzuschlüsseln und dafür Lösungsmöglichkeiten zu zeigen.

2.2. Methoden

2.2.1. Quality Function Deployment

„Quality Function Deployment (QFD) ist die amerikanisch-englische Übersetzung eines aus Japan stammenden Begriffes und bedeutet sinngemäß das systematische Umsetzen von Kundenerwartungen und -forderungen in Produkt- und Prozessspezifikationen oder funktionale Qualitätsentwicklung.“⁽³⁷⁾

Diese Methode hat die Intension, relativ unspezifische Kundenwünsche (Voice of Customer, VoC) in konkrete Konstruktionsanforderungen (Functional Requirement, FR) umzusetzen.

Diese konkreten Konstruktionsanforderungen besitzen einen messbaren Zielparameter, der innerhalb eines festgelegten Toleranzbereichs liegt (Critical to Quality, CtQ). Sollte der Inhalator beispielsweise für einen ganzen Monat geeignet sein, wäre die CtQ bei einer 2x täglichen Dosierung, 60 applizierbare Dosen in einem Gerät bereit zu stellen.

Prinzipiell sollten alle Kundenwünsche voll erfüllt sein. Allerdings kann der Fall eintreten, dass sich zwei Wünsche gegenseitig widersprechen. Zum Beispiel die Forderung nach einem kleinen Gerät, das aber viele Dosen beinhalten soll. Zu diesem Zweck bewertet der Kunde die Bedeutung seiner einzelnen Forderungen (Customer Importance, CI). Im vorliegenden Fall geschieht dies durch zur Verfügung gestellte Umfragen an Ärzten und Patienten. Diese Daten sind exzerpiert, die Werte gerundet und von 1 bis 5 skaliert worden. Wobei der Wert 5 einer essentiellen und 1 einer sehr geringen Bedeutung gleich kommt.

Oft erfüllt das Erreichen des Zielparameters einer Konstruktionsanforderung in gewissem Ausmaß auch andere Konstruktionsanforderungen. Dies wird in der Planung berücksichtigt, indem man einen Schätzwert wählt, der den Einfluss eines Zielparameters auf eine nicht direkt zugehörige Konstruktionsanforderung angibt. Dieser Schätzwert nimmt einen Wert von 1 für einen geringen und einen Wert von 9 für einen besonders starken Einfluss an. Anschließend wird dieser Schätzwert mit der zugehörigen Kundenbedeutung multipliziert. Die Summe aus den

zu einer Konstruktionsanforderung gehörenden Produkten ergibt die absolute Bedeutung einer Konstruktionsanforderung (Absolute Importance, AI, vgl. Gleichung 9).

$$AI(CtQ) = \Sigma[(CI \text{ of } FRn) \times (Impact \text{ of } CtQ \text{ on } FRn)]$$

Gleichung 9 Absolute Importance

Die absolute Bedeutung ist etwas sensibler für die Planung und das Priorisieren der Anforderungen. Das Resultat ist aber auf Schätzungen basierend und daher sind kleinere Unterschiede eher vernachlässigbar. Klare Trends sollten allerdings berücksichtigt werden.^(29,37)

2.2.2. Konzept Selektion

Hat man mehrere Konzepte zur Auswahl gibt es die Möglichkeit anhand der absoluten Bedeutung eine Entscheidung zu treffen. Den Lösungen werden Punkte von 1 (schlecht) bis 5 (sehr gut) vergeben, inwiefern welches Konzept die jeweilige Konstruktionsanforderung am Besten umsetzt. Zusätzlich multipliziert man diese Bewertung mit der Absoluten Bedeutung und summiert die so erhaltenen Einzelwerte auf. Die resultierende Gesamtsumme ist ein Maß für den Grad der Umsetzung aller Kundenwünsche. Idealerweise werden für diese Bewertung experimentell ermittelte Daten verwendet. Für die Planung stehen in der Regel allerdings nur Schätzwerte von sachkundigen Personen zur Verfügung.⁽³⁷⁾

2.2.3. Axiomatic Design

Die aus dem vorangegangenen QFD-Prozess entwickelten Konstruktionsanforderungen benötigen eine technische Lösung. In der Nomenklatur dieser Methoden spricht man von Function Requirements (FRs) die von Design Parametern (DPs) gelöst werden. Bei der Auswahl dieser DPs geht man nach den Axiomatic Design Prinzipien vor.

„Axiomatic Design ist eine strukturierte, systematische Vorgehensweise zur Entwicklung von Systemen ... mit minimaler Komplexität durch die systematische Umsetzung von Kundenforderungen in Funktionsanforderungen, Designparameter und Prozessmerkmale unter Berücksichtigung des Unabhängigkeits- und Informationsaxioms.“⁽³⁸⁾

Unabhängigkeitsaxiom

Das Unabhängigkeitsaxiom ist erfüllt, wenn in einem System, Produkt oder Prozess, welches mehrere Funktionen beinhaltet, jede Funktion von einem einzelnen Design Parameter erfüllt ist. Ein solches System würde man auch als ein entkoppeltes System bezeichnen. Das Gegenteil stellt ein gekoppeltes System dar, hier beeinflussen mindestens 2 Designparameter gleichzeitig 2 Funktionen. Ein anschauliches Beispiel sind zwei verschiedene Typen Wasserhähne.

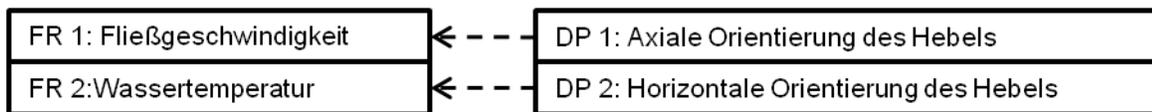


Bild 2 Schema eines entkoppelten Designs, angewandt auf einen Wasserhahn. (← - - = kontrolliert)

Die axiale Orientierung des Hebels kontrolliert die Fließgeschwindigkeit und die Horizontale Orientierung kontrolliert die Wassertemperatur. So werden beide Kriterien getrennt angesteuert und beeinflusst.

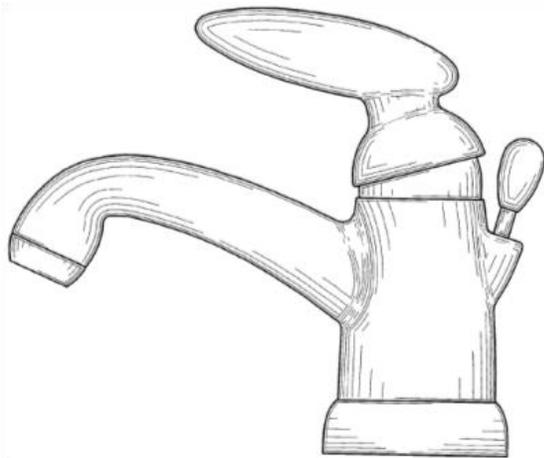


Bild 3 Abbildung eines Wasserhahns gesteuert durch 1 Hebel⁽³⁹⁾

Fließgeschwindigkeit und Wassertemperatur werden jeweils getrennt angesteuert und die richtige Einstellung kann schnell gefunden werden.

welche Menge Warm- oder Kaltwasser einströmt, stellt sich die Fließgeschwindigkeit und die Temperatur ein (siehe Bild 4 und Bild 5).

Bild 2 zeigt das Schema eines entkoppelten Designs angewandt auf einen Wasserhahn, wie in Bild 3 dargestellt. Dieser gewöhnliche Wasserhahn hat die 2 Funktionen zu erfüllen, Wasser in einer bestimmten Geschwindigkeit und Temperatur zu liefern.

Der Wasserhahn steuert die Temperatur über die horizontale Orientierung des Hebels und die Fließgeschwindigkeit über dessen axiale Stellung. Das Modell eines Wasserhahns mit 2 Hebeln steuert die Funktionen anders. Jeweils ein Hebel steuert den Zufluss an Wasser, und anteilig



Bild 4 Schema eines gekoppelten Designs angewandt auf einen Wasserhahn(← - - - =kontrolliert)

Der Öffnungswinkel des Kaltwasseranschlusses kontrolliert sowohl die Fließgeschwindigkeit als auch die Wassertemperatur, die auch beide durch den Öffnungswinkel des Warmwasseranschlusses kontrolliert werden. So beeinflussen beide Öffnungswinkel gegenseitig die zwei Kriterien.

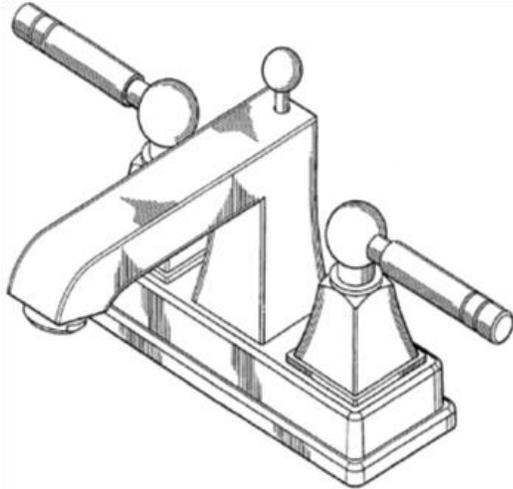


Bild 5 Abbildung eines Wasserhahns gesteuert mit 2 Hebeln⁽⁴⁰⁾

Der Warmwasser wie auch der Kaltwasserhebel kontrollieren beiderseits sowohl Fließgeschwindigkeit als auch Temperatur des Wassers. Die richtige Einstellung ist hier schwieriger zu finden.

solch entkoppeltes System deutlich einfacher und weit weniger komplex als ein gekoppeltes System.

Als ein noch gut zu beherrschendes System gilt das einseitig entkoppelte System. Das bedeutet, in einem Produkt mit 2 Funktionen beeinflusst 1 Designparameter 2 Funktionen gleichzeitig und 1 Designparameter nur 1 Funktion.^(29,38,41)

Vergleicht man beide Prinzipien miteinander, so wird deutlich, dass der Wasserhahn mit 1 Hebel ein einfacheres System ist, bzw. die Steuerung weniger komplex ist. Nimmt man einen Prozess an, der eine bestimmte Wassermenge über einen konstanten Zeitraum, mit definierter Temperatur benötigt und müsste diesen kontinuierlich aufgrund schwankenden Wasserdrucks und variabler Leistung des Boilers nachregulieren, würde eine entkoppelte Steuerung leichter zu Ergebnissen innerhalb des Toleranzbereichs führen. Angewandt auf Systeme, Produkte oder Prozesse, die weit mehr als nur 2 Funktionen zu erfüllen haben, ist ein

ZigZag-Prozess

Die Funktionen und Designparameter durchlaufen verschiedene Hierarchieebenen. Das Unabhängigkeitsaxiom soll für jede Ebene erfüllt sein, bevor die einzelnen Designparameter in die jeweils eigenen Konstruktionsanforderungen aufgelöst werden. Für diese Konstruktionsanforderungen werden anschließend wiederum Lösungen oder Designparameter ermittelt, bis schließlich nicht weiter definiert werden kann. Dies ist natürlicherweise der Fall bei geometrischen Angaben wie Rohrdurchmesser, oder Zulieferer- und Eingangsspezifikationen für das verwendete Material.^(38,41)

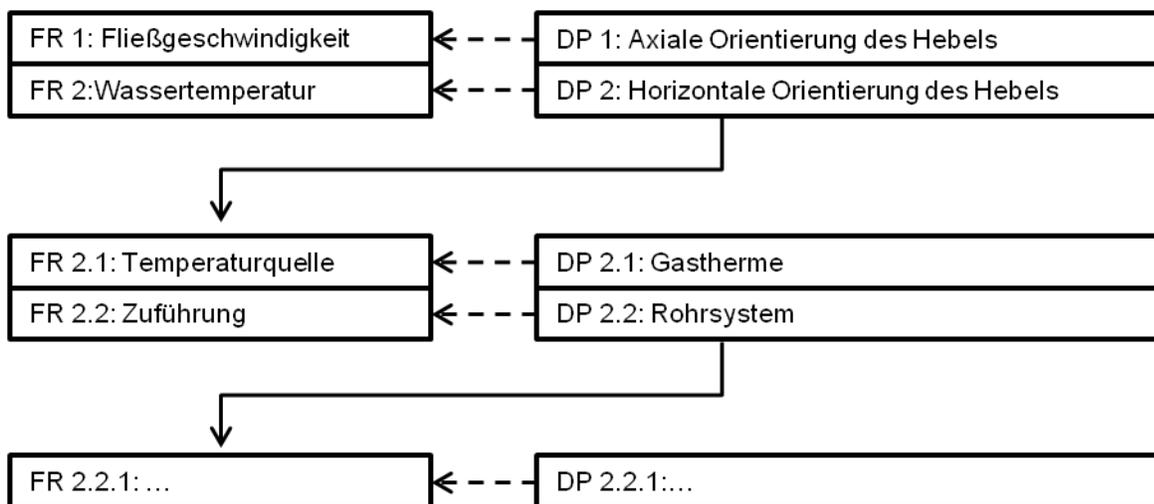


Bild 6 ZigZag-Prozess zur Beschreibung und Ermittlung aller Hierarchieebenen (← - - - =kontrolliert)

Die oberste Hierarchieebene ist entkoppelt, also die Funktionen werden getrennt angesteuert. Im ZigZag-Prozess können nun eine Ebene tiefer die Konstruktionsanforderungen (FRs) für die Wassertemperatur beschrieben werden, die ihrerseits erneut getrennt voneinander bedingt werden sollten. So kann fortgefahren werden, bis zur unteren Hierarchieebene, in der nichts weiter definiert werden kann. Dies kann beispielsweise bei den Materialeigenschaften der Rohrleitung der Fall sein.

Informationsaxiom

Das zweite Gesetz, welches es zu erfüllen gilt, ist das Informationsaxiom. Dieses besagt, dass die bessere Lösung für ein Qualitätsmerkmal diejenige ist, die mit der höheren Wahrscheinlichkeit P_i zu einem Ergebnis innerhalb der Toleranzgrenzen führt. In der Nomenklatur nach Axiomatic Design spricht man von der Lösung mit dem niedrigsten Informationsgehalt. Der Informationsgehalt I_i ist definiert als der negative Logarithmus der Erfolgswahrscheinlichkeit P_i .

Wenn die Verteilungsfunktion und die Toleranzgrenzen der Erfolgswahrscheinlichkeit P_i bekannt sind, kann diese Wahrscheinlichkeit berechnet werden. (siehe Gleichung 10).

$$I_i = \log_2 \frac{1}{P_i} = -\log_2 P_i$$

Gleichung 10 Informationsgehalt I_i

Für ein gekoppeltes System errechnet sich der Informationsgehalt aus der bedingten Wahrscheinlichkeit P_{ij} , da die Erfolgswahrscheinlichkeit eine Funktion von der Erfüllung der gekoppelten Lösung abhängig ist.

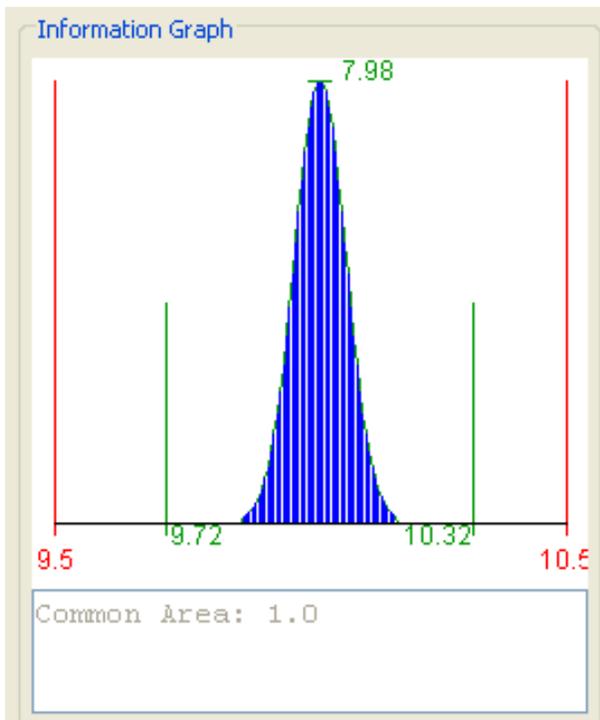


Bild 7 Darstellung einer Wahrscheinlichkeitsverteilung mit einer Erfolgswahrscheinlichkeit von 1,0

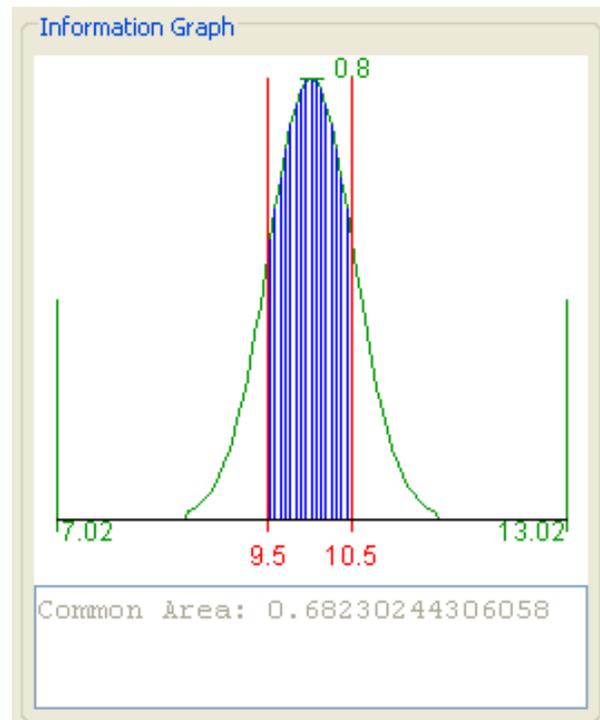


Bild 8 Darstellung einer Wahrscheinlichkeitsverteilung mit einer Erfolgswahrscheinlichkeit von 0,68

Bild 7 und Bild 8 zeigen Wahrscheinlichkeitsverteilungen mit 6-facher Standardabweichung (grüne Linien) für die Messwerte eines Qualitätsmerkmals. Die blau markierte Fläche gibt die Erfolgswahrscheinlichkeit (Common Area) wieder, innerhalb des Toleranzbereichs von +/- 10 % (rote Linien) zu liegen. So arbeitet die Technik, die zu der Verteilung mit einer Erfolgswahrscheinlichkeit von 1,0 in Bild 7 führt reproduzierbarer als diejenige, die zu der Verteilung und der Erfolgswahrscheinlichkeit von 0,68 aus Bild 8 führt.

Bild 7 zeigt eine Erfolgswahrscheinlichkeit von 1 innerhalb der Toleranzgrenzen (rot). Die grünen Grenzen markieren das Intervall für die 6-fache Standardabweichung um den Mittelpunkt. Der negative Logarithmus oder der Informationsgehalt solch einer Lösung wäre 0, also eine einfache, bzw. nicht komplexe Option. In Bild 8 ist ein schlechteres Verfahren zu sehen, die nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,68 zu Ergebnissen innerhalb der Toleranzgrenzen führt. Der negative Logarithmus oder der Informationsgehalt dieser Lösung beträgt demnach 0,55 und stellt daher eine komplexere Lösung dar. Summiert man die Informationsgehalte aller Konstruktionsanforderungen und Designparameter, erhält man den Informationsgehalt eines Produktes oder Prozesses und damit eine Vergleichsmöglichkeit.⁽⁴¹⁾

Um eine möglichst große Auswahl an Designparametern zu erlangen, wird in dieser Arbeit eine Patentrecherche zu Inhalatoren durchgeführt. Geeignete Designparameter, die innerhalb eines Patentes implementiert sind, werden exzerpiert und hinsichtlich ihrer Erfolgsaussicht bewertet. Weitere Bedingung ist, dass die Laufzeit des Patentschutzes bis 2015 nach Möglichkeit abgelaufen ist, um Handlungsfreiheit (Freedom to operate) für eventuell entstehende Produkte zu gewährleisten.

Zur Ausarbeitung der Axiomatic Design Methode wird die Software Acclaro DFSS™ V5.0 (Axiomatic Design Solutions, Inc., Boston, USA) verwendet.

2.3. Ergebnisse der Planung

2.3.1. Konstruktionsanforderungen

Die Zusammenfassung des Quality Function Deployment Prozesses ist in Tabelle 2 dargestellt, einschließlich der Voice of Customer und der daraus abgeleiteten Function Requirements mit ihrer Customer Importance. Damit verbunden ist die Critical to Quality bzw. der messbare Zielparameter, für welchen hier ein gewünschter oder benötigter Zielbereich angegeben ist. Für diese Arbeit werden die Kundenwünsche weitestgehend aus verschiedenen Publikationen, die Verbesserungen im Sinne des Patienten fordern, abgeleitet. Darüberhinaus werden noch die für den Pharmazeutischen Hersteller wichtigen Aspekte berücksichtigt.

Darauf folgend wird der Design-Prozess für einen Pulverinhalator durchgeführt, indem die einzelnen FRs erörtert werden und passende Design-Parameter als Lösungsvorschläge aufgeführt werden. Die Design Parameter stammen größtenteils aus Patenten, deren Schutz bereits abgelaufen oder fast abgelaufen ist.

Tabelle 2 Zusammenfassung des Quality Function Deployment Prozesses zur Ableitung der Voice of Customer in konkrete Anforderungen (CtQs)

Voice of Customer	Function Requirements	Customer Importance	Critical to Quality	Zielbereich
Dosierung	Gleichförmige Dosierung	Essentiell	Fine Particle Dose [mg]	> 2 mg FPD (+/- 10 %) bei 30 l/min
	Flussratenunabhängigkeit	Essentiell	FPD (1 kPa) / FPD (4 kPa)	+/-30% FPD bei 1 kPa bzw. 4 kPa
	Geeignet für vers. Formulierungen	Essentiell	Vers. Formulierungen anwendbar	Formulierung A und Formulierung BM anwendbar
Wiederverwendbar	Wenig zurückbleibendes Pulver	Essentiell	Zurückbleibender Wirkstoff	< 20 % Rückstand im Inhaler nach 30 Dosen
	Gesicherte Hygiene	Essentiell	Mikrobiologische Aktivität	Keine bei bestimmungsgemäßen Gebrauch
Dosiszähler	Dosiszähler	Essentiell	Dosiszähler vorhanden	Ja/nein
Angenehme & zufriedenstellende Inhalation	Patient erkennt einen Effekt	Hoch	Patientenbewertung	Patientenbefragung und Bewertung
	Wenig Nebenwirkungen im Rachen	Hoch	Rachendeposition	Rachendeposition < 50 % DD im Finlayrachen
	Kein schlechter Geschmack	Hoch	Geschmackstest	Patientenbefragung und Bewertung
	Angenehme Inhalation	Hoch	Strömungswiderstand	0,016 (mbar ^{-0,5})*min/l
Fehlbedienung vermeiden	Selbst erklärendes Gerät	Hoch	Handling Studie	Patientenbefragung und Bewertung
	Leichte Inhalation	Hoch	Atemzugsbetriebenes Gerät	ja/nein
	Schnelle Applikation	Mittel	Anzahl benötigter Schritte	n(Anwendungsschritte) = 3-5
	Mehrfachdosisinhalator	Mittel	entwickelt	30 - 60 Dosen in einem Inhaler
Tragbares Gerät	Geringe Größe	Niedrig	Größe	< 250 cm ³ ?
	Geringes Gewicht	Niedrig	Gewicht	< 500 mg ?
	Verschlusskappe	Niedrig	Verschlusskappe angebracht	ja/nein
Attraktives Design		Mittel	Patientenbewertung	Patientenbefragung und Bewertung

VoC: Dosierung

Die Gewährleistung einer korrekten Dosierung stellt eine der wichtigsten Anforderungen an die pharmazeutische Qualität dar, und ist natürlich von essentieller Bedeutung. Für unsere Zwecke ist dieser Kundenwunsch in drei Teile aufgeteilt, trotz der Tatsache, dass sich praktisch alle gegenseitig beeinflussen.

FR: Gleichförmige Dosierung

Um eine gleichmäßige Dosierung über einen bestimmten Zeitraum zu gewährleisten, muss die Pulverformulierung ihrer Ausbringungs- und Dispergiereigenschaften erhalten. Dies ist neben der chemischen Stabilität der Inhaltsstoffe eine zusätzliche, physikalisch-chemische Herausforderung. Da die interpartikulären Kräfte und die Kohäsivität inhalierbarer Pulverformulierungen sehr groß sind, wird die Dosierung sehr anspruchsvoll. So gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten dieses Problem zu kontrollieren. Zum einen werden vordosierte Pulverkavitäten in einem Einfach- bzw. Mehrfachdosis-Inhalator verwendet oder in einem Reservoir-Inhalator wird eine bestimmte Mengeneinheit vor jeder Dosierung abgemessen.⁽¹¹⁾

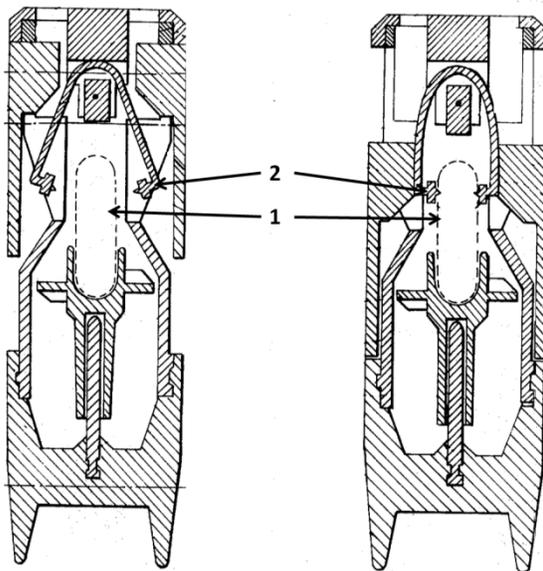


Bild 9 Patent des Spinhalers⁽⁴²⁾
Einschließlich Kapsel (1) und Anstech-Mechanismus (2)
Links ist der Ausgangszustand zu sehen und rechts sieht die Kapsel angestochen.

Ein bekannter Inhalatortyp mit einer vordosierten, einzelnen Dosis ist der Kapsel basierte Inhalator, wie zum Beispiel der 1967 eingeführte Spinhaler^{®(43)} (Bild 9) oder später der Inhalator M[®]. Da diese Systeme vor langer Zeit eingeführt wurden und der Patentschutz üblicherweise nach 20 Jahren abläuft, sind sie definitiv eine verfügbare Option für eine neue Entwicklung. Die austauschbare Kapsel (1) wird angestochen (2) und vibriert in der Kapselkammer um die Dosis freizusetzen. Danach wird die Kapsel (1) entfernt und entsorgt. Unglücklicherweise ist die

Kapselhülle nur ein unzureichender Schutz gegen Feuchtigkeits- und Temperatureinflüsse. Je nach Anforderungen der Formulierung muss die Kapsel beispielsweise noch in Aluminiumblister verpackt werden.^(5,11,44)

Diese Aluminiumblister sind auch in der Lage die Pulverformulierung als Primärpackmittel zu lagern. Darüberhinaus können diese in einem Einfach- oder Mehrfachdosis-Inhalator verwendet werden. Egal wie diese Pulverbehältnisse eingesetzt werden, benötigen sie einen Öffnungsmechanismus.

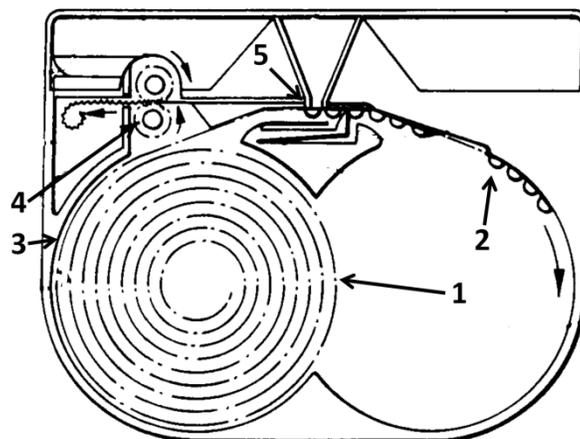


Bild 10 Zeichnung aus dem Patent des Diskus^{®(45)}

In diesem Mehrfachdosisinhalator sind mehrere Pulverkavitäten (2) in einen Blisterstreifen (1), der mit einer Deckfolie (3) versiegelt ist, eingearbeitet. Die Deckfolie wird durch einen Peelingmechanismus (4) abgezogen und die so geöffnete Pulverkavität kann die Arzneistoffformulierung gegen eine Platte (5) gedrückt durch eine Öffnung abgeben. Vorteil der Apparatur sind die getrennt voneinander vorliegenden Wirkstoff-Dosierungen, wodurch Entmischungen vermieden werden und eine kontinuierlich gleichmäßige Dosierung sicher gestellt ist, sowie der vergleichsweise gute Schutz gegen Umwelteinflüsse durch die Aluminiumblister.

Das auf dem Markt wohl bekannteste Beispiel für einen Blister basierten Pulverinhalator ist der Diskus[®], aus Patent Bild 10 entnommen ist. Der Blisterstreifen (1) besteht aus einer Aluminiumfolie, in die mehrere Kavitäten (2) zur Aufbewahrung der Formulierung eingearbeitet sind. Diese Kavitäten werden mit einer Deckfolie (3) versiegelt, welche während der Anwendung von der Kavität abgezogen wird. Dieser Mechanismus wird als „peeling“ (4) bezeichnet. Die so geöffnete Kammer ist an eine Platte (5) gedrückt und durch einen Lufteinlass- und einen Luftauslasskanal in der Platte kann das Pulver ausgebracht werden. Da dieses System keinerlei Barrieren im Strömungsfeld beinhaltet, ist eine gleichförmige Dosierung verhältnismäßig einfach zu erreichen.⁽⁴⁵⁾

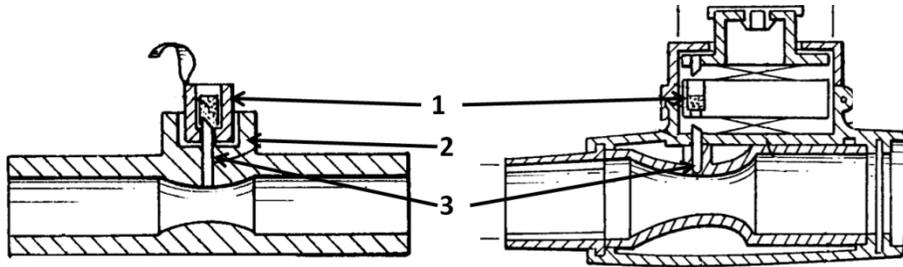


Bild 11 Anstechmechanismus für versiegelte Kavitäten (links) und die zugehörige Implementierung in einen Mehrfachdosis-Inhalator (rechts)⁽⁴⁶⁾

Hier werden die Pulverkavitäten (1) in geeigneten Halterungen (2) von einer hohlen Nadel (3) angestochen. Durch die hohle Nadel kann die Arzneistoffformulierung während der Inhalation ausgebracht werden.

Der Pulverinhalator aus Bild 11 kann als Einfach- und als Mehrfachdosis-Inhalator entwickelt werden. Der Einfachdosis-Inhalator arbeitet mit austauschbaren, verschlossenen Kavitäten (1) und geeigneten Haltern (2). Das Patent führt verschiedene Anstechmechanismen auf, mit der Besonderheit, dass eine hohle Nadel (3) verwendet wird, die als Einlass- und Auslasskanal fungieren kann. Der Mehrfachdosis-Inhalator arbeitet auch mit diesen Anstechelementen (3) und besitzt darüberhinaus eine Disk, welche mit einer Vielzahl an Kavitäten (1) versehen ist und die Position wechseln kann.⁽⁴⁶⁾

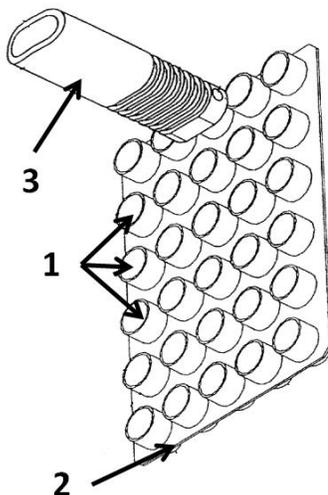


Bild 12 Mehrfachdosis-Inhalator mit Mundstück (3), das in der Lage ist die auf einer Platte (2) angeordneten Kavitäten (1) anzustechen und so die Arzneistoffformulierung freizusetzen.⁽⁴⁷⁾

Das System aus Bild 12 arbeitet mit Kavitäten (1) die auf einer flachen Platte (2) angelegt sind. Das Mundstück (3) besteht aus einem Kanal und dessen Endstück ist in der Lage die Deckfolie der Kavitäten (1) mit mehreren Elementen anzustechen, nachdem man es manuell in die richtige Position gebracht hat.⁽⁴⁷⁾

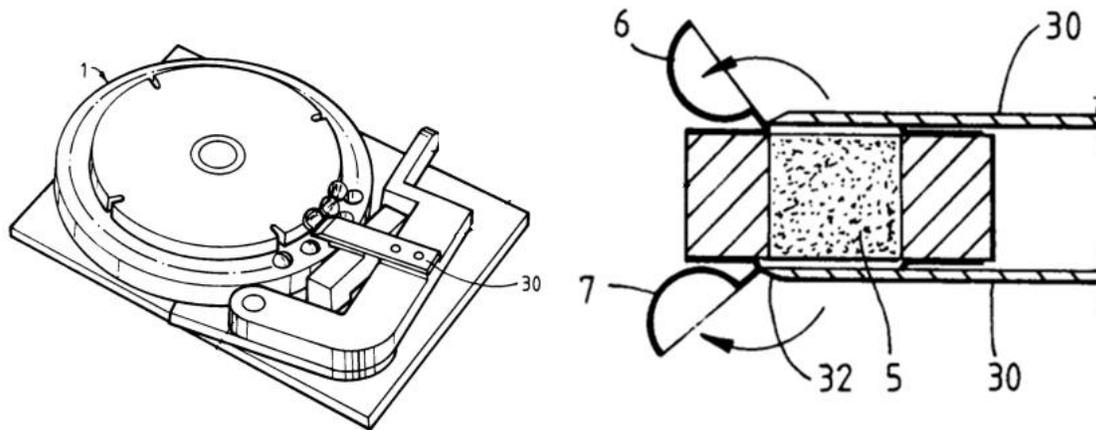


Bild 13 Pulverkavitäten (5) mit abtrennbaren Verschlüssen (6,7)⁽⁴⁸⁾

In diesem Mehrfachdosis-Inhalator können die auf einer Scheibe (1) angeordneten Pulverkavitäten (5) durch die Öffnung von abtrennbaren Verschlüssen (6,7) ihre Dosis abgeben.

In Bild 13 sind erneut vorabgefüllte Dosen in Pulverkavitäten (5) auf einer Scheibe (1) angeordnet. Diese Container haben die Besonderheit mit abtrennbaren Verschlüssen (6,7) ausgestattet zu sein. Die Vorrichtung (30,32) mit der diese Verschlüsse abgetrennt werden, formt mittels eines eingelassenen Kanals gleichzeitig den Weg für den Atemstrom. Vorteil dieses Systems ist das Fehlen jeglicher Hindernisse, die einer quantitativen Entleerung im Weg stehen könnten. Speziell bei dieser Anordnung sollte die Strömung auf alle Zonen wirken können, da sie von oben nach unten verläuft.⁽⁴⁸⁾

Eine weitere Möglichkeit zu dosieren ist ein Reservoir-Pulverinhalator, wie z.B. der Turbohaler®. So ein Gerät hat den Vorteil einer kleinen Größe und die Stückkosten sind geringer als eine bei einer vorabgemessenen Kapsel oder einer Blister basierten Alternative.⁽⁵⁾ Leider sind inhalationsfähige Pulver generell schwer zu dosieren⁽¹¹⁾ und daher ist es schwierig solch ein System für eine große Auswahl an Formulierungen ohne größere Variabilität zu entwickeln. Des Weiteren stellen Reservoirsysteme oft nur eine schwache Barriere gegen Feuchtigkeits- und Temperatureinflüsse dar.⁽⁵⁾ Wie auch immer, es gibt Ideen wie man diesen Nachteilen begegnen könnte.

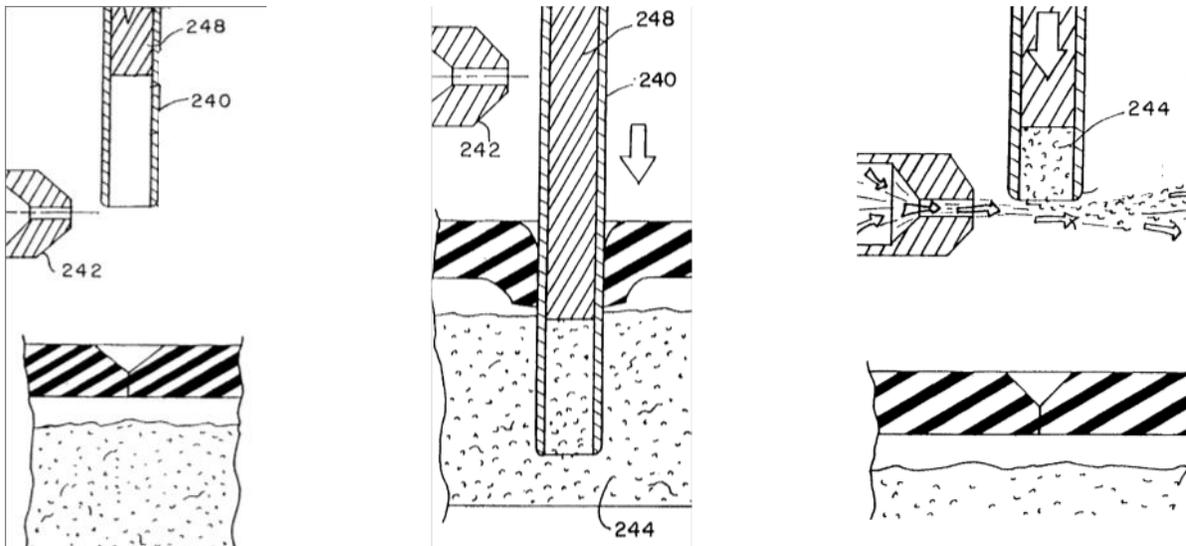


Bild 14 Reservoir-Inhalator der einen Stechheber (240) zur Dosierung verwendet.⁽⁴⁹⁾

Dieser aktive Reservoirinhalator kann mittels eines Stechhebers (240), der in ein Pulverreservoir (244) eintaucht, auch sehr schwer fließende Pulverformulierungen abmessen.

Der Reservoir-Inhalator aus Bild 14 benutzt eine Art Stechheber (240), der üblicherweise in Produktionsprozessen zur Kapselfüllung benutzt wird. Dies sollte zu einer sehr robusten Dosierung führen. Der Stechheber (240) besteht aus einem Rohr in dem sich ein Stempel (248) befindet und ein definiertes Volumen vorgibt. Der Stechheber taucht nach passieren eines Verschlussmechanismus in ein Pulverbett (244) und lädt dabei die Arzneistoffformulierung auf. Zurück in der Ausgangsposition drückt der Stempel (248) die Formulierung aus dem Rohr unter gleichzeitiger Zerstäubung durch eine Druckluftdüse (242). Allerdings ist der Verschlussmechanismus möglicherweise nur eine unzureichende Barriere und führt zu Stabilitätsproblemen.⁽⁴⁹⁾

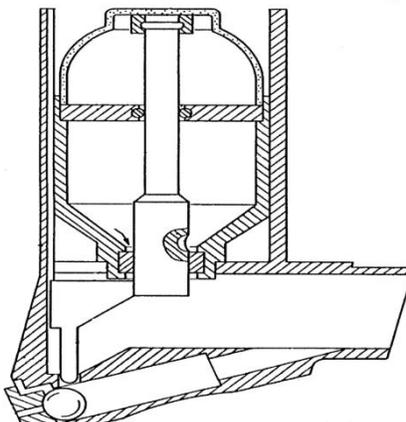


Bild 15 Reservoir-Inhalator⁽⁵⁰⁾
(Mechanismen im Text rechts)

Auch wenn der Inhalator aus Bild 15 Ähnlichkeit mit einem Dosieraerosol aufweist, handelt es sich um einen Reservoir-Pulverinhalator. Die Dosiermethode benutzt verschiedene Vibriervorrichtungen, wie Schallwellen, Hämmern und Rütteln, um ein frei fließendes Pulver zu gewährleisten. Beim Öffnen des Mundstücks beginnt beispielsweise der Hammer auf das Dosierelement zu schlagen, welches anschließend zu vibrieren beginnt.⁽⁵⁰⁾

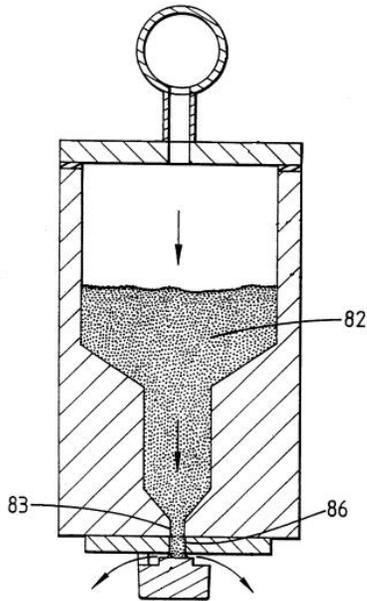


Bild 16 Aktiver Reservoir-Inhalator, der Luft innerhalb des Containers komprimiert, um eine definierte Dosis einer Arzneistoffformulierungen auszubringen.⁽⁵¹⁾

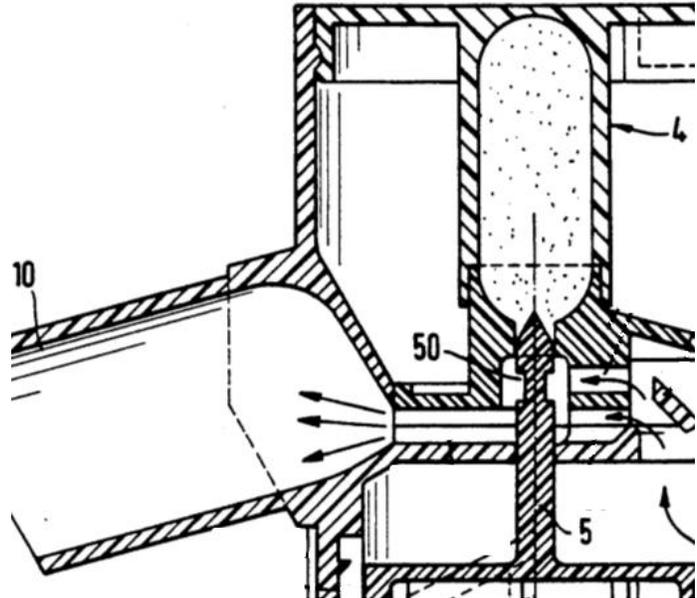


Bild 17 Reservoirsystem mit Dosierstab (5), der über eine Einbuchtung (50) eine definierte Menge Pulver aus einem Reservoir (4) abmisst und in den Strömungskanal befördert.⁽⁵²⁾

In dem aktiven Inhalator aus Bild 16 wird das Pulver mit Druckluft aus einem Reservoir (82) durch ein Ventil (83) in eine Dosierkammer (86) gepresst. Vorteilhaft bei diesem System ist, dass nur die Luft innerhalb des Containers bewegt wird, da so kein Luftaustausch mit der Umwelt stattfindet und die Stabilität der Formulierung gesichert wird. Solch ein System würde auch die Möglichkeit bieten mit einem Inertgas wie Stickstoff gefüllt zu werden.⁽⁵¹⁾

Das Reservoirsystem aus Bild 17 benutzt einen Dosierstab (5) mit einer kleinen Einbuchtung (50), die eine definierte Menge Pulver aus einem Reservoir (4) in den Strömungskanal abmisst. Die Oberfläche des Stabs ist glatt und so beschaffen, dass das Pulver gut fließen kann.⁽⁵²⁾

FR: Flussratenunabhängigkeit

Die meisten Pulverinhalatoren auf dem Markt haben gemeinsam, dass sie passive Inhalatoren, sind, die nur mit dem Atemfluss des Patienten betrieben werden. Im Gegensatz zu den Dosieraerosolen, hängt die Abgabe der Wirkstoffformulierung und dessen Deagglomeration in kleine inhalierbare Partikel von dem Inhalationsprofil ab, welches zwischen Patienten variieren kann. Neben verschiedenen Parametern wie dem Inhalationsvolumen oder der Beschleunigung der Flussrate ist die maximal erreichte Flussrate der wichtigste Faktor für eine geeignete Dispergierung der Pulverformulierung. Eine optimale Flussrate ist daher wichtig, um die Formulierung zu fluidisieren und ausreichend Kräfte zu erzeugen, die die Agglomerate aufbrechen.^(53,54)

Dies führt zu Problemen, wenn Patienten nicht in der Lage sind diese optimale Flussrate zu erreichen, wie dies bei Kindern, geriatrischen Personen oder bei Menschen mit einer sehr schwer verlaufenden Lungenerkrankung der Fall ist. Die Situation ist sogar noch komplexer, da erhöhte Flussraten in der Tat helfen ein Aerosol zu bilden, aber niedrige Flussraten eine Impaktion des Wirkstoffs im Rachen oder in den oberen Atemwegen vermeiden. Darüberhinaus sind sich Patienten dieses Problems gar nicht bewusst, wie z. B. Asthmapatienten, die in einer Studie angaben, keine Probleme mit dem Turbohaler® zu haben. Dagegen detektierte ein elektronisches Zusatzgerät, dass ein Drittel nur suboptimale Flussraten von weniger als 60 [L/min] erreichte. Allerdings erreichen die moderneren Geräte Easyhaler® und Clickhaler® in den angewandten Niedrigdosis-Therapien ausgeglichene Ergebnisse bei unterschiedlichen Flussraten. Da es leichter ist kleinere Mengen Pulver zu zerstäuben, sind diese Inhalatoren möglicherweise nicht für Hochdosis-Therapien geeignet, was ein Plattform-Gerät aber sein müsste. Bei Betrachtung der Indikation ist auch die exakte Partikelgrößenverteilung von großer Bedeutung, da für eine systemische Therapie der Wirkstoff in die Alveolar-Regionen kommen sollte und dafür einen aerodynamischen Durchmesser benötigt, der kleiner als 3 µm ist, anstatt nur kleiner als 5 µm.^(5,11,35,55,56)

Um eine gleichförmige Dosierung über eine große Flussratenspanne für verschiedenste Applikationen zu gewährleisten, kommen eigentlich nur aktive Zerstäubungsmechanismen in Frage. Leider können aktive Geräte grundsätzlich nur jedem Patienten die gleiche inhalierbare

Dosis anbieten. Es kann keine Garantie gegeben werden, dass sich immer die gleiche Wirkstoffdosis im benötigten Atemwegstrakt absetzt. Diese Herausforderung ist neben dem physiologischen Zustand des Patienten, sehr stark von der ganzen Anwendungsprozedur des Patienten abhängig und wird später diskutiert.

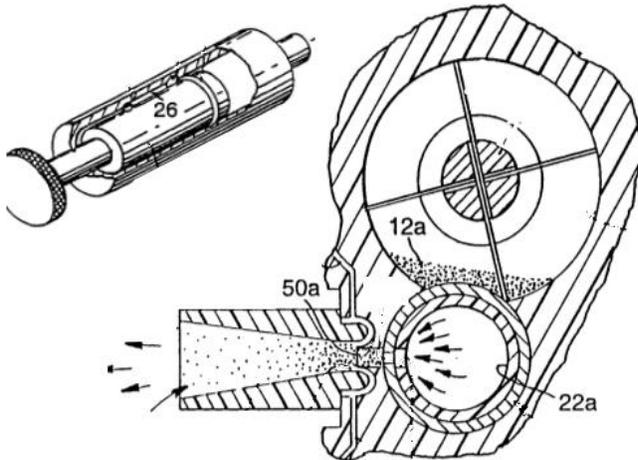


Bild 18 Druckluft betriebener Reservoir-Pulverinhalator⁽⁵⁷⁾
 Die Druckluft wird hier ähnlich einer gewöhnlichen Fahrradpumpe mit Hilfe eines Kolbens (26) erzeugt und genutzt, um die Pulverformulierung (12a) auszubringen und zu zerstäuben.

Bild 18 zeigt einen mit Druckluft betriebenen Pulverinhalator, der viele Kundenwünsche erfüllt, wie eine kleine Größe zu haben, atmzugsaktiviert zu sein oder einen Dosiszähler zu besitzen. Die Druckluft wird bei Bedarf mittels eines Kolbens (26) erzeugt und bei Aktivierung in die Dosierkammer (22a) abgegeben. Dort nimmt es die aus einem Reservoir (12a) vordosierte Arzneistoffformulierung auf und zerstäubt diese im Anschluss durch eine Düse (50a).⁽⁵⁷⁾

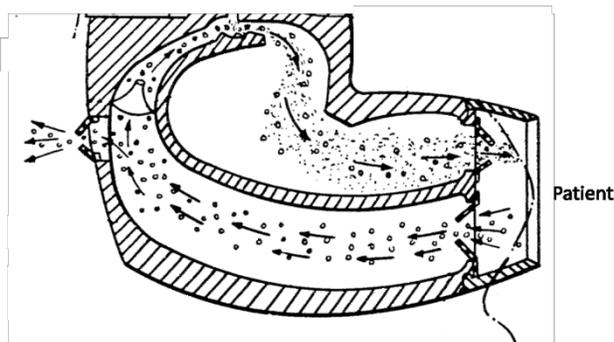


Bild 19 Reservoir Inhalator, der die Arzneistoffformulierung mit einer Kombination aus Druckluft und wiederverwendeter ausgeatmeter Luft fluidisiert.⁽⁵⁸⁾

Bild 19 zeigt einen weiteren Reservoir-Inhalator, der Druckluft verwendet. Dieses Gerät benutzt zusätzlich noch die ausgeatmete Luft des Patienten.⁽⁵⁸⁾ Der große Nachteil eines Druckluftsystems ist das sehr kleine Volumen, welches für die Dispergierung zur Verfügung steht. Vor allem verglichen mit dem inhalierten Volumen von leicht mehr als 1 L, welches ein Patient anbietet, wenn er tief durch einen

Inhalator einatmet.^(53,59,60) Daher würde so ein aktiver Inhalator umso größer werden, je größer das benötigte komprimierte Volumen ist. Leider ist ausgeatmete Luft sehr nass und folglich in der Lage, die Feuchtigkeit im Inhalator zu erhöhen. Dies kann zu größeren interpartikulären Bindungskräften oder sogar einem Verklumpen führen.

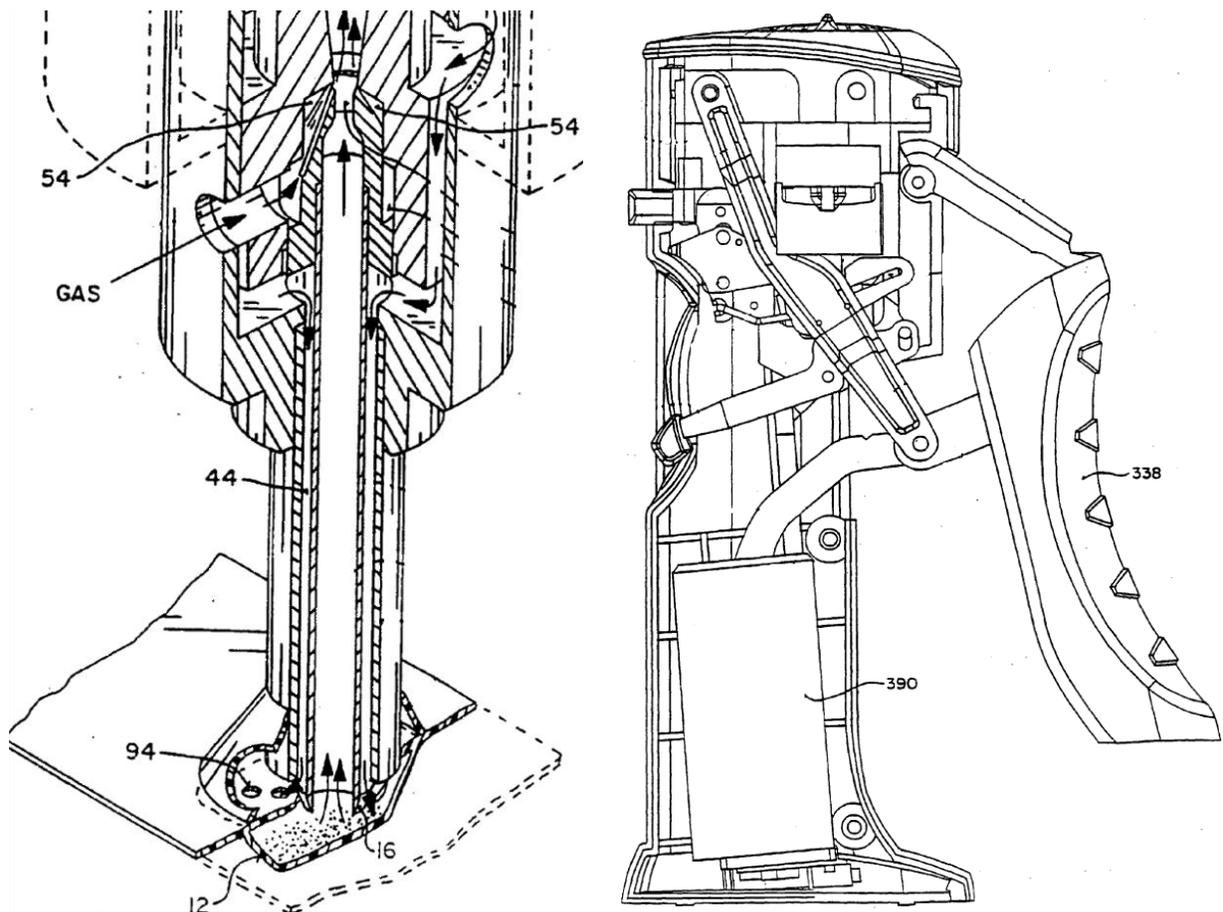


Bild 20 Aktiver Druckluft betriebener Inhalator mit einer von Hand bedienten Pumpe⁽⁶¹⁾
 Die händisch bediente Pumpe (338) komprimiert ausreichend Luft (390), um die Arzneistoffformulierung aus der Kavität (12) mit einem langsamen Luftstrom (44) auszubringen und das so entstandene Aerosol mit einem schnellen Luftstrom (54) zu zerstäuben.

Bild 20 gehört zu dem Patent des Insulin zerstäubenden Inhalators, der in Exubera[®] verwendet wurde. Der sehr ausgeklügelte Fluidisierungsmechanismus arbeitet mit einer von Hand bedienten Pumpe (338), welche ausreichend Luft vorkomprimiert (390). Sobald ausgelöst wird, wird der Druckluftstrom in einen langsamen und einen schnellen Strom aufgeteilt (44 & 54). Der langsame Strom (44, 94, 16) durchläuft die Pulverkavität (12) und trägt die Formulierung in die dispergierende Hochgeschwindigkeitszone (54).⁽⁶¹⁾ Diese Anordnung ist vorteilhaft, da der schnelle Strom einen hohen Druck auf das Pulver ausübt und dieses in den Ecken des

angestochenen Blisters komprimieren kann, was zu einer schlechten Entleerung führen würde. Diese Technik benötigt allerdings ein relativ großes Luftvolumen, wodurch die Pumpe entsprechend groß sein muss und dieses Gerät etwas umständlicher zu transportieren ist.

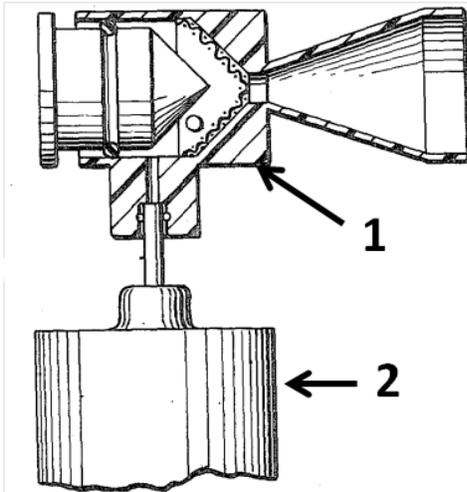


Bild 21 Pulver-Inhalator mit verflüssigtem Treibgas⁽⁶²⁾, das aus einer Kartusche (2) freigesetzt wird und in einen Pulverkavität (1) eingeleitet wird. Dort zerstäubt es die Arzneistoffformulierung und bringt diese aus.

Bild 21 ist einem Patent aus dem Jahr 1970 entnommen. Es zeigt einen Inhalator, der Pulver mittels unter Druck gesetzten Gases abgibt. Dieses Gas wird namentlich als Freon[®] bezeichnet, der Markenname für flüssige Treibgase der Firma DuPont AG (USA). Das Gerät besteht aus einem Behälter mit Arzneistoffformulierung (1), der mit einer Treibgas-Kartusche (2) verbunden werden kann.⁽⁶²⁾ In dieser Ausführung ist es mehr ein Labortestgerät als ein echter Inhalator, aber das Fluidisierungs-Prinzip ist sehr interessant und könnte umgesetzt werden.

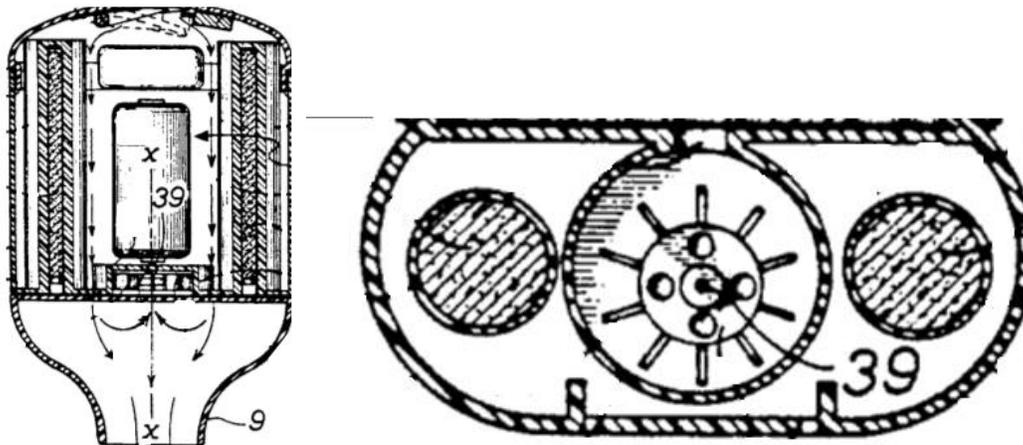
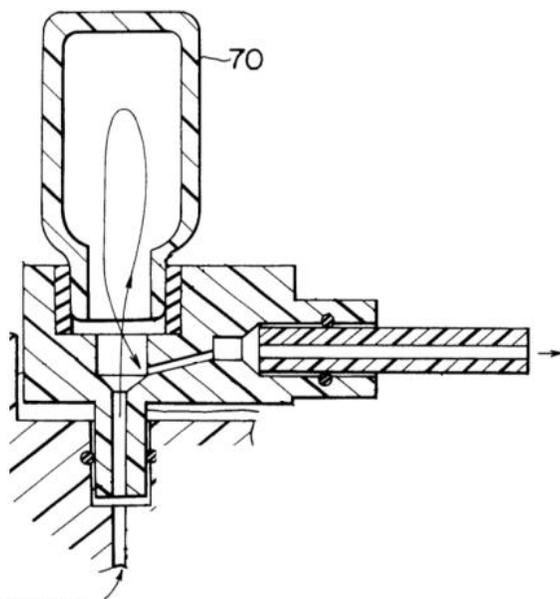


Bild 22 Strömungslinien und die Propellervorrichtung des Spiros Inhalators⁽⁶³⁾
Dieser Reservoir-Inhalator bedient sich eines batteriebetriebenen Propellers (39), der die Arzneistoffformulierung in Kombination mit der Atemluft ausbringt und zerstäubt.

Der Spiros[®] Inhalator (Dura Pharmaceuticals, San Diego, CA) in Bild 22 verwendet einen elektrisch angetriebenen Propeller (39), um eine Pulverformulierung in einer Kammer zu

zerstäuben. Das Strömungsfeld ist ebenfalls interessant, da der Hauptstrom aufgeteilt wird. Der erste Strom fließt direkt in das Mundstück (9) und der zweite Strom zuerst in das Mundstück, dann zurück in die Kammer und wieder in das Mundstück (9). Es ist auch ein Mechanismus implementiert, der das entstehende Aerosol drosselt.⁽⁶³⁾ Dieses System könnte auch für Hoch-Dosis-Anwendungen geeignet sein, wenn die Laufzeit des Propellers entsprechend eingestellt werden könnte.



Luft-Strömung der Druckluftpumpe

Bild 23 Pulver Druckluft-Vernebler, der analog des Vorbilds für wässrige Lösungen an eine elektrische Druckluftpumpe angeschlossen ist und mit dieser Druckluft die Pulverformulierung aus einem Behälter (70) zerstäubt und ausbringt.⁽⁶⁴⁾

Bild 23 zeigt einen Pulver-Vernebler. Dieses Gerät sollte in der Lage sein die verschiedensten Formulierungen flussratenunabhängig zu dispergieren, da es in der Lage ist konstant über einen längeren Zeitraum mit einer elektrischen Druckluftpumpe beliebig viel Pulver zu fluidisieren. Es besteht aus einer Pumpe die an einen Behälter (70) mit der Arzneistoffformulierung angeschlossen wird. Die erzeugte Druckluft strömt hindurch, zerstäubt die Formulierung und transportiert sie weiter in Richtung des Patienten.⁽⁶⁴⁾ Nachteile dieser Anordnung sind typisch für einen Vernebler, wie die erforderliche Stromversorgung für den Druckluftgenerator und die eingeschränkte Tragbarkeit.⁽²⁰⁾

FR: Geeignet für verschiedene Formulierungen

Ein Inhalator sollte für eine breite Palette von Arzneistoffformulierungen und Dosierungen geeignet sein.⁽⁶⁵⁾ Im Falle eines Pulverinhalators können zum Beispiel Anforderungen an eine Formulierung wie Stabilität und Dosiergenauigkeit nur unzureichend erfüllt sein. Die wohl anspruchsvollste Funktion ist die Dispergierung des Pulvers und das Freisetzen lungengängiger Wirkstoffpartikel, oder auch Deagglomerations-Effizienz genannt. „Deagglomeration ist der Prozess, durch welchen die interpartikulären Kräfte zwischen den Teilchen innerhalb ihrer Agglomerate überwunden werden und letztlich zu einzelnen primären Teilchen führen. In einer idealen Vorrichtung werden 100% der Partikel als diskrete primäre (deagglomerierte) Teilchen emittiert.“⁽¹¹⁾ Um eine Pulverformulierung zu deagglomerieren, müssen diese interpartikulären Kräfte von einer anderen Kraft überwunden werden. Die verfügbaren Optionen verwenden hauptsächlich turbulente Strömungen, Beschleunigung auf hohe Geschwindigkeiten, Scheer- und Zentrifugalkräfte, sowie Impaktion oder Vibration. Auch wenn es einige signifikante Trends gibt, sind die Mechanismen noch nicht ganz verstanden und es lassen sich bei allen Vor- und Nachteile finden. Im Folgenden sollen verschiedene geeignete Mechanismen aufgezeigt und diskutiert werden.^(8,11,66,67)

Impaktion und Vibration als Deagglomerationsmechanismen

Aufgrund theoretischer Überlegungen kann angenommen werden, dass bei einer Impaktion mehr Kraft freigesetzt wird als bei anderen Mechanismen.⁽⁸⁾ Diese Überlegung konnte allerdings nicht unbedingt bestätigt werden. Unterschiedliche Gittergrößen, mit der die Impaktionsfläche variiert wurde, zeigten beispielsweise keinen signifikanten Trend.⁽⁶⁶⁾ Möglicherweise ist es von entscheidender Bedeutung, was vor und nach der Kollision passiert, da abhängig von den Materialeigenschaften, impaktiertes Pulver nicht unbedingt erneut von der angelegten Strömung aufgenommen werden muss, sondern an Ort und Stelle verharren könnte.

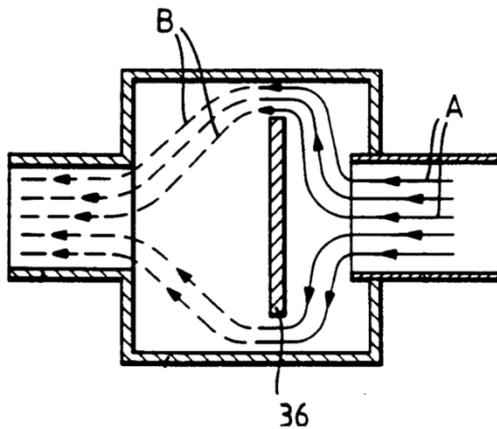


Bild 24 Separator für einen Inhalator⁽⁶⁸⁾ mit einer Impaktionsplatte (36), die Aerosol A in Aerosol B auftrennt.

Die Impaktionsplatte (36) für einen Pulverinhalator aus Bild 24 funktioniert zumindest als Separator, indem sich größere Agglomerate und Partikel an der Wand abscheiden und das Aerosol auf diese Art aufgetrennt wird (Aerosol A wird zu Aerosol B).⁽⁶⁸⁾

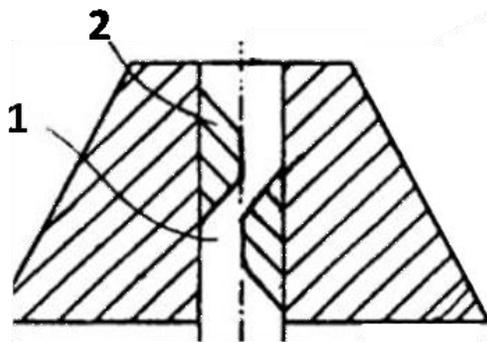


Bild 25 Deagglomerations Mechanismus⁽⁶⁹⁾ mit Hindernissen (2), die im Auslasskanal (1) angebracht sind.

Die Z-förmigen Hindernisse (2) in Bild 25 innerhalb des Auslasskanals (1) können auch als Impaktions- oder Separationsmechanismus fungieren.⁽⁶⁹⁾ In einer solchen Anordnung bleibt höchstwahrscheinlich weniger Pulver zurück, wodurch eine längere Wiederverwendbarkeit erreicht werden kann. Außerdem führt die enge Passage zu höheren Geschwindigkeiten, was ebenfalls hilfreich für eine effiziente Deagglomeration ist.^(8,66,67)

Der Unterschied zwischen Impaktions- und Vibrationmechanismen, welche auch zu Impaktionen führen,⁽⁸⁾ ist vor allem die längere Einwirkzeit auf die Pulverformulierung. Zusätzlich können durch Vibration alle Partikel einer Mischung erreicht werden, wobei bei reiner Impaktion erst nur die Oberfläche von Agglomeraten beeinflusst wird.

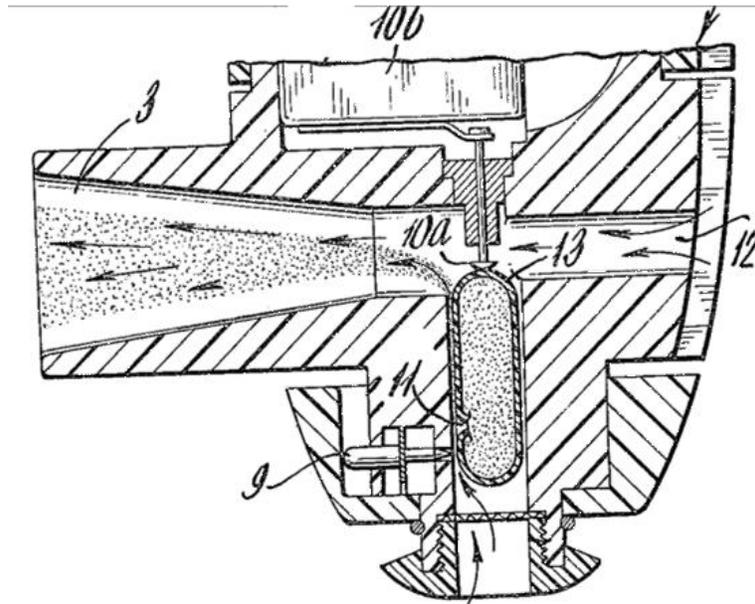


Bild 26 Elektrische Kapsel-Vibration⁽⁷⁰⁾

Dieser Inhalator nutzt ein mittels Elektromotor (10b) angetriebenes Hämmerchen (10a), um eine angestochene (9,11) Kapsel (13) vibrieren zu lassen, wobei die Arzneistoffformulierung zerstäubt und an den Atemstrom (12) abgegeben wird.

Der Mechanismus der vibrierenden Kapsel ist mit dem Spinaler[®] als erstem Pulverinhalator eingeführt worden und bis heute auf dem Markt. Zusammen mit dem Podhaler[®], auch ein Kapsel basiertes System, sind dies die zwei einzigen Pulverinhalatoren, die für Hoch-Dosis-Inhalation angewandt werden und daher sicherlich geeignet sind. Bild 26 zeigt einen Kapselinhalator, bei welchem die Kapsel (13), einmal angestochen wird (9, 11) und mittels eines Elektromotors (10b) und eines Hämmerchens (10a) in Vibration gebracht wird. Die so freigesetzte Arzneistoffformulierung wird durch die Atemluft des Patienten (12) in das Mundstück (3) transportiert.⁽⁷⁰⁾

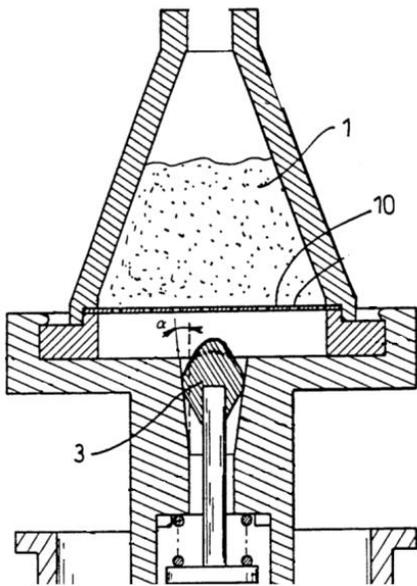


Bild 27 Stab (3) schlägt auf eine flexible Membran (10) und löst so Vibrationen im Pulverbett (1) aus.⁽⁷¹⁾

Das Gerät aus Bild 27 arbeitet mit Schock-Effekten, die durch einen Stab (3) ausgelöst werden. Dieser schlägt auf eine elastische Membran (10) und leitet dadurch Vibrationen in das Pulverbett (1), welche anschließend zur Dispergierung der Arzneistoffformulierung führen. Der Stab wird durch Druckluft betrieben, die zusätzlich auch durch das Pulverbett strömt.⁽⁷¹⁾

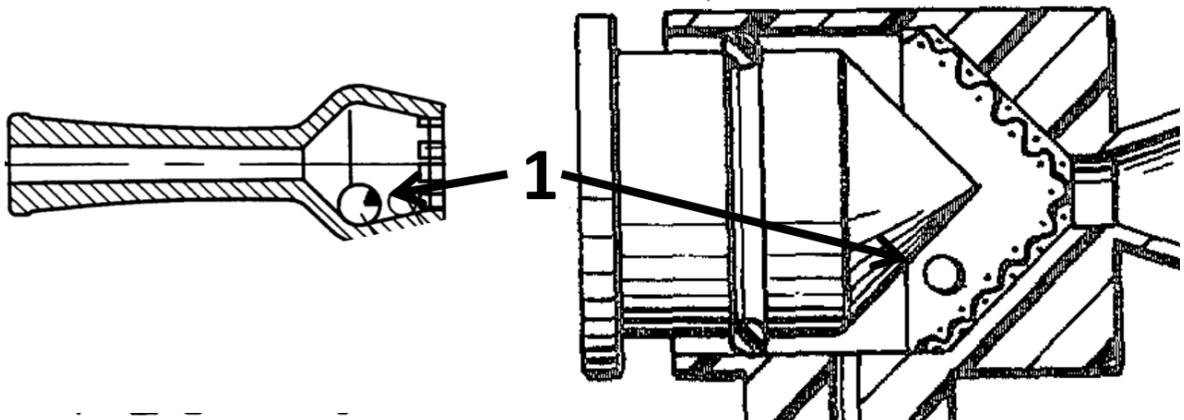


Bild 28 Ein Mechanismus mit Kugeln (1) innerhalb einer Pulverkavität, um die inhalierbare Dosis zu erhöhen, indem vermehrt Vibrationen und Turbulenzen ausgebildet werden.^(62,72)

Die Geräte aus Bild 28 arbeiten mit mindestens einer Kugel (1) innerhalb einer Pulverkavität, um die inhalierbare Dosis mittels vermehrter Vibrationen und Turbulenzen durch die Kugel (1) zu erhöhen.^(62,72)

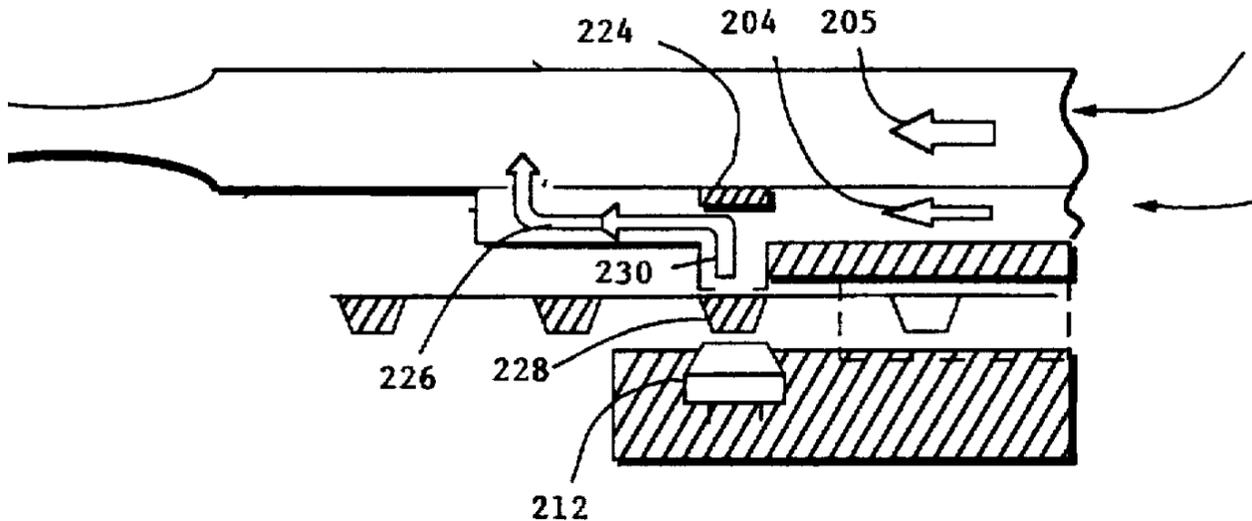


Bild 29 Deagglomeration mittels verschiedener Vibrationsmechanismen⁽⁷³⁾

Dieser Mehrfachdosis-Inhalator benutzt einen piezoelektrischen Vibrationsmechanismus (212), der die Arzneistoffformulierung innerhalb ihrer Kavität (228) zerstäubt und freisetzt.

Das Patent zu Bild 29 benutzt einen Hoch-Frequenz-Vibrator (212), um Pulverformulierungen in ihrer Kavität (228) zu deagglomerieren. Das austretende Aerosol ist elektrisch aufgeladen und kann mittels eines dafür vorgesehenen Abscheiders (224) aufgetrennt werden (226). Das Aerosol wird anschließend durch die Luftströmung inhaliert (204, 205). Verschiedene Mechanismen für die Vibration sind in diesem Patent beansprucht, einschließlich eines piezoelektrischen Mechanismus.⁽⁷³⁾ Da die Vibrationsintensität je nach Bedarf einstellbar ist, könnte dieses Gerät für eine große Anzahl Formulierungen angewandt werden. Es bleibt lediglich die Frage, ob ein solches System wirtschaftlich entwickelt werden kann?

Turbulenzen treten in fast jedem Inhalator auf und haben definitiv Auswirkungen auf die Deagglomeration. Da es schwierig ist, die unterschiedlichen Kräfte voneinander zu trennen, ist es nicht sicher, ob dies der wichtigste Mechanismus ist.^(8,66,67) Turbulenzen sind jedoch leicht bei einer ausreichenden Flussrate und geeignetem Durchmesser herzustellen.

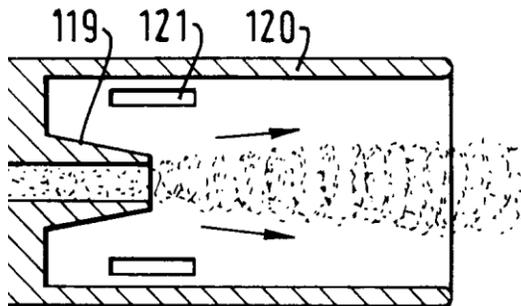


Bild 30 Turbulente Strömung⁽⁴⁵⁾, die in einem Mundstück (120) durch zusätzliche Lufteinlassöffnungen (121) und einen ausreichend großen Durchmesser erzeugt werden um das Aerosol aus dem Kanal (119) zu verwirbeln und zu zerstäuben.

Bild 30 ist aus dem Patent für den Diskus®-Inhalator entnommen, einem passiven Pulverinhalator, mit einem Ausgangskanal (119), der mit jeder Kavität, eines Blisterstreifens verbunden wird. Die Turbulenzen werden mittels zusätzlichen Öffnungen (121) für den Atemfluss innerhalb des Mundstücks (120) erzeugt und vermischen das Aerosol mit zusätzlicher Luft.⁽⁴⁵⁾

Scherkräfte und hohe Beschleunigungen, die auf die Teilchen einwirken, sind ebenfalls mögliche Mechanismen zur Deagglomeration und für ein aktives Gerät geeignet.

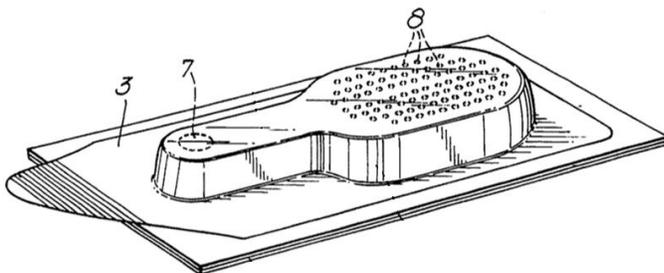


Bild 31 Spezielle Luft-Einlass (7)- und Auslass-Anordnung (8)⁽⁷⁴⁾, die dazu führt dass die Pulverformulierung an den kleinen Auslassöffnungen (8) geschert wird.

Dieses Einmalgerät aus Bild 31 ist mit einer abziehbaren Folie (3) verschlossen und hat eine interessante Luft-Einlass- (7) und Auslass- (8) Anordnung. Dem Patent zu Folge ist das Verhältnis von Auslass- zu Einlasslöchern 3:1 vorteilhaft. Eine solches Konzept könnte beispielsweise

sehr einfach mit einem Druckluftmechanismus oder ähnlichem kombiniert werden.⁽⁷⁴⁾

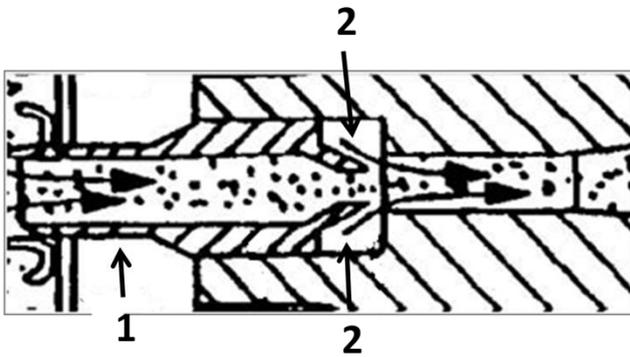


Bild 32 Deagglomeration durch einen hohen Geschwindigkeitsstrom, der bei der Öffnung 2 eingelassen wird und das Aerosol aus Kanal 1 dispergiert. ⁽⁶¹⁾

vermischen, in welchem es auch dispergiert wird. Die Geschwindigkeit erreicht für eine verbesserte Effizienz Schallgeschwindigkeit. ⁽⁶¹⁾

Zentrifugalkräfte sind theoretisch in der Lage, die Kräfte zwischen den Partikeln zu überwinden, um ein trockenes Pulver zu deagglomerieren, insbesondere wenn die Unterschiede zwischen den Durchmessern der Partikel sehr groß sind. Dieser Mechanismus kann auch wie ein Separator verwendet werden, der wie ein Zyklon in der Lage ist größere Trägerteilchen zurückzuhalten. ⁽⁷⁵⁾ Überdies ist es vorteilhaft, dass je länger das Aerosol zirkuliert, desto länger können auch die deagglomerierenden Kräfte eine Wirkung ausüben.

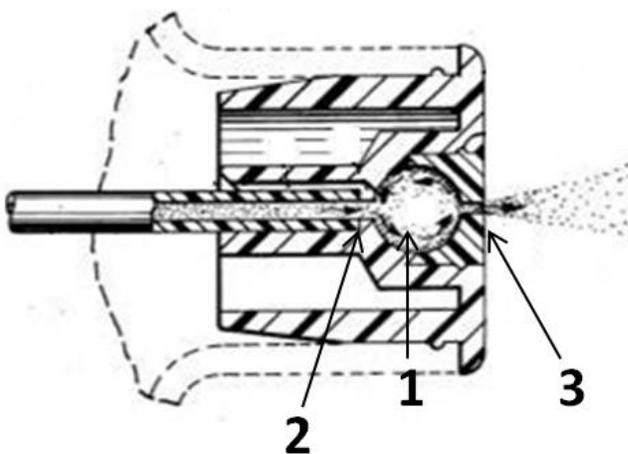


Bild 33 Dispergierung mittels Zentrifugalkraft ⁽⁷⁶⁾, die in der kreisrunden Kammer (1) entsteht, wenn das Aerosol von Kanal (2) zur Auslassöffnung (3) strömt.

Das Patent des Insulin zerstäubenden Inhalators, der für das Medikament Exubera[®] verwendet wurde, benutzt einen Hochgeschwindigkeitsstrom (2) für die Deagglomeration. (Bild 32) Der durch die Druckluft erzeugte Gasstrom teilt sich in einen langsamen Strom (1) auf, um das Pulver aus der Kavität zu fluidisieren und es in einem Kanal mit dem Hochgeschwindigkeitsstrom (2) zu

Das Patent von 1977 beansprucht eine runde Kammer (1) mit einem Einlass (2) und einem Auslass (3), wodurch ein Pulveraerosol im Kreis geführt wird (Bild 33). Dieses Gerät ist kein Inhalator, um Arzneistoffformulierungen abzugeben, sondern nur ein Gerät, um Pulver zu versprühen. Trotzdem ist dieses Prinzip geeignet für einen aktiven Inhalator. ⁽⁷⁶⁾

VoC: Wiederverwendbarkeit

Im Unterschied zu Pulverinhalatoren sind die alten Dosieraerosole immer sehr bequem gewesen, da sie bis zu 200 Dosen beinhalten und eine kleine Größe haben. Um vergleichbare Vorzüge anzubieten, sollten Pulverinhalatoren auch mehrere Dosen beinhalten und unter anderem deshalb ist Wiederverwendbarkeit eine notwendige Forderung.^(5,10) Normalerweise haben die alternativen, wiederverwendbaren Einfachdosis-Geräte geringere Stückkosten, auch wenn man sie mit Wegwerfgeräten vergleicht, die eine vergleichbare pharmazeutische Qualität erreichen.

FR: Wenig zurückbleibendes Pulver

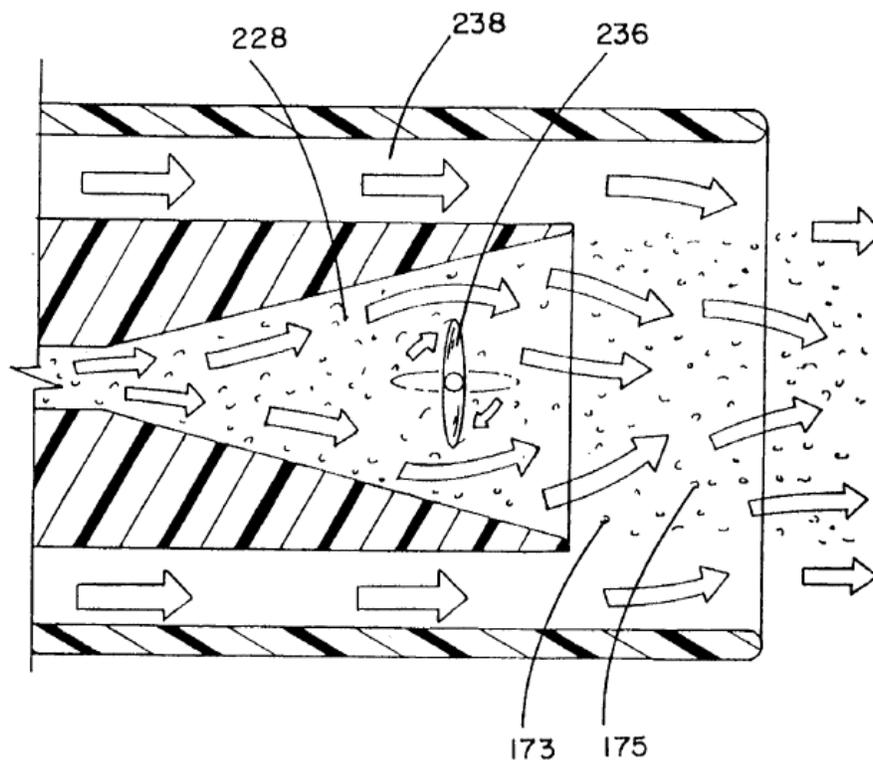


Bild 34 Ein zweiter Strömungskanal (238) umgibt den ersten Kanal (228), damit so wenig Pulver wie möglich durch das Aerosol (173,175) im Mundstück hängen bleibt. Um eine turbulenten Strömung beim Übergang von in das Mundstück zu vermeiden, ist im ersten Kanal (228) noch ein Diffusor (236) angebracht, der die Strömungsgeschwindigkeit reduziert.⁽⁴⁹⁾

Es ist selbstverständlich, dass in einem wiederverwendbaren Gerät die zurückbleibende Menge Pulver so klein wie möglich gehalten werden sollte, um das Risiko einer nach und nach erhöhten Dosis oder hygienische Probleme zu vermeiden. Der Inhalator in Bild 34 besitzt einen zweiten Strömungskanal (238), der den ersten Kanal (228), umgibt. Die zusätzliche Luft aus dem zweiten

Kanal nimmt das pulverbeladene Aerosol (173; 175) aus dem ersten Kanal auf und kann so die zurückbleibende Menge Pulver im Mundstück reduzieren. Um die Geschwindigkeit der Strömung aus dem ersten Kanal zu drosseln und so einen weniger turbulenten Übergang zu ermöglichen, ist auch noch ein Diffusor (236) angebracht.⁽⁴⁹⁾

Generell besteht auch die Möglichkeit, die Oberflächen des Gerätes zu modifizieren. Diese Idee wird mit einem Patent beansprucht, um verbleibende Reste in der Düse, Mundstück und Pulverkammer zu reduzieren. Die verwendeten Materialien weisen eine niedrige Oberflächenenergie auf und üben fast keine van der Waals- oder elektrostatische Kräfte auf die Formulierung aus. Beabsichtigt ist auch eine verbesserte Entleerung des Arzneimittels aus dem Inhalator und Abgabe an den Patienten.⁽⁷⁷⁾ Es gibt auch noch ein weiteres Patent für einen Inhalator mit Spacer, der eine Oberflächenmodifizierung aus Teflon besitzt.⁽⁷⁸⁾

FR: Gesicherte Hygiene

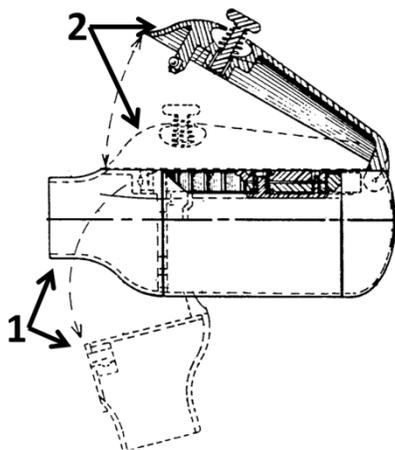


Bild 35 Inhaler mit Reinigungsmöglichkeiten⁽⁶³⁾ durch Öffnungsmöglichkeit des Mundstücks (1) und der Abdeckplatte (2) für die Zerstäubungskammer.

Ein wiederverwendbares Gerät muss von Zeit zu Zeit während der Anwendungszeit zur Sicherung der hygienischen Qualität mehr oder weniger gereinigt werden. Das Patent zu dem Spiros® Inhalator beansprucht eine praktische Vorrichtung zur Reinigung, nämlich das Öffnen von Mundstück (1) und Abdeckplatte (2) des Gerätes.⁽⁶³⁾ Da Wasser für

Mikroorganismen lebensnotwendig ist, ist es wichtig den Inhalator trocken zu halten, um z.B. das Risiko einer Krankenhauskeim-Infektion zu verhindern. Darüber hinaus könnte auch die

Pulver-Formulierung instabil werden. Da die Ausatemluft eine hohe Luftfeuchtigkeit aufweist und auch infektiöse Bakterien in das Innere des Geräts transportieren könnte, ist ein Mechanismus, der das Eindringen von ausgeatmeter Luft verhindert, vorteilhaft. Ein Ausatemventil, das die Luft aus der Vorrichtung leitet, eignet sich hierfür sehr gut und wird ebenfalls in dieser Patentschrift behandelt.⁽⁶³⁾

VoC: Dosiszähler

Da Patienten schon immer Probleme haben die verbleibende Anzahl Anwendungen eines Dosieraerosols zu bestimmen, sind verschiedene Zähl-Mechanismen entwickelt worden. Normalerweise erfasst solch ein Verfahren eine Applikation mittels einer mechanischen Methode und zeigt die verbleibenden Dosen an. Das Verfahren muss sehr exakt arbeiten, da ein möglicher Zählfehler zu einem Fehlen eventuell lebensrettender Medikation führen kann. Folglich ist die Implementierung eines Dosiszählers vor allem bei einem Reservoir-Gerät sehr herausfordernd. Weiterhin raten Zulassungsbehörden wie die FDA zu einem solchen Mechanismus.^(79,80)

Ein mechanischer Dosiszähler, typisch für ein Dosieraerosol, wird für einen Reservoir-Pulverinhalator beansprucht. Dieser arbeitet mit einem Zahnradmechanismus, der jede Auslösung registriert und sich dementsprechend weiterdreht.⁽⁵⁷⁾ Das Patent des Diskus®-Inhalators, ein Mehrfachdosis-Inhalator, beansprucht zwei verschiedene Dosiszähler. Anspruch 11 benutzt eine Scheibe, welche sich mit jeder abgegebenen Dosis weiter dreht und durch ein Sichtfenster die verbleibende Anzahl Dosen anzeigt. In Anspruch Nummer 12 sind die Blisternäpfe selbst mit Nummern versehen und direkt für den Anwender sichtbar.⁽⁶⁹⁾ Eine weitere Möglichkeit ist es, dem Patienten nur eine verbleibende Mindestanzahl Dosen anzuzeigen, damit dieser das Gerät demnächst wechselt.⁽⁸¹⁾ Elektronische Geräte sind in der Lage ohne eine komplexe Mechanik auszukommen und verwenden eine Art Schalter, der bei jeder Applikation aktiviert wird. Ein LED-Display zeigt die aktuell verbleibenden Dosierungen an und darüberhinaus kann auch die Zeit für weitere Auswertungen gespeichert werden.⁽⁸²⁾

VoC: Angenehme & zufriedenstellende Inhalation

Eine angenehme und zufriedenstellende Inhalation ist schwierig zu definieren und nicht wirklich exakt zu bestimmen. Letztlich würde man diese Voice of Customer messen, indem Patienten einen entsprechenden Fragebogen ausfüllen. Leider kann der Inhalator diesen Wunsch nicht alleine erfüllen, da dies auch ein vom Wirkstoff abhängiges Thema ist. Trotzdem sind einige Konstruktionsanforderungen identifiziert und auch geeignete technische Lösungen patentiert worden.

FR: Patient erkennt einen Effekt

Ob Patienten einen positiven oder negativen Effekt erkennen ist weitestgehend von dem Wirkstoff abhängig. Der Ursprung dieser Forderung liegt wohl in der Asthmatherapie. Kurz wirksame Bronchodilatoren helfen den Patienten unmittelbar und dieser erkennt einen Effekt zwischen der Anwendung und der Wirkung. Inhalierete Kortikosteroide behandeln die Krankheit jedoch im Ganzen, reduzieren die Anzahl der Attacken und verbessern den Verlauf, ohne dass sich Patienten dessen bewusst sein müssen.⁽¹²⁾ Ein Inhalator, der den Krankheitsverlauf aufnimmt und abbildet, könnte in diesem Dilemma hilfreich sein. Elektronische Geräte sind wohl am besten für diese Aufgabe geeignet, da man theoretisch alles Relevante, wie Flussrate, Lungenvolumen, Datum und Uhrzeit, mittels passender Sensoren messen und aufzeichnen könnte. Basierend auf diesen Daten kann eine Verbesserung oder Verschlechterung einer Lungenfunktion berechnet und dem Patienten oder Arzt gezeigt werden.⁽⁸³⁻⁸⁵⁾

FR: Wenig Nebenwirkungen im Rachen & kein schlechter Geschmack

Nebenwirkungen im Rachen und ein begleitender schlechter Geschmack sind bei einer inhalativen Therapie normal, da gewöhnlich nur eine kleine Fraktion die Lunge erreicht und ein Großteil des übrigen Wirkstoffs im Rachen impaktiert.^(5,10,11,86,87) Art und Schweregrad der Nebenwirkungen sind von der Art des Wirkstoffs abhängig. Kortikosteroide verursachen beispielsweise Mundsoor. Andere Inhaltsstoffe führen zu Hautirritationen, einem trockenen Mund oder zu dem kalten Freon-Effekt, den flüssiges Treibgas während des Verdampfens verursacht.⁽¹⁰⁾ Diese lokalen Nebenwirkungen können problematisch sein, falls keine Gegenmaßnahme ergriffen wird, wie das Ausspülen des Mundraums mit Wasser.⁽⁸⁸⁾ Der kalte Freon-Effekt ist allerdings eher mit den heute verbotenen FCKW-Treibgasen assoziiert.

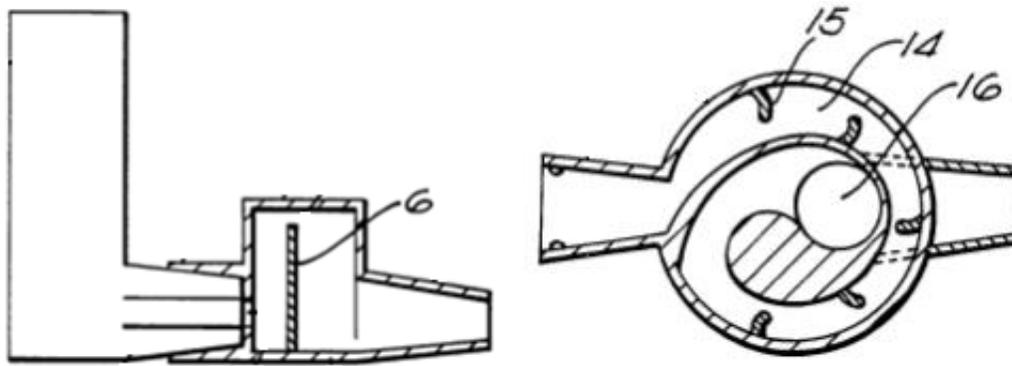


Bild 36 Separatoren die an einem Inhalator angebracht werden können.

Die größeren Partikel werden aufgrund ihrer größeren Trägheit abgeschieden, indem sie gegen eine Prallplatte (6, 16) impaktieren oder aufgrund der Zentrifugalkräfte nicht durch den kreisförmigen Kanal (14) zu dem Ausgang (16) gelangen.⁽⁸⁹⁾

Spacer sind eine Möglichkeit, um die Impaktion im Rachen zu verringern und etabliert in der Anwendung von Dosieraerosolen. Eine großvolumige Kammer vor dem Aerosolauslass ist in der Lage die hohe Geschwindigkeit der Partikel zu verringern und führt zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, dass der Wirkstoff die Lunge erreicht.⁽¹¹⁾ In dem aktiven Pulverinhalator von Exubera® ist dieses Prinzip umgesetzt worden.⁽⁶¹⁾ Eine weitere Methode ist es einen Separator vor den Inhalator anzubringen, um die größeren Partikel abzuscheiden. Hierfür mögliche Mechanismen benutzen den höheren Impuls der größeren Partikel in einem Impaktionsmechanismus oder die Zentrifugalkräfte in einem Zyklon (vgl. Bild 36).⁽⁸⁹⁾

Ebenfalls interessant ist ein integrierter Zyklon, wie er im Novolizer® oder Twincer® umgesetzt ist und auch als „Air classifier technology“ bezeichnet wird.^(75,90) Der klare Vorteil ist die wesentlich kleinere Größe des Inhalators verglichen mit der Kombination aus zusätzlichem Separator oder Spacer. Eine weitere Alternative könnte auch ein am Ausgang angebrachter Diffuser sein, um die Geschwindigkeit des Aerosols zu reduzieren.⁽⁴⁹⁾ Das Abscheiden größerer Partikel ist auch mit einer elektrostatisch aufgeladenen Platte umgesetzt worden, wobei die Pulverpartikel zuvor aufgeladen werden.⁽⁷³⁾ Wenn eine nicht vernachlässigbare Menge Pulver im Gerät zurück gehalten wird, kann dieses bei nachfolgenden Anwendungen freigesetzt werden. Daher sollte ein wiederverwendbarer Inhalator die Möglichkeit beinhalten, gereinigt zu werden. Falls dies nicht umsetzbar ist, muss das ganze System möglicherweise entsorgt werden. Der

Twincer®-Inhaler ist zum Beispiel als Einmalprodukt entwickelt worden. Des Weiteren müssen die oben angesprochenen Zusatzgeräte in regelmäßigen Abständen gereinigt werden, was zu einer weniger einfachen Handhabung führt.

FR: Angenehme Inhalation

Eine angenehme Inhalation kann durch Flusswiderstände bzw. lokale Strömungsverengungen in einem Inhalator beeinflusst werden. „Lokale Strömungsverengungen können angewandt werden, um lokal die Luftgeschwindigkeit zu erhöhen und so eine vermehrte Fluidisierung oder verbesserte Deagglomeration des Pulvers zu erreichen. Strömungsverengungen erhöhen auch den gesamten Inhalator Widerstand gegenüber dem Luftstrom, und beeinflussen somit nicht nur die notwendige, aber auch die mögliche Spanne an Flussraten, die die Patienten erreichen.“⁽⁵⁹⁾ Je höher der Flusswiderstand ist, desto niedriger ist also die volumetrische Flussrate und folglich auch die mögliche Bandbreite erzeugter Flussraten. Da es schwierig ist eine flussratenunabhängige Dosierung sicher zu stellen, kann ein hoher Widerstand durch einen Inhalator vorteilhaft sein, besonders für passive Pulverinhalatoren. Auch andere Inhalatoren können profitieren, da eine höhere Flussrate normalerweise das Aerosol beschleunigt und zu vermehrter Impaktion im Rachen führt. Allerdings ist ein zu hoher Widerstand nicht akzeptabel, da von Patienten berichtet wird, die aufgrund ihrer Lungenerkrankung nicht in der Lage sind die benötigte Flussrate in einem Inhalator mit hohem Strömungswiderstand aufzubringen.^(59,91) Daher sollte der Flusswiderstand für jedes Produkt individuell eingestellt werden, und zwar so hoch wie nötig und so tief wie möglich, um eine flussratenunabhängige Dosierung, sowie eine angenehme Inhalation zu ermöglichen.

VoC: Fehlbedienung vermeiden

In vielen Artikeln liest man eine Forderung sehr häufig: „Das Gerät sollte einfach zu bedienen sein.“⁽⁹²⁾ Fasst man alle Handlungsschritte zusammen, die notwendig für eine Inhalator-Applikation sind, kann man dies auf die folgenden Schritte reduzieren:

Tabelle 3 Erforderliche Operationen für eine Inhalation und Einfluss des Inhalators für deren Erfolg.

Handlungsschritt	Einfluss des Geräts für Erfolg
Vorbereitung des Inhalators	Hoch
Tiefes Ausatmen außerhalb des Inhalators	Niedrig
Tiefe und korrekte Inhalation durch den Inhalator	Hoch
Atem anhalten	Niedrig
Mund mit Wasser ausspülen	Niedrig
Falls nötig, Wartung des Geräts	Hoch

Tabelle 3 zeigt die Schritte auf die mit geräteabhängigen Fehlern assoziiert sind. Während der Vorbereitung des Inhalators passieren häufig kritische Fehler, wie das Laden der Dosis in einem Reservoir-Inhalator oder einem Kapsel basierten Gerät. Abhängig vom Szenario wird die Dosis nicht komplett geladen, oder nicht genommen, erneut geladen und dann doppelt dosiert. Das Kapsel basierte System erfordert etwas Geschicklichkeit in der Vorbereitung, was für geriatrische Patienten bisweilen schwierig sein kann. Auch das Schütteln des Dosieraerosols, das eine Suspensionsformulierung enthält, kann häufig vergessen werden. Genauso ist es während des Beladens oder der Applikation wichtig, das Gerät in der richtigen Position zu halten. Der optimale Inhalationsvorgang ist abhängig vom Gerätetyp, und daher ist es natürlich für Patienten schwierig, jedes Mal so zu inhalieren, wie es von den Entwicklern des jeweiligen Inhalators gewünscht wird.^(12,36,93) Sollte die Reinigung des Inhalators unzureichend sein, und das Arzneimittel ist für den Notfalleinsatz bei einem Asthmaanfall gedacht, könnten die Folgen sehr schwerwiegend sein. Es gibt sehr viel mehr Fehler, die den Patienten passieren, sogar bis zu einer völligen Falschanwendung, wie karikiert in der TV-Serie „Dr. House“ (YouTube-Link im Literaturverzeichnis), als eine Patientin nicht durch den Mund inhaliert und nur den Hals anspricht.⁽⁹⁴⁾

Um Herr über all diese Fehler zu werden, ob diese nun geräteabhängig sind oder nicht, hat sich das Unterrichten der Patienten als essentiell erwiesen. Koordinierte Programme haben zum Beispiel gezeigt, dass der Verlauf einer Lungenerkrankung so verbessert werden kann.^(12,35,36) Im Folgenden werden einige Functional Requirements besprochen, die ein Inhalator erfüllen sollte, um robuster bei Fehlbedienung zu werden. Zusätzlich werden technische Ideen vorgeschlagen, die die einzelnen Forderungen erfüllen könnten.

FR: Selbst erklärendes Gerät

Ein selbsterklärendes Gerät ist per Definition nicht sehr kompliziert, es sind nicht sonderlich viele Handlungsschritte erforderlich und kann potenziell intuitiv betrieben werden. Zusätzlich zu diesen grundlegenden Anforderungen erklärt es sich selbst, ein selbsterklärender Inhalator. Vielleicht ist der einfachste Weg, um eine Vorrichtung sich selbst erklären zu lassen, in der Patentschrift, zum Diskus® enthalten. Es ist eine Anzeige angebracht, die den nächsten erforderlichen Schritt illustriert, und automatisch weiterschaltet sobald dieser Schritt vollführt worden ist. Auf ein Bild, mit einer sich öffnenden Kappe, würde nach Öffnen dieser Kappe beispielsweise ein Bild folgen, welches das Laden der Dosis zeigt.⁽⁴⁵⁾

Ein technisch weiter entwickelter Ansatz ist für einen Reservoir-Inhalator entwickelt worden, der mechanische Methoden verwendet, um den Dosiermechanismus zu blockieren, falls das Gerät falsch orientiert ist. Das Öffnen der Mundstückkappe aktiviert die Ladung der Pulverformulierung und die Ausgangsposition ist erst wieder nach erfolgreicher Inhalation herstellbar.⁽⁹⁵⁾

Das Unterrichten des Inhalationsvorgangs ist von besonderer Wichtigkeit, aber trotz Trainingsprogrammen, die einen klaren Erfolg gezeigt haben gibt es immer noch eine große Anzahl Patienten, die nur eine unzureichende Technik anwenden.^(35,36) Eine patentierte Idee ist es daher, den Patienten dauerhaft zu unterrichten, anstatt nur einmalig oder selten. Da es bereits verschiedene elektronische Feedback-Mechanismen gibt und darüberhinaus die Möglichkeit diese zu analysieren, können die daraus gewonnen Ergebnisse benutzt werden, um Empfehlungen für eine verbesserte Inhalation abzugeben. Diese Vorschläge können in Form von einfachen Leuchtsignalen gegeben werden, aber auch lesbare oder hörbare Nachrichten sein.

Denkbar wären beispielsweise Botschaften wie „Inhaliere tiefer“, „Schüttel den Inhalator stärker“, oder „Reinige den Inhalator“. Des Weiteren ist es auch sinnvoll Komplimente für eine erfolgreiche Applikation zu machen.⁽⁸⁵⁾

FR: Einfache Inhalation

Da in der inhalativen Therapie das Dilemma existiert, dass Dosieraerosole eine langsame Inhalation benötigen und Pulverinhalatoren eine kräftige und schnelle Inhalation, vermischen manche Patienten ihre Techniken. Daher sind Feedbackmechanismen nicht nur nützlich, die korrekte Inhalationstechnik zu lernen, sondern auch um diese beizubehalten. Sollten des Weiteren andere Wirkstoffe für unterschiedlichste Therapien mit geringerer therapeutischer Breite angewandt werden, könnte eine Überdosierung aufgrund falscher Inhalationstechnik zu einer schleichenden oder akuten Vergiftung führen, sowie konsequenterweise eine Unterdosierung bei einer lebensrettenden oder –erhaltenden Therapie, zu deren Versagen oder Notfällen führen. Beispiele für mechanische Feedback-Mechanismen zur Eignung der Flussrate sind die Turbohaler® whistle, eine Pfeife, die einen Ton erzeugt, und der Novolizer® Inhalator, der mit einem visuellen Signal arbeitet, dass bei korrekter Inhalation von rot nach grün umschaltet.^(12,35,35,96)

Ein wie bereits zuvor beschriebener elektrischer Mechanismus, der mit einem Flusssensor arbeitet, kann die benötigte Flussrate genauso anzeigen.⁽⁸⁵⁾ Ein weiterer elektrischer Ansatz ist sogar in der Lage die Inhalation zu stoppen, wenn Überdosierung auftreten würde.⁽⁸³⁾

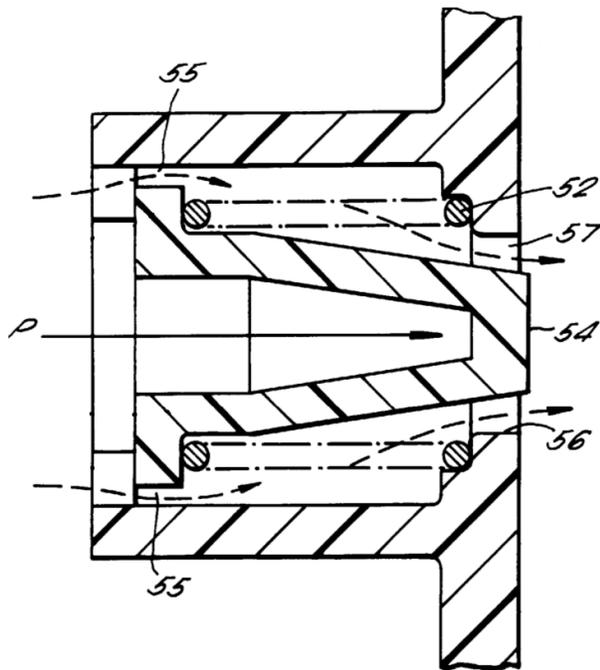
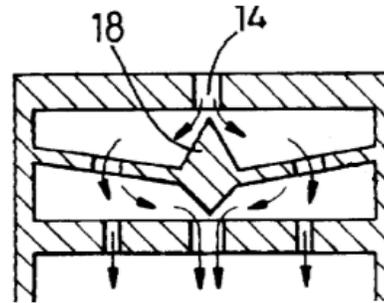
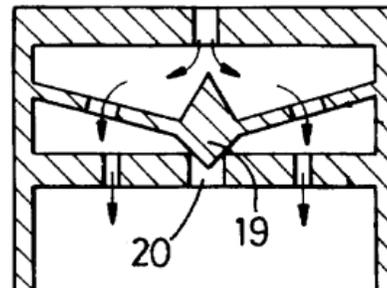


Bild 37 Vorrichtung zur Atemflusskontrolle ⁽⁹⁷⁾

Hier ist ein Stopfen (54) in der Strömung (55) des Atemflusses angebracht. Inhaliert der Patient zu schnell wird der Stopfen (54) durch den Druck P gegen den Widerstand einer Feder (52) nach vorne geschoben, verringert dadurch den Kanaldurchmesser bei 57 und 56 und drosselt so den Volumenfluss durch den Inhalator.



Anordnung bei langsamen Fluss



Anordnung bei schnellem Fluss

Bild 38 Anordnung bei langsamem & schnellem Fluss. In dieser Anordnung ist ein Stopfen (18) an einer flexiblen Membran angebracht. Wird der Atemfluss durch den Einlass (14) zu hoch, verschließt der Stopfen (19) ein Ausgangsloch (20). Somit ist der Volumenfluss durch den Inhalator gedrosselt. ⁽⁹⁸⁾

Weitere mechanische oder elektrische Methoden arbeiten mit einem Ventilsystem das den Strömungskanal im Inhalator schließt oder reduziert. ^(95,97-99) Die beiden Ideen aus Bild 37 und Bild 38 basieren auf den elastischen Eigenschaften ihres Materials, was zu der Frage führt, wie lange diese zuverlässig funktionieren und welche Auswirkungen ein Versagen dieser Technik hat.

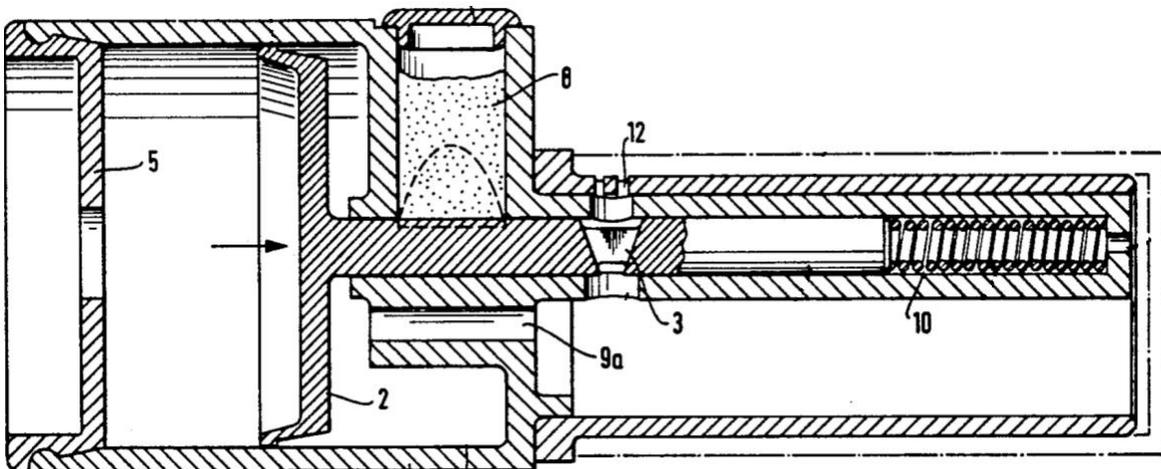


Bild 39 Mechanismus zur Sicherstellung des Erreichens einer minimal erforderlichen Flussrate für die Abgabe der Arzneistoffformulierung

Inhaliert der Patient durch den Inhalator, tritt der Atemstrom durch die Öffnung der Wand (5) ein. Der Atemfluss muss hoch genug sein, dass der Stempel (2) gegen die Kraft einer Feder (10) nach vorne gedrückt wird. Der Stempel (2) beinhaltet eine Dosiereinheit (3), die sich im Grundzustand unter dem Pulverreservoir (8) befindet und dort befüllt wird. Ist der Stempel (2) durch die Atemluft nach vorne geschoben worden, wird die Arzneistoffformulierung durch die Strömungen aus den Öffnungen 9a und 12 abgegeben.⁽¹⁰⁰⁾

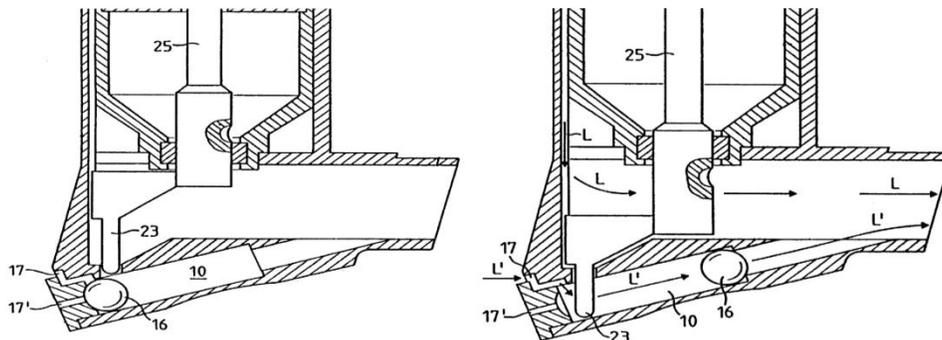


Bild 40 Mechanismus zur Sicherstellung des Erreichens einer minimal erforderlichen Flussrate für die Abgabe der Arzneistoffformulierung

Im Grundzustand wird das Auslösen des Inhalators verhindert, indem eine Kugel (16) einen Stift (23) blockiert und dadurch verhindert, dass die Dosiereinheit (25) den Wirkstoff abgibt. Inhaliert der Patient kräftig genug, rollt die Kugel (16) durch die einströmende Luft L' aus den Öffnungen 17 und 17' in gegenüberliegende Position des Kanals 10. Die Blockade des Stifts (23) ist damit aufgehoben und die Dosiereinheit (25) kann die Arzneistoffformulierung in den Luftstrom L abgeben.⁽⁵⁰⁾

Die zwei in Bild 39 und Bild 40 abgebildeten Mechanismen sichern ab, dass der Patient nur eine Dosis erhält, wenn die erforderliche Flussrate erzielt wird.^(50,100)

Das am meisten auftretende Problem bei Dosieraerosolen ist die die Koordination zwischen Auslösung des Inhalators und dem Inhalieren. Mehr als die Hälfte aller Anwender können nicht korrekt auslösen, weswegen zahlreiche Ideen entwickelt worden sind, diese Probleme zu lösen.⁽³⁵⁾ Da die gleichen Probleme auch in einem aktiven Gerät auftreten können, ist es sinnvoll die zugehörigen Patente genauer zu studieren.

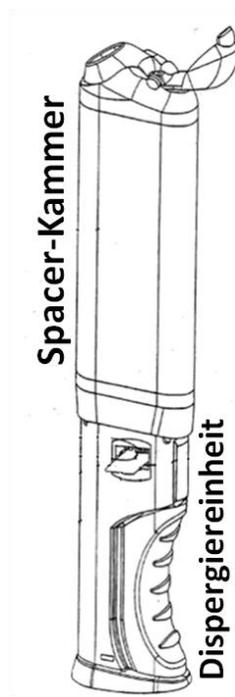


Bild 41 Pulverinhalator mit Spacer⁽⁶¹⁾

Eine häufig benutzte Technik um die Koordinationsprobleme unter Kontrolle zu bekommen, ist es einen Spacer mit dem Inhalator zu kombinieren. In einem Dosieraerosol wird die Dosis freigegeben, die Aerosolwolke steht idealerweise in der Kammer des Spacers, und wird mit einem tiefen oder mehreren Atemzügen inhaliert. Ein Spacer ist auch in den Exubera[®]-Inhalator implementiert worden, wobei das Pulver mit Druckluft in einen großvolumigen Spacer dispergiert wird (Bild 41).⁽⁶¹⁾ Das Koordinationsproblem sollte behoben sein, allerdings auf Kosten bestimmter Nachteile. Der Spacer vergrößert das Gerät, auch wenn in diesem Fall ein Teleskopmechanismus den Tragekomfort verbessert. Ein weiterer Nachteil ist, dass sich Pulverpartikel von flüssigen Tropfen unterscheiden. Die Pulverpartikel haben generell eine höhere Dichte, die zu einer schnelleren Sedimentation führt. Außerdem verfügen nicht alle Pulvermischungen über vergleichbare Eigenschaften, wie die aerodynamisch optimierten, mit Pulmosphere[®]

Technologie (Nektar Therapeutics, US) hergestellten Partikel, was eventuell zu einer eingeschränkten Einsetzbarkeit führt. Des Weiteren bedeutet die häufigere Reinigung eine weniger komfortable Handhabung des Geräts. Obwohl die Pulverformulierung reproduzierbar dispergiert wird, wird das entstehende Aerosol zuerst nur in den Spacer abgegeben. Die Abgabe an den Patienten erfolgt erst einen Schritt später und ist in erster Linie nur von diesem kontrolliert, was den Vorteil eines aktiven Inhalators teilweise aufhebt.

Ein sicherlich viel versprechender Ansatz ist die Verwendung eines Atemzugs-Auslöse-Mechanismus, wie er bei Dosieraerosolen üblich ist. Diese arbeiten normalerweise alle nach dem gleichen Prinzip. Die Kartusche wird von irgendeiner Kraft nach unten gedrückt und

gleichzeitig geblockt. Durch Starten der Inhalation wird ein Auslöser aktiviert und löst den Blockiermechanismus, wodurch die Kartusche nach unten gedrückt wird. Für Inhalatoren ohne Kartusche können ähnliche Methoden eingesetzt werden, auch ein Starten des Aerosolfreisetzens ohne vorheriges blockieren ist denkbar. Unterschiede bestehen hauptsächlich in der Art der Auslösung, und speziell elektronische Techniken bieten ausgefeilte Lösungen. Im einfachsten Fall wird ein Flusssensor im Strömungskanal platziert und wenn eine bestimmte Flussrate gemessen wird, erfolgt die Aktivierung.^(84,101) Manchmal braucht die Aktivierung eine sehr hohe Kraft, die die Kraft einer mechanischen Feder übersteigt. Auch dafür könnten elektrische Mechanismen geeignet sein.⁽¹⁰²⁾

Wenn zusätzlich noch eine hoch entwickelte Programmierung eingesetzt wird, welche die zuvor aufgenommenen Inhalationsprofile speichert und auswertet, kann die Dosis in Abhängigkeit dieser Daten zu einem als optimal errechneten Zeitpunkt abgegeben werden.⁽⁸³⁾

Mechanische Atemzugsauslöseapparaturen arbeiten normalerweise mit einer Art Hebel, der seine Position durch den Atemfluss wechselt und dadurch den Mechanismus auslöst. Die Apparatur aus Bild 42 gehört zu einem Dosieraerosol. Durch öffnen des Mundstücks (80) wird eine Feder (60) gespannt. Durch diese Feder (60) wird die Kartusche A über eine Verbindung (34) nach unten gedrückt, aber nicht ausgelöst solange der Hebel 36 blockiert ist. Bei Anlegen eines ausreichend hohen Atemflusses wird der Hebel frei gelassen, die Kartusche nach unten

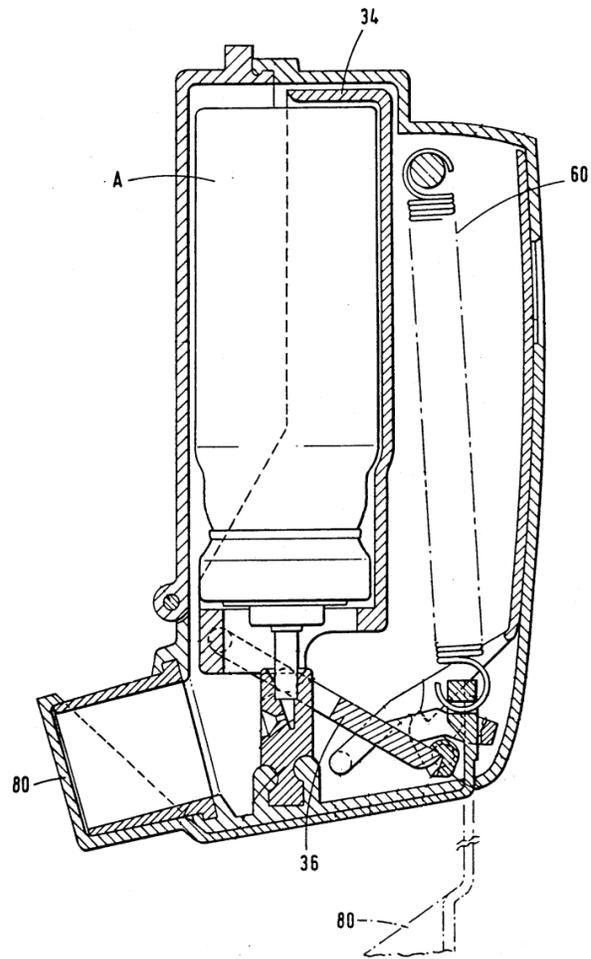


Bild 42 Atemzugsauslöseapparatur für ein Dosieraerosol⁽¹⁰³⁾, die eine Federmechanik (60) einsetzt, um die Kartusche (4) des Dosieraerosols automatisch auszulösen, sobald ein ausreichend hoher Luftstrom einen Hebel (36) umlegt.

gedrückt und die Arzneistoffformulierung zerstäubt.⁽¹⁰³⁾ Alternativ werden auch flexible Membranen verwendet.⁽¹⁰⁴⁾ Ein weiterer etwas komplexerer Mechanismus besteht aus einem beweglichen Kolben, der in Abhängigkeit des angelegten Drucks das Aerosol freisetzt.⁽¹⁰⁵⁾ Diese Mechanismen haben den Nachteil, dass sie eine bestimmte Mindest-Flussrate erreichen müssen, um die Auslöseapparatur aktivieren zu können. Dies gelingt bisweilen einigen Patienten nicht.

FR: Schnelle Applikation & Mehrfachdosisinhalator

Eine schnelle Anwendung kann anhand der benötigten Zeit oder der auszuführenden Arbeitsschritte definiert werden. Je mehr Schritte ein Patient zu verstehen hat, desto mehr Fehlerquellen werden dort generiert. Daher haben aus dieser Perspektive Mehrfachdosis-Inhalatoren eine geringere Fehlerwahrscheinlichkeit als Einfachdosis-Inhalatoren.^(12,106) Technische Beispiele sind bereits zur Genüge hinsichtlich ihrer Vor- und Nachteile diskutiert, so dass nur noch die Option übrig bleibt, den Inhalator zu automatisieren, so dass die Dosis bereits bei Öffnen der Mundstückkappe geladen wird.^(50,95) Zuerst sieht dieses Merkmal hilfreich aus, aber was passiert, wenn der Patient das Gerät öffnet, um nur hinein zu sehen? Und ist das Öffnen einer Kappe ein zeitraubender Schritt?

VoC: Tragbares Gerät

Wie bereits zuvor erwähnt, sind die alten Dosieraerosole schon immer sehr komfortabel gewesen, nicht nur wegen ihrer hohen Dosis-Kapazität, sondern auch wegen der kleinen Größe und dem geringen Gewicht. Deshalb ist ein tragbares Gerät ein oft genanntes Kriterium für einen Pulverinhalator.^(5,10,11)

FR: Geringe Größe und Gewicht

Die Größe eines Pulverinhalators ist hauptsächlich durch die Wahl der Primärverpackung beeinflusst und eventuell noch durch die zusätzliche Anbringung eines Spacers. Reservoir-Mehrfachdosis-Inhalatoren sind normalerweise kleiner als ein Mehrfachdosisinhalator mit vorabgefüllter Formulierung. Der gesamte Apparat wird so groß und schwer werden, wie es die einzelnen Mechanismen erfordern. Die einzige entdeckte und patentierte Idee einen Inhalator

zu verkleinern, ist bereits besprochen und handelt von dem Spacer des Exubera®-Inhalators mit Teleskopmechanismus.⁽⁶¹⁾

VoC: Attraktives Design

Da Inhalatoren üblicherweise von ihren Patienten im täglichen Leben benutzt werden, ist es hilfreich, wenn es den Personen gefällt. Des Weiteren kann es von Vorteil sein, das Interesse von Kindern für das Gerät zu wecken, um deren Eltern zu unterstützen, die die Therapie durchführen müssen.

2.3.2. Axiomatic Design Darstellungen von Inhalatoren

Die Prozedur für die Inhalatorentwicklung beginnt mit einer drop-down Dekomposition der Konstruktionsanforderungen FRs und ihrer zugehörigen Lösungsmöglichkeiten DP, welche von Ebene zu Ebene konkreter benannt werden. Das FR „Konsistente Dosierung“ wird von dem DP „Fine Particle Dose abgeben“ erfüllt, welcher wieder mit den FRs „Fluidisierung“ und „Deagglomeration“ in Zusammenhang steht. Da die Wirkstoffformulierung fluidisiert und deagglomert werden muss, sind diese zwei Prozesse die Anforderungen (FRs), um die Fine Particle Dose abzugeben.

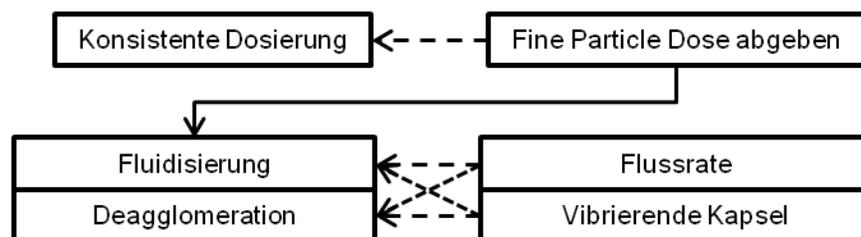


Bild 43 Dekomposition eines passiven Kapsel basierten Inhalators und dessen gekoppeltes Design
Die Abgabe der Fine Particle Dose (lungengängige Dosis) ist hier abhängig, von einer ausreichenden Fluidisierung und Deagglomeration der Arzneistoffformulierung. Beides wird durch die Vibration der Kapsel, sowie der variablen Flussrate des Patienten wechselseitig beeinflusst.

In einem passiven Kapsel basierten Pulverinhalator sind diese zwei FRs zweimal erfüllt durch die DPs „Kapsel-Vibration“ und „Flussrate“ und generieren so ein gekoppeltes Design (vgl. Bild 43). Das Unabhängigkeitsaxiom ist nicht erfüllt und falls die Flussrate nicht ausreichend hoch genug ist, wird nur eine unzureichende Fluidisierung und Deagglomeration erfolgen. Wenn die Kapsel aus welchem Grund auch immer nicht vibrieren sollte, würde das gleiche passieren.

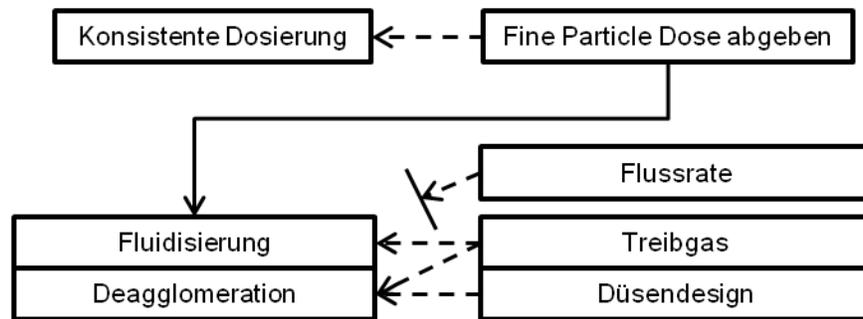


Bild 44 Dekomposition eines aktiven Inhalators und dessen einseitig gekoppeltes Design

Die Abgabe der Fine Particle Dose (lungengängige Dosis) ist hier ebenfalls abhängig, von einer ausreichenden Fluidisierung und Deagglomeration der Arzneistoffformulierung. Jedoch hat hier lediglich das Treibgas Einfluss auf beide Kriterien und die variable Flussrate des Patienten hat gar keinen Einfluss mehr.

Ein aktives System, wie in Bild 44 beschrieben, führt zu einem einseitig gekoppelten Design, welches immer noch akzeptabel ist und eine Möglichkeit erlaubt die Leistung des Inhalators zu kontrollieren. Das Düsensdesign ist verantwortlich für die Deagglomeration, und ohne Treibgas geschieht weder eine Fluidisierung noch eine Deagglomeration. Somit ist nur noch eine wechselseitige Beeinflussung der Deagglomeration möglich. Das Informationsaxiom benötigt Daten hinsichtlich der gemessenen Variabilität und wird daher erst später besprochen.

2.3.3. Absolute Importance

Die Absolute Importance beschreibt die Absolute Bedeutung eines Qualitätskriteriums (Critical to Quality, CtQs). Dieser Wert berücksichtigt im Gegensatz zur reinen Kundenbewertung (Customer Importance, CI) einer Konstruktionsanforderung (Functional Requirement (FR)) auch wechselseitige Effekte. Wenn ein Qualitätskriterium erfüllt ist, kann dies einen positiven Effekt auf andere Konstruktionsanforderungen haben. So ist der Mehrfachdosisinhalator normalerweise schneller zu bedienen und für viele Personen einfacher zu benutzen.^(12,36,107) Das CTQ „Mehrfachdosisinhalator“ erfüllt also zu einem gewissen Grad auch zwei weitere Konstruktionsanforderungen. Die Absolute Importance trägt diesem Sachverhalt Rechnung, indem die CTQ „Mehrfachdosisinhalator“ eine höhere Bewertung von 90 Punkten anstatt nur 27 erhält oder nur eine Bewertung von 3 durch die Kundenbewertung.

Tabelle 4 Absolute Importance bzw. Absolute Bedeutung der einzelnen FRs.

Functional Requirement (FR)	Customer Importance	Critical to Quality (CtQ) bzw. Qualitätskriterium																	
		Inhalierbare Dosis	Flussratenabhängigkeit	Vers. Formulierungen anwendbar	Zurückbleibender Wirkstoff	Mikrobiologische Aktivität	Dosiszähler vorhanden	Patientenbewertung	Rachendeposition	Geschmackstest	Strömungswiderstand	Handling Studie	Atemzugsbetriebenes Gerät	Anzahl benötigter Schritte	Mehrfachdosisinhalator	Größe	Gewicht	Verschlusskappe angebracht	Patientenbewertung
Gleichförmige Dosierung	5	9																	
Flussratenunabhängige Dosierung	5		9																
Geeignet für vers. Formulierungen	5			9															
Wenig zurückbleibendes Pulver	5				9														
Gesicherte Hygiene	5				3	9													
Dosiszähler	5						9												
Patient erkennt Effekt	4							9											
Wenig Nebenwirkungen im Rachen	4								9										
Kein schlechter Geschmack	4									9									
Angenehme Inhalation	4									9	9								
Selbst erklärendes Gerät	4						3					9	3	3	9				
Leichte Inhalation	4		3										9						
Schnelle Applikation	3													9	9				
Mehrfachdosisinhalator	3				3	3									9				
Kleine Größe	2															9			
Geringes Gewicht	2																9		
Verschlusskappe	2																	9	
Attraktives Design	3															1			9
Absolute Importance		45	57	45	69	54	57	36	72	36	36	36	48	39	90	21	18	18	27

Bedeutung der Werte für die Customer Importance (CI): 5=essentiell; 4=hoch; 3=mittel; 2=niedrig; 1=unwichtig.

Die geforderte Critical to Quality (CtQ) zu erfüllen hat einen Einfluss auf das FR von 9=hoch, 3=mittel; 1=niedrig.

(Schätzwerte durch Autor & Betreuer)

Absolute Importance (AI) wird berechnet nach $AI(CtQ) = \sum [(CI \text{ of } FR_n) \times (\text{Impact of CtQ on } FR_n)]$

Beispiel: Absolute Importance des CtQ „Inhalierbare Dosis“ = $5 \times 9 = 45$

Absolute Importance des CtQ „Flussratenunabhängige Dosierung“ = $5 \times 9 + 3 \times 4 = 57$

Die größte Steigerung in ihrer Bedeutung erfahren die CtQs „Mehrfachdosisinhalator“, „Rachendeposition“ und „Zurückbleibender Wirkstoff“. Daher hat die Forderung des Mehrfachdosisinhalators eine höhere Priorität als das FR „Patient erkennt Effekt“. Dies ist im Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen, die nur an der Customer Importance orientiert waren, ein Unterschied, zumindest nach den hier vorliegenden Daten. Solch eine Näherung kann sehr hilfreich sein, um das Konzept abzubilden und eine Entscheidung zu treffen. Obwohl man wenig Evidenz basierte Werte zur Verfügung hat, wie hoch der Einfluss auf ein FR ist. Daher sind die Ergebnisse aus Tabelle 4 mehr eine Schätzung und vor allem klare Trends sollten berücksichtigt werden. Eine essentielle Anforderung muss letztlich sowieso erfüllt werden und normalerweise sollten alle FRs berücksichtigt werden.

2.3.4. Konzept Selektion

All die diskutierten Ideen zur Lösung der Konstruktionsanforderungen können schließlich miteinander kombiniert werden und zu vollständigen Konzepten entwickelt werden. Anschließend kann für diese Konzepte abgeschätzt werden, inwiefern sie sich für die Erfüllung der einzelnen FRs eignen. Zur Abschätzung werden erneut Werte verteilt, die den Grad der Eignung oder die Feasibility von 1 = schlecht bis 5 = sehr gut ausdrücken. Die Feasibility kann im Anschluss mit der Absolute Importance multipliziert werden und das Konzept, das die höchste Punktzahl erreicht, kann als das beste Konzept angesehen werden (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5 Feasibility F einzelner Konzepte und ihre erreichte Gesamtbewertung in Abhängigkeit der Absolute Importance AI.

Konzept (alle Konzepte atemzugsaktiviert)		Passiver Kapsel basierter Inhalator		Elektrisch betriebener Kapsel basierter Inhalator		Druckluft betriebener Reservoir- Inhalator		Treibgas- betriebener Mehrfachdosis- Inhalator		Treibgas- betriebener Mehrfachdosis- Inhalator mit Spacer		Piezo-elektrisch vibrierender Mehrfachdosis- Inhalator	
		AI	F	F x AI	F	F x AI	F	F x AI	F	F x AI	F	F x AI	F
Functional Requirement	AI	F	F x AI	F	F x AI	F	F x AI	F	F x AI	F	F x AI	F	F x AI
Gleichförmige Dosierung	45	4	180	5	225	3	135	5	225	5	225	5	225
Flussratenunabhängige Dosierung	57	3	171	5	285	5	285	5	285	5	285	5	285
Geeignet für vers. Formulierungen	45	5	225	5	225	2	90	4	180	4	180	5	225
Wenig zurückbleibendes Pulver	69	4	276	4	276	3	207	4	276	2	138	4	276
Gesicherte Hygiene	54	4	216	4	216	3	162	4	216	2	108	4	216
Dosizähler	57	3	171	3	171	5	285	5	285	5	285	5	285
Patient erkennt Effekt	36	3	108	5	180	1	36	1	36	1	36	5	180
Wenig NW im Rachen	72	4	288	4	288	1	72	1	72	5	360	4	288
Kein schlechter Geschmack	36	4	144	4	144	1	36	1	36	5	180	4	144
Angenehme Inhalation	36	2	72	5	180	5	180	5	180	5	180	5	180
Selbst erklärendes Gerät	36	2	72	3	108	4	144	4	144	1	36	4	144
Leichte Inhalation	48	5	240	3	144	3	144	5	240	5	240	5	240
Schnelle Applikation	39	2	78	2	78	5	195	5	195	1	39	5	195
Mehrfachdosisinhalator	90	1	90	1	90	5	450	5	450	5	450	5	450
Kleien Größe	21	5	105	4	84	5	105	3	63	1	21	3	63
Geringes Gewicht	18	5	90	4	72	5	90	4	72	1	18	4	72
Verschlusskappe	18	5	90	5	90	5	90	5	90	5	90	5	90
Attraktives Design	27	5	135	5	135	5	135	5	135	2	54	5	135
Erfüllung Kundenwünsche total Maximal erreichbar 4020			2751		2991		2841		3180		2925		3693

Alle Konzepte aus Tabelle 5 sollten für Hochdosis-Anwendung geeignet sein und haben ihre spezifischen Vor- und Nachteile. Kapsel basierte Systeme sind beispielsweise ungeeignet als Mehrfachdosis-Inhalator entwickelt zu werden und erhalten deshalb für diese Anforderung eine Feasibility von 1. Bei Multiplikation mit der Absolute Importance gehen so viele Bewertungspunkte verloren. Des Weiteren haben die aktiven Systeme Vorteile bei den dosierungsrelevanten FRs, zumindest wenn man der Logik des Axiomatic Design Ansatzes folgt. Die Druckluft könnte hier gegenüber dem Treibgas betriebenen System wiederum schlechter sein, da es schwierig ist vergleichbar hohe Drücke zu erzeugen. Ein aktives Gerät mit Spacer wird weniger Rachendeposition aufweisen, aber größer sein und mehr Aufwand in der Pflege des Gerätes bedeuten, was wiederum zu Fehlern führen kann. Vergleicht man alle Konzepte miteinander, erzielt der piezo-elektrisch vibrierende Inhalator das vielversprechendste Konzept mit einem Wert von 3693, und ist bereits in dem MicroDose Therapeutx' (MDTx) Pulverinhalator umgesetzt worden.⁽¹⁰⁸⁾

Tabelle 6 Gesamtbewertung der Konzepte und limitierende Faktoren (Constraints)

Konzepte (alle Konzepte atemzugsaktiviert)	F x Ai	Stückkosten	Risiko	Zeit
Passiver Kapsel basierter Inhalator	2751	5	5	5
Elektrisch betriebener Kapsel basierter Inhalator	2991	1	5	3
Druckluft betriebener Reservoir-Inhalator	2841	2	1	2
Treibgas-betriebener Mehrfachdosis-Inhalator	3180	2	2	2
Treibgas-betriebener Mehrfachdosis-Inhalator mit Spacer	2925	2	2	2
Piezo-elektrisch vibrierender Mehrfachdosis-Inhalator	3693	1	1	1

Stückkosten	= Kosten pro Inhalator im Produktionsmaßstab	1 = teuer	5 = günstig
Risiko	= Die Wahrscheinlichkeit für eine Fehlentwicklung	1 = hoch	5 = niedrig
Zeit	= Die zu erwartende Entwicklungsdauer	1 = lang	5 = kurz

Weiterhin ist es wichtig Constraints zu setzen oder zu kennen, also limitierende Faktoren wie maximal mögliche Stückkosten, abschätzbares Entwicklungsrisiko, sowie die benötigte Zeit. Tabelle 6 zeigt die zuvor aufgeführten Konzepte, samt ihrer von 1 = negativ bis 5 = positiv bewerteten Zusatzkriterien. Das piezoelektrische Konzept hat hier nur sehr niedrige

Bewertungen, da es zum einen eine Neuentwicklung wäre, die immer risikobehaftet ist und darüberhinaus die relevanten Patente noch sehr jung sind. Diese Technologie ist definitiv teurer als das Kapsel basierte System und wird darüberhinaus noch wesentlich mehr Zeit benötigen, da erst alle Produktions-Prozesse entwickelt werden müssten. Von diesem Standpunkt aus betrachtet, ist der Kapsel basierte Inhalator also attraktiver, da er definitiv funktioniert und vergleichsweise schnell sowie günstig entwickelt ist. Würde man diese Wahl treffen, geht man allerdings das Risiko ein, dass nicht alle Kundenwünsche voll erfüllt sind und das neue Produkt sich möglicherweise am Markt schlechter verkauft.

2.4. Schlussfolgerung aus dem Design-Prozess

Der Großteil der hier behandelten Ideen ist bereits vor langer Zeit eingeführt und niemals vermarktet worden. Wie in Kapitel 2.3.1 Konstruktionsanforderungen beschrieben, greifen diese Ideen gezielt Probleme der inhalativen Therapie auf, und sind zumindest theoretisch geeignet diese zu lösen. Die Auswirkungen dieser sehr oft durch den Patienten verursachten Fehler ist auch mit für eine suboptimalen Therapie verantwortlich und sind in Kapitel 2.1 Einführung in den Design Prozess erörtert. Es existiert also ein klarer Bedarf seitens der Patienten für neue, weiterentwickelte Inhalatoren und mittlerweile läuft der Schutz der betroffenen Patente aus. Da all diese gesammelten Ideen ein großes Potential haben und keine Lizenzgebühren mehr erhoben werden können, ist es leichter möglich, diese weiter entwickelte Technologien zu implementieren. Dies würde für die Behandlung von Patienten hilfreich sein und konsequenterweise auch zu erfolgreicheren Produkten führen. In dieser Arbeit wird das treibgasbetriebene, atemzugsaktivierte Mehrfachdosis-Inhalator-Konzept studiert, da es mit einer Bewertung der potentiellen Kundenzufriedenheit von 3180 erreichten Punkten ein vielversprechender Ansatz ist, sowohl die Qualität als auch die Akzeptanz der Darreichungsform sicher zu stellen. Des Weiteren sind hier die Rahmenbedingungen, wie Stückkosten, das Risiko für Fehlentwicklungen und die benötigte Zeit noch unter Kontrolle und eine Umsetzung dadurch wahrscheinlicher.

3. Zielsetzung

Es gibt verschiedene Indikationen wie z.B. eine antimikrobielle Therapie des Respirationstrakts, die eine hohe lungengängige Dosierung von mehreren Milligramm benötigen. Dies ist im Vergleich zu den für Betasympathomimetika oder inhalative Kortikosteroide üblichen Dosierungen von 6 Mikrogramm bis einigen 100 Mikrogramm, eine Erhöhung um einen Faktor 100 bis 1000. Solch hohe Dosierungen sind auf dem Markt derzeit nur mittels passiver Kapsel basierter Inhalatoren oder Verneblerlösungen verwirklicht. Diese etablierte Technologie kann mit gewissen Nachteilen verbunden sein. Bekannt ist beispielsweise eine mögliche starke Flussratenabhängigkeit der Dosierung. Dies kann ungeeignet sein für die Therapie von Patienten mit unzureichender Lungenfunktion, wie (Klein-) Kindern oder geriatrische Patienten mit fortgeschrittener Atemwegserkrankung. Darüberhinaus resultieren häufige Fehlbedienungen und lange Anwendungsdauern in einer suboptimalen Compliance. Dies hat Auswirkungen auf die inhalative Therapie und ist zu einem gewissen Teil dafür verantwortlich, dass Lungenkrankheiten wie Asthma bisweilen schlecht kontrolliert sind und beispielsweise eine eigentlich schlechter wirkende perorale Therapie vergleichbar gute Resultate liefern kann.

Um dieser Problematik entgegen zu wirken, wurden in einem Designprozess aus verschiedenen Wünschen von Patienten, Ärzten und Herstellern einzelne Konstruktionsanforderungen eines Inhalators formuliert. Diese wurden anschließend detailliert diskutiert sowie verfügbare technische Lösungen erläutert. Der auf dieser Basis durchgeführte Design Prozess kommt zu dem Ergebnis, dass ein treibgasbetriebener, atemzugsausgelöster Mehrfachdosis-Pulverinhalator die Konstruktionsanforderungen, und damit die Bedürfnisse der Patienten, besser erfüllen würde als die bestehende Technologie. Dies ist zu einem großen Teil dadurch begründet, dass für die Zerstäubung der Formulierung kein bestimmter Atemfluss notwendig ist und nur eine geringe Zahl Anwendungsschritte ausgeführt werden muss. Gleichzeitig ist dieses Konzept realistisch zu verwirklichen, da sich nach vorrausschauender Einschätzung die Stückkosten noch im Rahmen bewegen würden und auf größtenteils bewährte, neu kombinierte Technologie zurückgegriffen werden kann.

In dieser Arbeit soll folglich eine systematische und fundierte Entwicklung dieses treibgasbetriebenen Hoch-Dosis Pulverinhalators durchgeführt werden. Hierzu wird ein aus verschiedenen Modulen zusammengesetztes Test-Rig konstruiert. Diese Module können ausgetauscht und weiter entwickelt werden. Das jeweilige Test-Rig wird in Kombination mit verschiedenen Testformulierungen neben Laserbeugungsmessungen hauptsächlich mittels Impaktorausbringungen untersucht und bewertet. Das zur Bewertung herangezogene Hauptkriterium ist die Höhe der erreichbaren lungengängigen Dosierung und eine für die Therapie des Patienten wichtige Dosierungsgenauigkeit, wobei die Flussratenabhängigkeit der Dosierung besonders berücksichtigt werden soll. Darüberhinaus muss die ausgearbeitete Technologie in das Grundkonzept des aktiven, treibgasbetriebenen, atemzugs ausgelösten Mehrfachdosis-Pulverinhalators implementierbar sein, um eine einfache Bedienung bzw. hohen Grad an Compliance durch den Patienten zu gewährleisten.

4. Material und Methoden

4.1. Design of Experiments

Design of Experiments (DOE) bedeutet im Deutschen statistische Versuchsplanung. In der Entwicklung und Produktion wird DOE meist angewandt, um die auf einen Prozess einwirkenden Faktoren zu erkennen und zu quantifizieren. Dazu versucht die statistische Versuchsplanung mit einem Minimum an Experimenten ein Maximum an Information zu ermitteln. Betrachtet man den Design Space eines hypothetischen Prozesses mit 3 Faktoren wie in Bild 45, würde man in einer klassischen Vorgehensweise erst jeden Faktor einzeln vom kleinsten über den mittleren zum größten Wert hin untersuchen. Um auch alle Wechselwirkungen der Faktoren zu ermitteln, würden diese noch untereinander variiert werden, so dass man 3^3 bzw. 27 verschiedene Experimente erhalten würde. Zur Untersuchung der Variabilität würden zusätzlich noch jeweils 2 Wiederholungen durchgeführt werden, woraus eine Anzahl von 27×3 oder 81 Experimenten resultiert.

Der DOE-Ansatz wählt ein reduziertes Design. Als Screening Methode zu Beginn einer Versuchsreihe werden nur die 4 Eckpunkte, also die Minima und Maxima des Versuchsbereichs, und der gemeinsame Mittelpunkt aller Faktoren (Centerpoint) gemessen. Um 3 verschiedenen Faktoren zu untersuchen, benötigt man also nur 9 verschiedene Experimente. Die Zwischenräume werden mittels empirischer linearer oder polynomialer Modelle berechnet. In der Lehrbuchmethode wird die Variabilität auch nur einmal für den Centerpoint durch zweimalige Wiederholung berechnet. Man nimmt hier an, dass die Variabilität an jedem Punkt gleich ist. Insgesamt wird ein Design Space mit 3 Faktoren hier nur durch 11 Experimente untersucht, bei einem vergleichsweise geringen Informationsverlust.

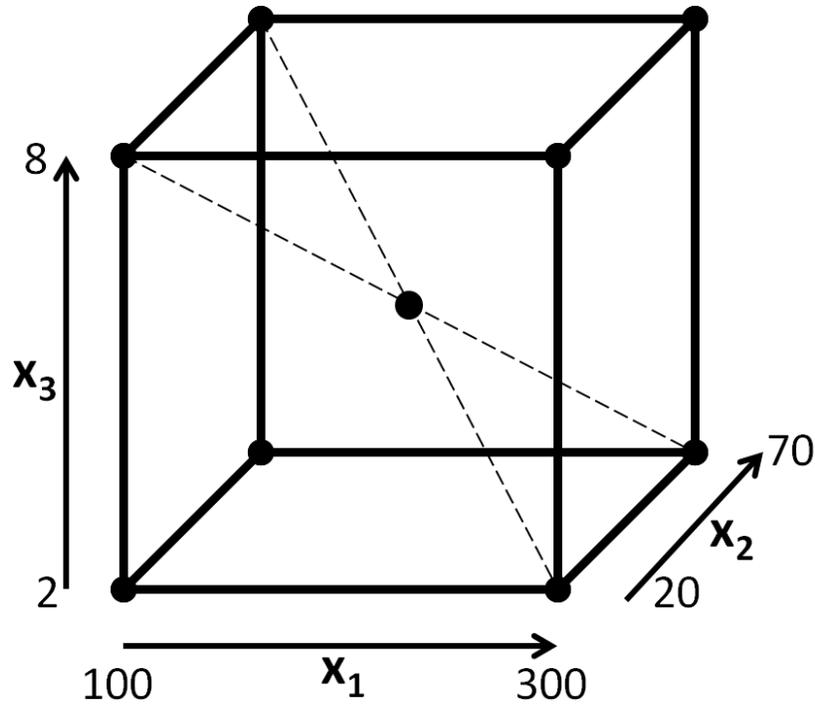


Bild 45 Design Space eines 2^3 -vollfaktoriellen Modells

Drei Faktoren werden jeweils von ihren Minima bis Maxima variiert und kombiniert, sowie einmal alle 3 Mittelpunkte miteinander vermessen. So ergeben sich 9 Versuchspunkte bzw. 9 verschiedene Experimente..

Das so erhaltene Modell ist eine Annäherung an die Realität und kann diese nicht korrekt widerspiegeln. Dennoch ist es sehr nützlich und, um die wichtigsten Trends zu ermitteln, eine ideale Vorgehensweise. Generell gibt es nicht nur vollfaktorielle Modelle, in denen alle Eckpunkte gemessen werden, sondern besonders bei größerer Anzahl Faktoren auch reduzierte Varianten. Die Auswahl der Messpunkte unterscheidet sich auch nach Art des Ziels, ob Screening, Optimierung, Robustheitstests oder andere Zwecke benötigt werden. In dieser Arbeit wird DOE vornehmlich für das Screening verwendet und mit dem Programm Umetrics Modde 9.0 (Umetrics AB, Schweden) gearbeitet. Bisweilen wird auch vom klassischen Versuchsplan abgewichen. Da sich unter anderem die Variabilität der Ergebnisse in Abhängigkeit ihrer Faktoren ändern kann, wurde mit mindestens 2 Stichproben pro Messpunkt gearbeitet. Auch werden teilweise zusätzliche Messpunkte gewählt, um einen Bereich bei Bedarf genauer zu analysieren. Aufgrund der Möglichkeit von unterschiedlichen Qualitäten zwischen den errechneten Modellen arbeitet Modde® mit 4 verschiedenen Parametern, die die jeweilige Gültigkeit beschreiben.

R^2 ist das Bestimmtheitsmaß und beschreibt wie gut das Modell und die Rohdaten zusammen passen. Dieser Koeffizient variiert zwischen 0 und 1, wobei 1 ein perfektes Modell darstellt. Dieser Wert kann durch Einfügen vieler Messpunkte schnell gegen 1 tendieren, daher ist er als alleinige Kennzahl unbrauchbar.

Der Q^2 -Parameter ist ein Maß für die Vorhersagekraft eines Modells, und soll ebenfalls nahe bei 1 liegen. Die Untergrenze kann allerdings unendlich negativ werden. Der Unterschied zwischen R^2 und Q^2 sollte nicht größer als 0,3 sein, ansonsten könnte das Modell ungeeignet sein. Ab einem Q^2 -Wert von 0,5 kann man von einem guten Modell sprechen.

Die Modelvalidität gibt ab einem Wert von 0,25 an, ob das Modell generell für die Fragestellung richtig gewählt worden ist. Je höher die erzielten Werte sind, desto valider ist das Modell.

Wenn die Reproduzierbarkeit kleinere Werte als 0,5 annimmt, bedeutet dies, dass die Experimente schlecht kontrollierbar sind.⁽¹⁰⁹⁾

In dieser Arbeit wird auf die Parameter R^2 und Q^2 reduziert, da diese in der Regel ausreichend sind, und die zwei weiteren Parameter Modelvalidität und Reproduzierbarkeit keine Widersprüche darstellten.

4.2. Konstruktion

4.2.1. CAD-Konstruktionen von Inhalatoren

Zur Konstruktion der einzelnen Inhalatorkomponenten wurde das CAD-Zeichenprogramm SolidWorks® (Dassault Systèmes SolidWorks Corp., Waltham, Massachusetts, USA) verwendet.

Vortex Anordnung

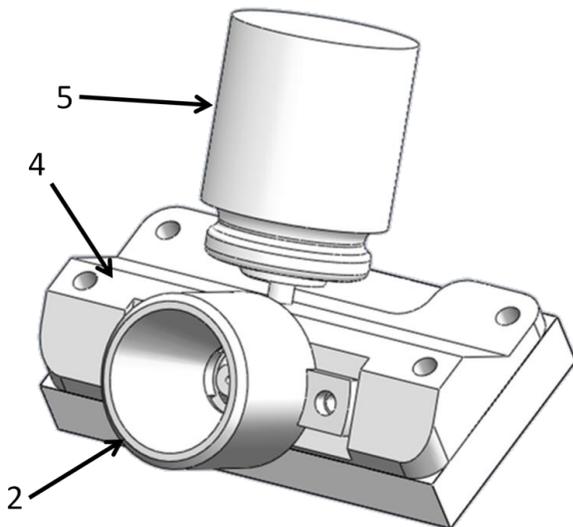


Bild 46 Vortex Anordnung
(Erläuterungen siehe Text)

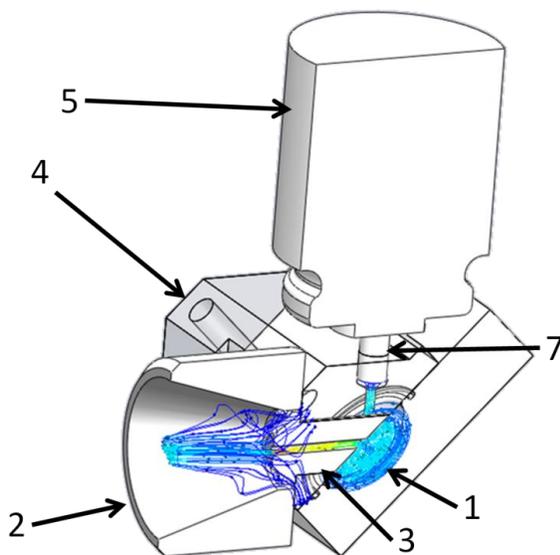


Bild 47 Schnittansicht der Vortex Anordnung
(Erläuterungen siehe Text)

Die Vortex Anordnung in Bild 46 zeigt die Treibgaskartusche (5), die in der Anschlussplatte (4) steckt und das Mundstück (2), welches mit der Anschlussplatte (4) verschraubt ist. Bild 47 präsentiert die Schnittansicht dieses Modells und eine Strömungssimulation zur Illustration des Strömungsverlaufs durch das Testsystem. Auf der kreisrunden Pulverkavität (1) ist die Anschlussplatte (4) verschraubt und der Ventilstamm (7) der Kartusche (5) ist darin schräg versetzt platziert. Bei Freisetzen des Treibgases aus der Kartusche (5) wird durch diese Anordnung ein Wirbelstrom oder Vortex innerhalb der Kavität erzeugt. Ziel ist es Zentrifugalkräfte auf das zu dispergierende Pulver einwirken zu lassen. Das so entstehende Aerosol verlässt die Kavität durch den Auslasskanal einer Düse (3) und wird im Mundstück (2) von dem angelegten, durch Seitenschlitze eintretenden Luftstrom der Pumpe oder etwa des Patienten aufgenommen.

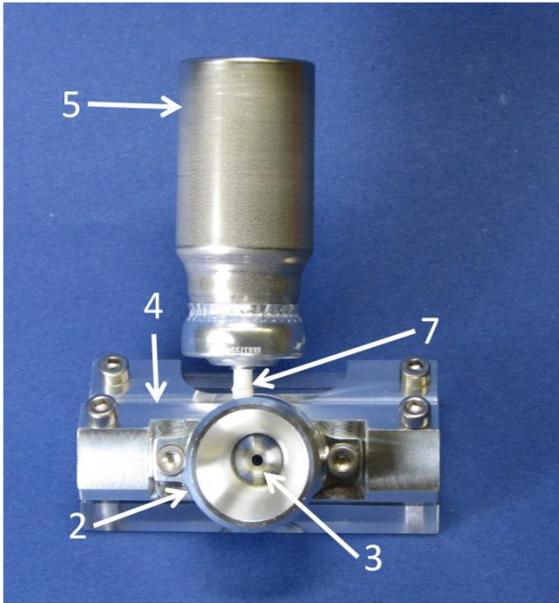


Bild 48 Foto Vortex Anordnung vorne
(Erläuterungen siehe Text oben)

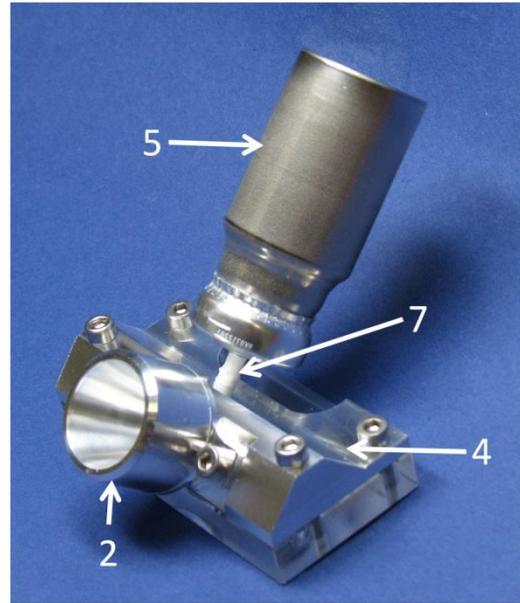


Bild 49 Foto Vortex-Anordnung seitlich
(Erläuterungen siehe Text oben)

Lineare Anordnung

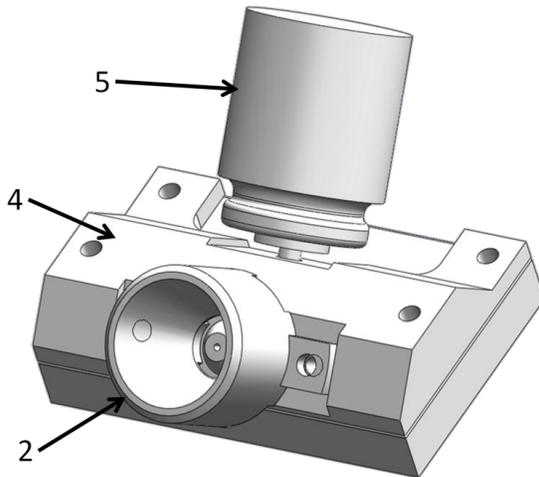


Bild 50 Außenansicht linearer Anordnung
(Erläuterungen siehe Text)

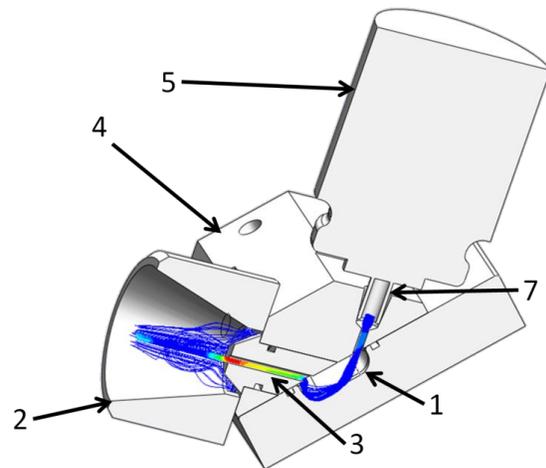


Bild 51 Schnittansicht lineare Anordnung
(Erläuterungen siehe Text)

Im Gegensatz zur Vortex-Anordnung (Bild 46) ist bei der linearen Anordnung in Bild 50 die Kartusche (5) nicht schräg versetzt zum Ausgang angeordnet, sondern steckt direkt in einer geraden Linie dahinter. Bild 51 illustriert die entstehende Treibgasströmung durch die ovale Pulverkavität (1) bei Auslösen der Kartusche (5). Durch diese lineare Anordnung bleibt die runde Wirbelströmung aus.

Anordnung mit Verdampfer und Komponenten 2. Generation

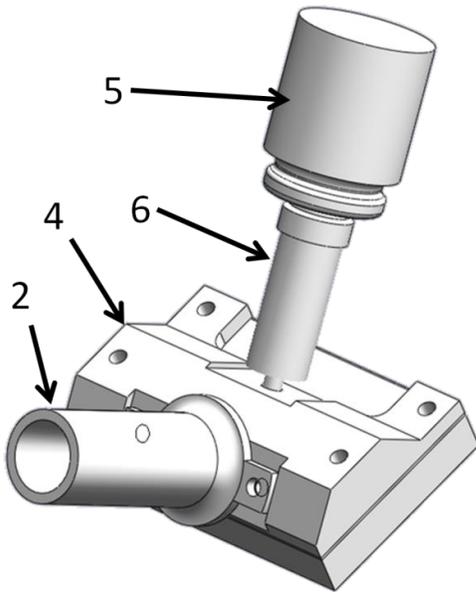


Bild 52 Außenansicht Anordnung 2. Generation
(Erläuterungen siehe Text)

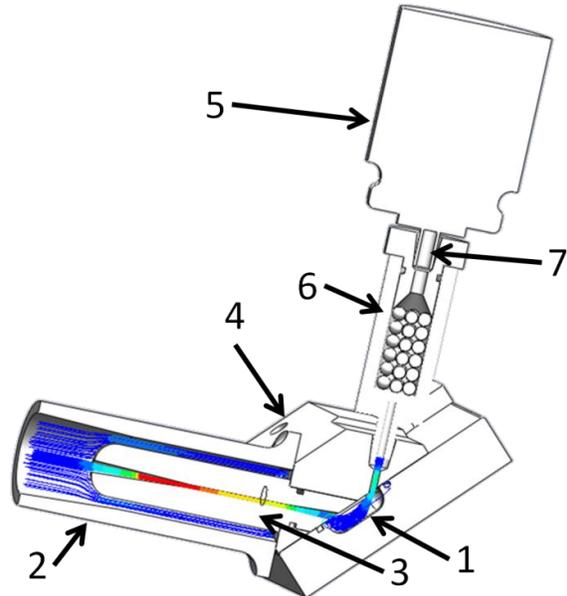


Bild 53 Schnittansicht Anordnung 2. Generation
(Erläuterungen siehe Text)

Die Anordnung des Labormodells mit Verdampfer (6) aus Bild 52 und Bild 53 beinhaltet auch das weiterentwickelte Mundstück (2) und die verbesserte Düsenform (3). Der Verdampfer und die neuen Komponenten können auch in der Vortex-Anordnung eingesetzt werden. Bild 54 und Bild 55 zeigen Fotos dieser Anordnung.

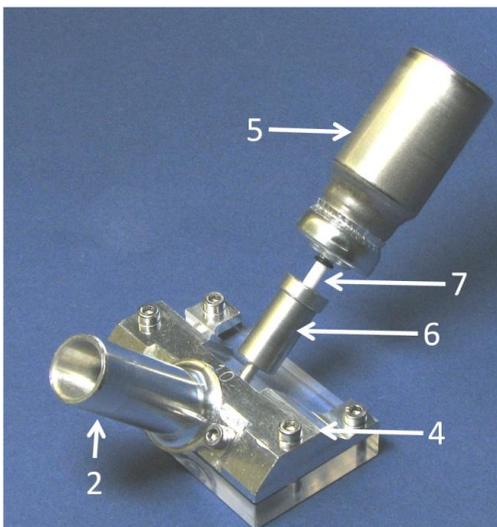


Bild 54 Seitenansicht Anordnung 2. Generation
(Erläuterungen siehe Text oben)

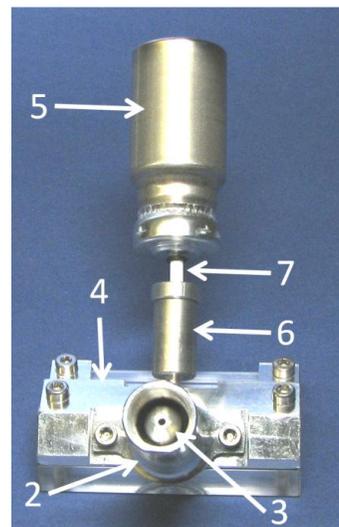


Bild 55 Frontansicht Anordnung 2. Generation
(Erläuterungen siehe Text oben)

Pulverkavitäten

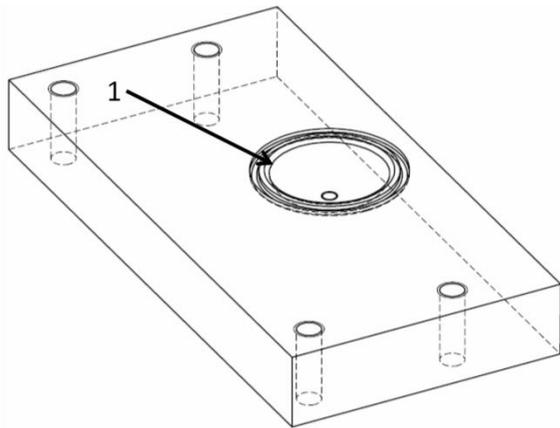


Bild 56 Runde Pulverkavität
(Erläuterungen siehe Text rechts)

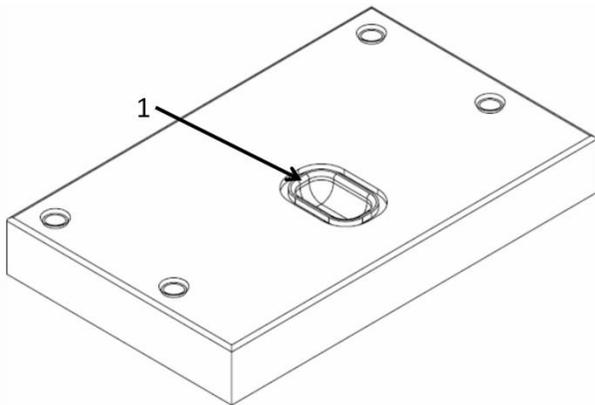


Bild 57 Ovale Pulverkavität
(Erläuterungen siehe Text rechts)

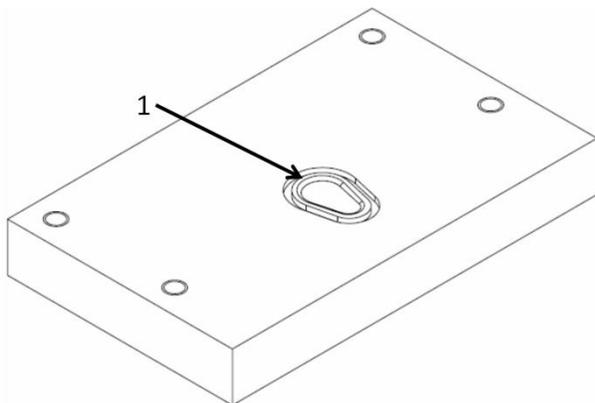


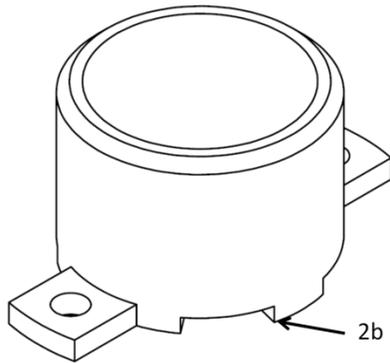
Bild 58 Tropfen-Pulverkavität
(Erläuterungen siehe Text rechts)

Die runde Pulverkavität aus Bild 56 besteht aus 4 Gewindebohrungen mit deren Hilfe die Anschlussplatte durch Schrauben fixiert wird. Die Pulverkavität (1) in der Mitte ist von einem O-Ring umgeben und in 3 verschiedenen Tiefen ausgeführt (1; 2 und 3 mm). Diese Konstruktion dient als Modell für eine Blisterkavität in einem späteren Inhalator. Als Material wurde das transparente PMMA gewählt, um mittels Videoaufnahmen Beobachtungen durchführen zu können.

In Bild 57 ist die ovale Pulverkavität (1) zu sehen. Diese wird für die lineare Anordnung benötigt und ist aus dem gleichen Material wie die runde Form. Hier ist ebenfalls die Tiefe variiert und zwar mit 1; 2; 3 und 4 mm.

Bild 58 zeigt eine Variante des ovalen Blistermodells in Tropfenform. Diese Kavität ist von Haus aus kleiner und soll aufgrund ihrer spitz auf den Auslauf zuführenden Geometrie zu einer besseren Entleerung führen.

Mundstück



Das Mundstück in Bild 59 wird mittels zweier Schrauben an der Anschlussplatte befestigt und umgibt die Düse. Durch 4 seitliche Einlassöffnungen (2b) am unteren Ende des Mundstücks gelangt der Luftstrom hinein, umhüllt die Düse und vermischt sich mit dem austretenden Aerosol. Das Mundstück wurde aus Aluminium gefertigt.

Bild 59 Mundstück
(Erläuterungen siehe Text rechts)

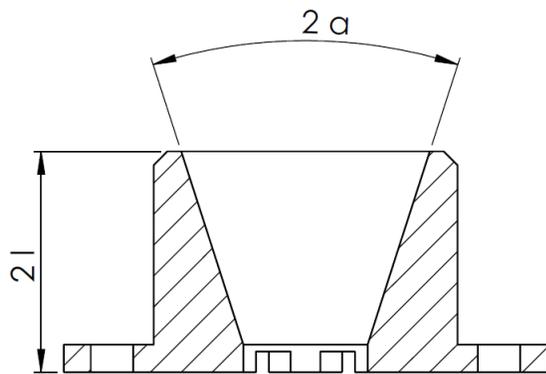


Bild 60 zeigt den Querschnitt durch das Mundstück und die zwei variierten Maße Mundstücklänge (2l) und den Winkel des Austrittskonus (2a). Tabelle 7 gibt die in den Experimenten verwendeten Maße an.

Bild 60 Schnittansicht Mundstück
(Erläuterungen siehe Text rechts)

Tabelle 7 Fertigungsmaße für Mundstücke

Mundstücklänge 2l [mm]	Winkel Austrittskonus 2a [°]			
	34	20	10	5
16				
32				
60				
120				

Mundstück 2. Generation

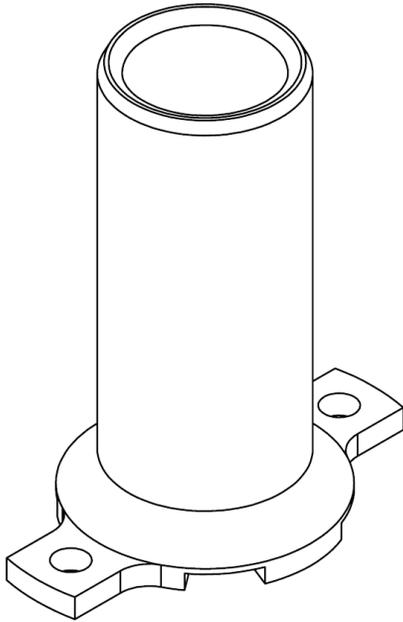


Bild 61 Außenansicht Mundstück 2. Generation
(Erläuterungen siehe Text)

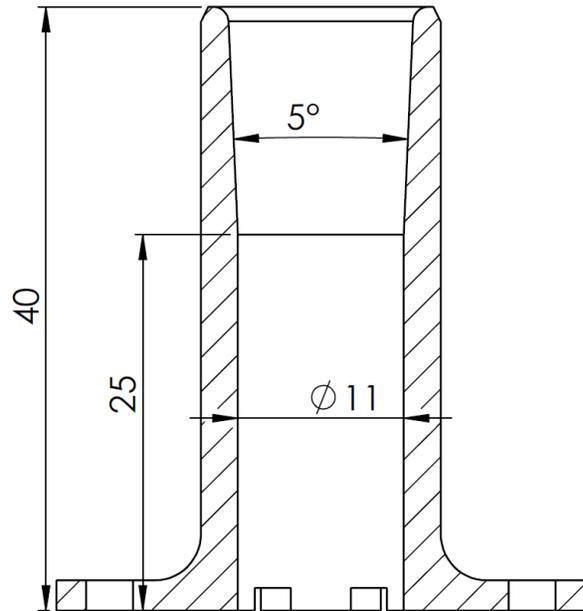


Bild 62 Schnittansicht Mundstück 2. Generation
(Erläuterungen siehe Text)

Das weiterentwickelte Mundstück aus Bild 61 ist im größten Teil baugleich zu dem Typ der 1. Generation und ist speziell für die Düsen der 2. Generation gefertigt worden. Bild 62 zeigt die verwendeten Maße des Mundstücks. Als Gesamtlänge wurden 40 mm festgelegt. Der auslaufende Konus und die damit verbundene Geschwindigkeitsabnahme des durchströmenden Atemflusses, aufgrund der Vergrößerung des Durchmessers, beginnen erst ab 25 mm, am Ausgang der neueren Düse. Der den Atemfluss des Patienten beeinflussende Strömungswiderstand wird durch den Abstand des Düsendurchmessers und dem inneren Durchmesser des Mundstücks von 11 mm bestimmt.

Düse

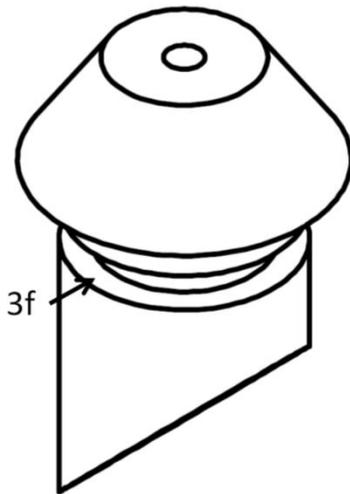


Bild 63 Düsengeometrie
(Erläuterungen siehe Text)

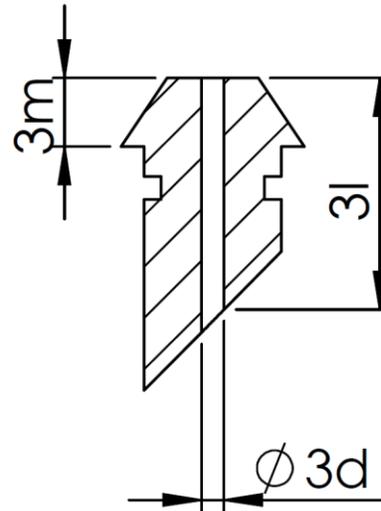


Bild 64 Querschnitt Düse
(Erläuterungen siehe Text)

Bild 63 zeigt die Düse ausgebaut. Sie wird in die Anschlussplatte gesetzt, so dass auf der Unterseite eine planare Ebene entsteht. Durch einen O-Ring der in der Sicke (3f) angebracht ist steckt die Düse fest und dicht in der Bohrung, so dass Pulver nur über den dafür vorgesehenen Kanal austritt. Der Querschnitt der Düsengeometrie aus Bild 64 illustriert Konstruktionsmerkmale für die Eintauchtiefe in das Mundstück (3m), die Kanallänge der Düse (3l) und den Durchmesser des Kanals (3d). Die unter Variation dieser Parameter hergestellten Düsen sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8 Fertigungsmaße für die Düsen

Kanallänge 3l / Eintauchtiefe 3m [mm]	Kanaldurchmesser 3d [mm]		
	1	2	3
10 / 3			
16 / 9	1		
22 / 15	0,5	1	

Düse 2. Generation

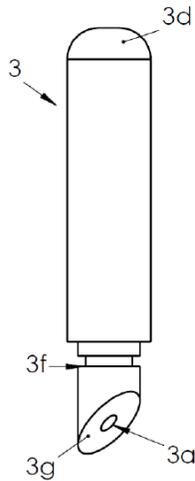


Bild 65 Äußere Düsengeometrie der 2. Generation
(Erläuterungen siehe Text)

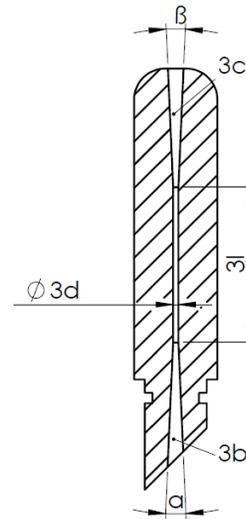


Bild 66 Schnittansicht der Düse 2. Generation
(Erläuterungen siehe Text)

Die weiterentwickelten Düsen der 2. Generation (Bild 65) sind passend zu allen Anschlussplatten und Mundstücken. Um bei kleineren Durchmessern (3d) die Ausbringung aus den Pulverkavitäten zu verbessern ist an der Unterseite ein konischer Einlauf (3b) mit dem Winkel $\alpha=5^\circ$ konstruiert worden. Dieser mündet in einem geradlinigen Düsenkanal (3l) von 15 mm. Um die Austrittsgeschwindigkeit zu verringern, wird das Aerosol anschließend durch einen Auslasskonus (3c) mit dem Winkel β von ebenfalls 5° geführt. Für die Experimente sind Düsen mit kreisrunden, sowie ovalen Kanälen gefertigt worden (siehe Tabelle 9)

Tabelle 9 Fertigungsmaße für die Düsen der 2. Generation

Düsen mit runden Kanälen				
Kanaldurchmesser 3d [mm]	0,5	0,7	0,8	1
Querschnittsfläche [mm ²]	0,2	0,4	0,5	0,8
Düsen mit Ovalem Kanal				
Kanalhöhe [mm]	0,2	0,2	0,5	
Kanalbreite [mm]	1	2	1	
Querschnittsfläche [mm ²]	0,2	0,4	0,45	

Anschlussplatte für Vortexsystem

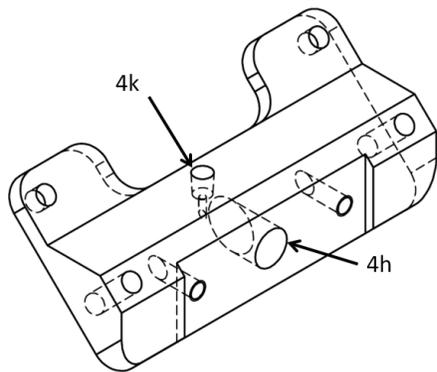


Bild 67 Anschlussplatte Ansicht von oben
(Erläuterungen siehe Text)

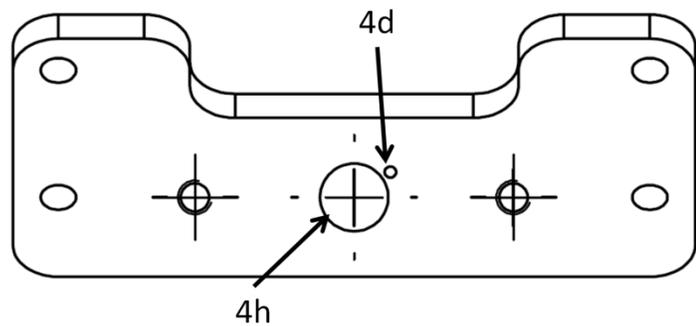


Bild 68 Anschlussplatte Ansicht von unten
(Erläuterungen siehe Text)

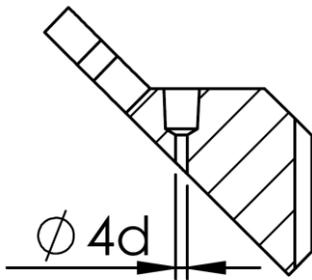


Bild 69 Schnittansicht durch Einlasskanal der Anschlussplatte
(Erläuterungen siehe Text)

Bild 67 und Bild 68 zeigen die Ober- und Unteransicht der Anschlussplatte. In beiden Zeichnungen ist die Bohrung für die Halterung der Düse (4h) zu sehen und in Bild 67 zusätzlich der konische Einlass für den Ventilstamm der Kartusche. Die Ansicht von unten präsentiert auch die schräg versetzte Anordnung von Einlass- (4d) und Auslassgeometrie (4h) für die Entwicklung des Wirbelstroms. Der Einlasskanaldurchmesser (4d) in Bild 69

wird in den Experimenten in den Maßen 0,2; 0,5; und 1 mm variiert, um ein Drosseln der Treibgasgeschwindigkeit zu bewirken.

Anschlussplatte für lineares System

Die Anschlussplatte für das lineare System (Bild 70) beinhaltet die gleichen Funktionen wie die Anschlussplatte für das Vortexsystem. Einziger Unterschied ist die hintereinander gesetzte Position für den Adapter der Kartusche (4k) und der Düse (4h) (Bild 71).

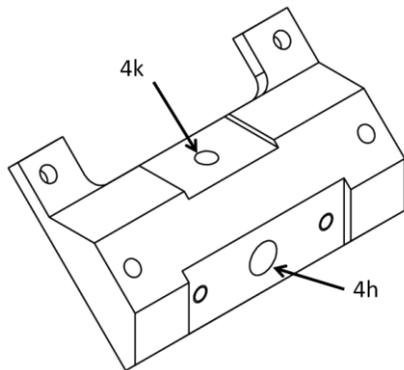


Bild 70 Anschlussplatte Ansicht von oben
(Erläuterungen siehe Text oben)

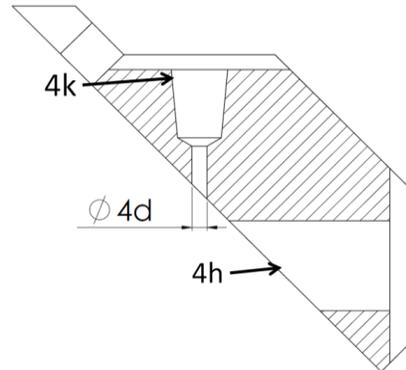


Bild 71 Anschlussplatte Schnittansicht
(Erläuterungen siehe Text oben)

Treibgaskartuschen



Bild 72 Verwendete Treibgaskartusche ohne O-Ring um seitliche Öffnung des Ventilstamms (7)
(Erläuterungen siehe Text)

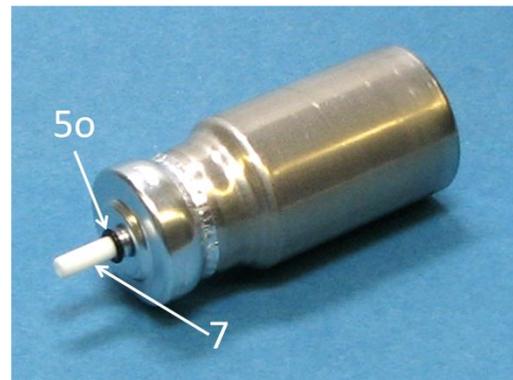


Bild 73 Treibgaskartusche mit O-Ring (5o) um die seitliche Öffnung des Ventilstamms (7)
(Erläuterungen siehe Text)

Als Treibgaskartuschen wurden 10 ml Aluminiumcontainer der Firma Presspart GmbH & Co. KG mit Ventilen der Firma Bepak Europe Ltd (vgl. Bild 72) vercrimpt. In den Experimenten wurden die Ventilgrößen 25; 50 und 100 μ l verwendet. Die Kartuschen wurden mit dem Treibgas R134a oder Norfluran gefüllt. Es ist neben dem HFA 227 oder Apafluran ein für die Inhalation zugelassenes Treibgas, verdampft unter Normaldruck bei $-26,3^{\circ}$ C und entwickelt bei 20° C einen Dampfdruck von 5,7 bar.⁽¹¹⁰⁾ Die Kartuschen wurden vercrimpt und abgefüllt mittels einer Anlage der Pamasol Willi Mäder AG. (Crimper Typ: 2002; Serial: 7139-12406, Druckfüller Typ: 2011/10; Serial: 8182-14097). Da durch die seitliche Öffnung des Ventilstamms (7) der Treibgaskartusche Atemluft durch die Pulverkavität gelangen kann, wird diese mittels eines O-Rings (5o) wie in Bild 73 verschlossen.

Verdampfer

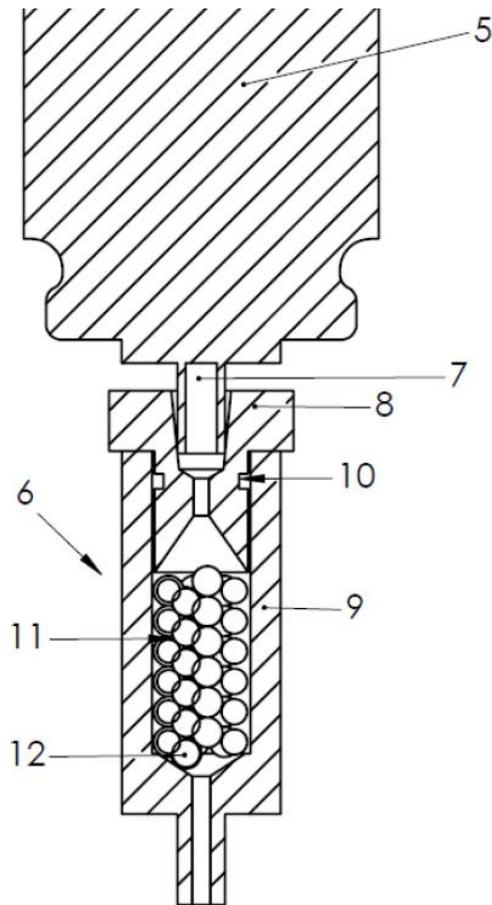


Bild 74 Schnittansicht Verdampfer
(Erläuterungen siehe Text)

Um zu vermeiden, dass verflüssigtes Treibgas trockenes Pulver verklumpt, wird ein Verdampfer (6) zwischen die Kartusche (5) und die Anschlussplatte gesetzt. Der Verdampfer (6) besteht aus einem rotationssymmetrischen Gehäuse (9), das mittels eines O-Rings (10) dicht mit einem Deckel (8) verbunden ist. In Deckel (8) steckt der Ventilstamm (7). Das Gehäuse (9) ist mit $\varnothing 2$ mm großen Stahlkugeln (11) gefüllt und auf dessen Auslass liegt ein Drahtgitter (12), um einen Verschluss des Kanals zu verhindern. Der Verdampfer funktioniert als Wärmetauscher und führt das flüssige Treibgas quantitativ in seinen Gaszustand über. Metalle sind generell gute Wärmeleiter und liefern dem flüssigen Treibgas bei Kontakt genügend Energie, um seinen Aggregatzustand zu wechseln. Die Stahlkugeln erhöhen hierbei die Kontaktfläche für die Wärmeübertragung und reduzieren darüberhinaus das Totvolumen, um den Druck nicht zu verringern. Die

Anzahl der Kugeln ist limitiert durch den Strömungswiderstand, der bei Erreichen eines kritischen Wertes die Gasgeschwindigkeit stark verringern würde. Der Verdampfer kann hinsichtlich seiner Länge und damit auch der Anzahl an Stahlkugeln variiert werden, um an die verwendete Menge Treibgas angepasst zu werden (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10 Betriebsdaten Verdampfer

Länge Verdampfergehäuse [mm]	6	12	18
Anzahl 2 mm Stahlkugeln	27	48	68
Max. Volumen [μ l] R134a anwendbar	50	100	>100

Pulsgeber

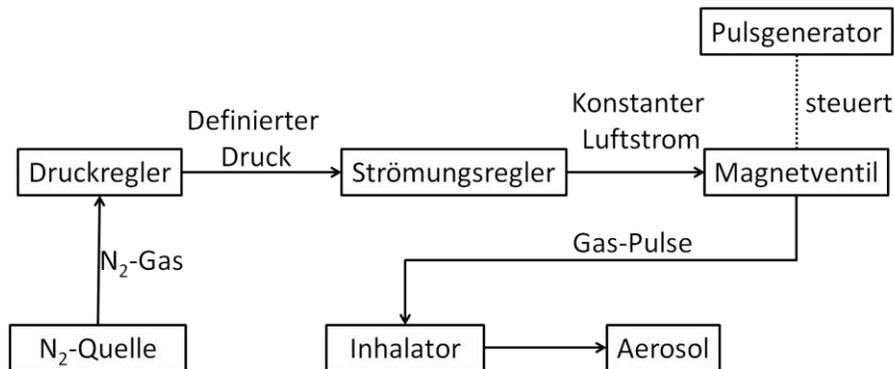


Bild 75 Schematischer Aufbau des Pulsgebers mit N₂-Betrieb

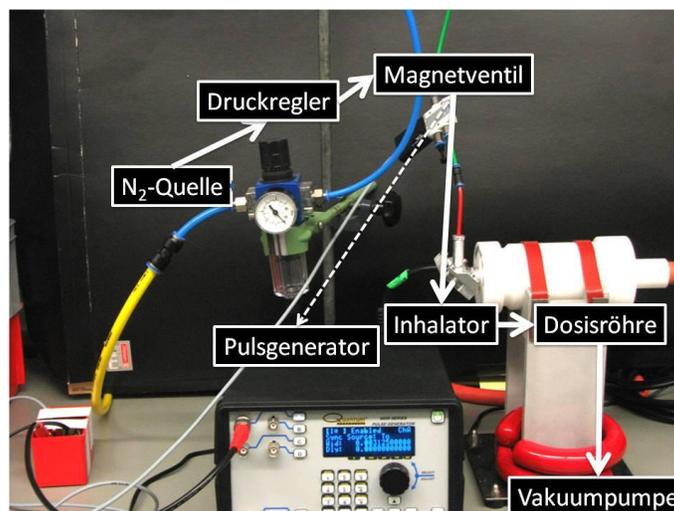


Bild 76 Pulsgeber mit N₂-Betrieb für Delivered Dose Bestimmung

In dieser Anordnung wird ein Magnetventil über einen Druckregler an eine Stickstoffleitung angeschlossen. Das Magnetventil wird über einen Pulsgenerator gesteuert, wie oft es sich für jeweils welchen Zeitraum öffnet und schließt. So werden kontrolliert definierte N₂-Gasstöße in den Inhalator eingeleitet und die Pulverformulierung zerstäubt.

Für den Pulsgeber gibt es 2 Aufbauten, um mehrere aufeinanderfolgende Druckstöße (Pulse) abzugeben. In einem ersten Ansatz aus Bild 75 wurde aufgrund leichter Umsetzung eine laborübliche Stickstoffleitung mit einem pneumatischen Magnetventil kombiniert. Die Stickstoffleitung des Labors ist auf maximalen Druck (ca. 5,7 bar) eingestellt und mittels Druckluftschläuchen (Festo®) an einen zugehörigen Druckregler (Festo®) angeschlossen. Anschließend fließt das Gas durch einen Strömungsregler (Festo®), um einen bei unterschiedlichen Drücken gleich starken Luftstrom einstellen zu können. Der Luftstrom wurde mittels eines TSI®-Flussmessgerätes gemessen. Das darauf folgende Magnetventil öffnet und

schließt sich im Bereich von Millisekunden und entlässt dabei eine über die Öffnungszeit definierte Menge Stickstoff. Mittels eines Pulsgenerators kann nun die Dauer der Öffnungszeit, Anzahl und zeitlicher Abstand der Pulse eingestellt werden.

Das Volumen V von 100 μl flüssigem Treibgas R134a besitzt bei Raumtemperatur eine Dichte P von 1210 $[\text{kg}/\text{m}^3]$ und die molare Masse M beträgt 0,1024 $[\text{kg}/\text{mol}]$ ⁽¹¹⁰⁾.

Daraus ergibt sich über Umformung

$$n = \frac{P \cdot V}{M}$$

Gleichung 11 Stoffmenge n

eine Stoffmenge n mit 0,00118 mol.

Aus dem idealen Gasgesetz

$$p = \frac{n \times R \times T}{V}$$

Gleichung 12 Ideales Gasgesetz

ergibt sich bei Raumtemperatur T , dem Normaldruck p und der idealen Gaskonstante näherungsweise ein Volumen von ca. 28 ml.

Laut Hochgeschwindigkeitskameraaufnahmen sprüht eine Treibgaskartusche mit einem 100 μl Bspak-Ventil ca. 50 – 60 ms. Bei konstant geöffnetem Magnetventil strömt das Gas mit ca. 35 $[\text{L}/\text{min}]$, bzw. 0,6 $[\text{ml}/\text{ms}]$ aus. Wenn man die Sprühzeit mittels Pulsen auf maximal 1 Sekunde verlängert und das gleiche Gasvolumen wie bei einem Treibgasstoß mit 100 μl pro Auslösung nachahmt, erhält man folgende Möglichkeiten die Pulsstöße einzustellen.

Tabelle 11 Möglichkeiten Pulsstöße und Verzögerungszeiten zu definieren

Gesamtvolumen	Anzahl Pulse	Öffnungszeit des Magnetventils	Minimale Verzögerung zwischen den Pulsen	Maximale Verzögerung zwischen den Pulsen
28 ml \approx	1	50 ms	-	-
28 ml \approx	2	25 ms	50 ms	500 ms
28 ml \approx	3	16,7 ms	50 ms	330 ms
28 ml \approx	4	12,7 ms	50 ms	200 ms
28 ml \approx	8	6,3 ms	50 ms	125 ms
28 ml \approx	9	5,2 ms	50 ms	110 ms
28 ml \approx	16	3,1 ms	50 ms	60 ms
28 ml \approx	32	1,6 ms	-	30 ms

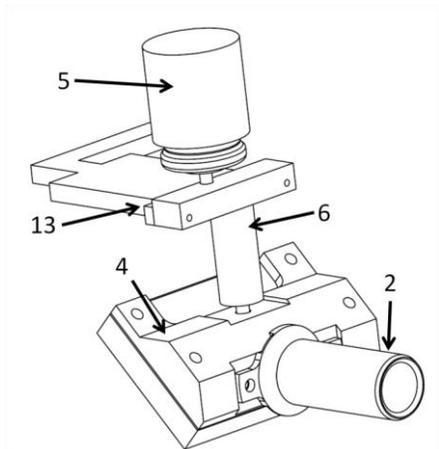


Bild 77 Schematische Pulsgeberanordnung
(Erläuterungen siehe Text)

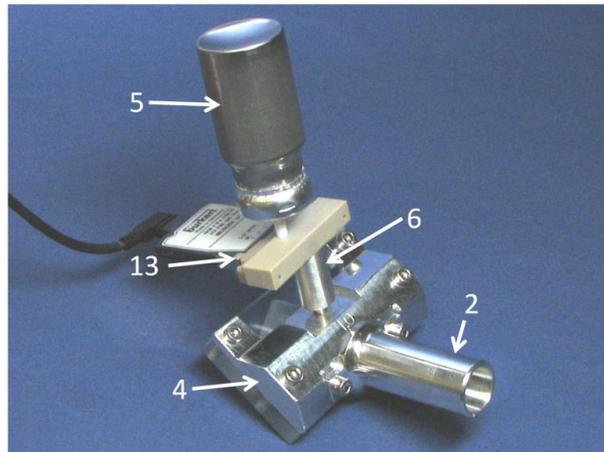


Bild 78 Anordnung mit Pulsgeber
(Erläuterungen siehe)

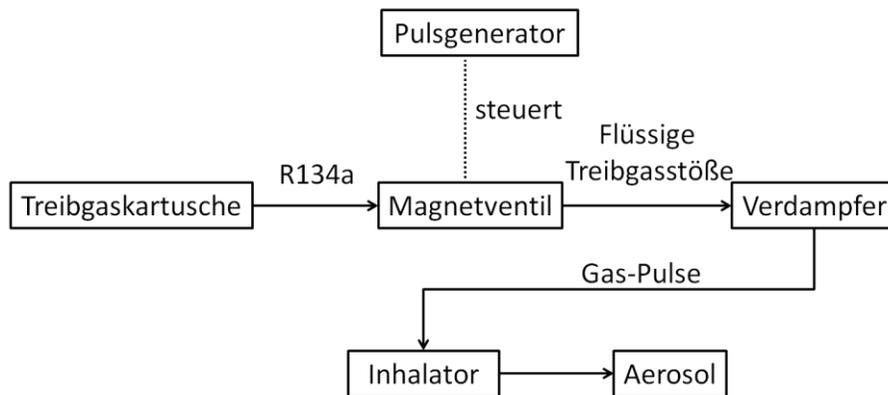


Bild 79 Schematischer Aufbau der Pulsgeberanordnung mit flüssigem Treibgas

Bei Auslösen der Treibgaskartusche wird das Treibgas R134a an das Magnetventil abgegeben. Das Magnetventil wird durch den Pulsgeber angesteuert, der wiederum bestimmt wie oft über welchen Zeitraum sich das Magnetventil öffnet und schließt. Auf diese Art lässt sich ein flüssiger Treibgasstoß in mehrere kleine Treibgasstöße aufteilen und in den Inhalator einleiten.

Bild 77 und Bild 78 zeigt die Anordnung mit Komponenten der 2. Generation, Verdampfer (6), Treibgaskartusche (5) und hydraulischem Magnetventil (13) (Christian Burkert GmbH & Co. KG, Typ 6650 2/2-Wege-Flipper-Magnet-Ventil). Der schematische Aufbau aus Bild 79 funktioniert entsprechend der Anordnung mit Stickstoffzufuhr. Je nach eingestellten Öffnungszeiten werden bis zu 10 Pulse erzielt (siehe Tabelle 12). In diesem Aufbau werden die Treibgasstöße flüssig abgemessen. Ein Abmessen des bereits verdampften Treibgases wäre theoretisch auch möglich, hat aber den Nachteil, dass bei jedem Puls das Restvolumen Gas und der daraus resultierende Druck kleiner werden.

Tabelle 12 Betrieb des Magnetventils mit flüssigem Treibgas

t Ventil offen [ms]	7	10	20	30	7
t Ventil geschlossen [ms]	100-200				
V Treibgas [μ l]	100		50		
n Anzahl Pulse	12	9	6	5	5

Tabelle 13 Bezugszeichenliste der CAD-Konstruktionen in Kapitel 4.2.1

Bezugszeichen Bz.	Bezug	Detail-Bz.	Bezug
1	Pulverkavität		
2	Mundstück	2a	Austrittskonus (am Mundstück)
		2b	Einlassöffnung (am Mundstück)
		2l	Länge (des Mundstücks)
3	Düse	3a	Düsenkanal
		3b	Einlasskonus (der Düse)
		3c	Auslasskonus (der Düse)
		3d	Düsenkanaldurchmesser
		3e	Anschlussseite (der Düse)
		3f	Sicke
		3l	Länge (des geradlinigen Düsenkanals)
		3m	Eintauchtiefe in Mundstück
4	Anschlussplatte	4d	4d Einlasskanaldurchmesser
		4h	Düsenanschluss
		4k	Kartuschenanschluss
5	Kartusche	5o	Kartuschen O-Ring
6	Verdampfer		
7	Ventilstamm		
8	Deckel (am Verdampfer)	8a	Ventilstammaufnahme (im Deckel)
		8b	Flansch (am Deckel)
		8c	Sicke (im Flansch)
		8d	Innenkonus (am Deckel)
9	Körper (des Verdampfers)	9a	Hohlraum (des Verdampfers)
		9b	Trichter
		9c	Auslass (des Verdampfers)
		9d	Stamm (am Verdampfer)
10	Dichtung		
11	Kugel		
12	Draht		
13	Pulsgeber		

4.2.2. CAD-Strömungssimulationen der Inhalatoren

Solidworks Flow Simulation® wurde benutzt, um die Strömungssimulationen durch den Inhalator durchzuführen. Da derzeit keine Lösung erhältlich ist, die in der Lage wäre den Phasenübergang von flüssigem zu verdampftem Treibgas zu rechnen, wurde nur mit vereinfachten Annahmen gearbeitet. Auf die Verwendung von Treibgas wurde verzichtet, anstatt dessen wurde nur Luft angenommen, die konstant mit einem Druck von 5,7 bar aus der Kartusche in den Inhalator strömt. Zusätzlich wurde am Mundstück ein Unterdruck von 1 kPa angelegt und je nach Strömungswiderstand die zugehörige konstante Flussrate durch das Mundstück angegeben.

4.2.3. Herstellung der Inhalatorkomponenten

Alle Bauteile wurden von der Werkstatt der Firma Boehringer Ingelheim GmbH & Co.KG aus den angegebenen Materialien gefräst.

4.3. Formulierung

4.3.1. Herstellung von Pulverformulierungen

Um Interessenskonflikte zu vermeiden, können zu den verwendeten Formulierungstechniken nur folgende Angaben gemacht werden:

Wirkstoff A ist eine in der Entwicklung befindliche Substanz der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG (BI).

Formulierung A:

Der Wirkstoff A wurde von BI strahlgemahlen und mit einer groben, breit verteilten Träger Laktose (Respitose ML003, D90<100µm) durch eine Quadro® Comil® U3 gesiebt und mit einem Turbula® T2C Mixer vermischt. Der Anteil an Wirkstoff A beträgt in der Formulierung A 32,5 %.

Wirkstoff B ist eine von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG entwickelte Substanz.

Formulierung B S01:

Der Wirkstoff B wurde ebenfalls von BI strahlgemahlen und mit einer groben breitverteilten Trägerlaktose (Respitose ML003, $D_{90} < 100 \mu\text{m}$) von einer Quadro® Comil® U3 mit 3000 Umdrehungen durch ein Sieb mit der Maschenweite 0,5 mm zusammen gesiebt. Anschließend wurde die Pulverformulierung mit einem Turbula® T2C Mixer 30 Minuten lang bei 900 Umdrehungen vermischt. Im Anschluss wurde im Wechsel noch zweimal gesiebt und vermischt. Die Einwaage an Wirkstoff B beträgt in der Formulierung B S01 25 %.

Formulierung B S02 – S08:

Formulierungen B S02 – S08 wurden mit einer eng verteilten und sehr groben Laktose (Respitose SV010 ($D_{90} < 200 \mu\text{m}$)) wie zuvor gesiebt und vermischt. Es wurden jedoch in verschiedenen Anteilen Aerosil und Feine Laktose ($< 5 \mu\text{m}$) zugemischt. Die Einwaage an Wirkstoff B beträgt in den Formulierungen B S02 - S08 ebenfalls 25 %.

Die analytischen Ergebnisse zur Homogenität dieser Formulierungen sind in Kapitel 5.2.1 aufgeführt.

Formulierung BM

In der Formulierung BM wurde der reine strahlgemahlene Wirkstoff B mit 2% Zusatz eines Hilfsstoffs prozessiert.

Feine Laktose $D_{50} = 5 \mu\text{m}$

Zur Vermessung mittels Laserbeugung

Mit Handsieb von $710 \mu\text{m}$ Maschenweite 1 Tag vor der Anwendung einmalig gesiebt.

4.3.2. Aufbewahrung

Alle Pulverformulierungen wurden in Weithals-Pulvergläsern abgefüllt, 100 ml, braun, Din 40 Gewinde und mit passenden Schraubverschlüssen verschlossen. Die Gläser wurden im Laborchemikalienschrank bei Raumtemperatur (20-25°C) und 50 % Luftfeuchte (+/- 10%) gelagert.

4.3.3. Homogenitätsbestimmung

Zur Homogenitätsbestimmung wurden 10 x ca. 35 mg Pulverabgewogen in einen 100 ml Messkolben überführt und mit einem geeignete Lösungsmittel aufgelöst. Anschließend wurde die Lösung mittels HPLC-Methode vermessen und anhand der wiedergefunden Wirkstoffmenge der mittlere Gehalt sowie dessen 95% Konfidenzintervall bestimmt. Eine Mischung mit einer Abweichung kleiner 2,5 % wurde als homogen definiert.

4.4. Analytik

4.4.1. Hochgeschwindigkeitskameraaufnahmen

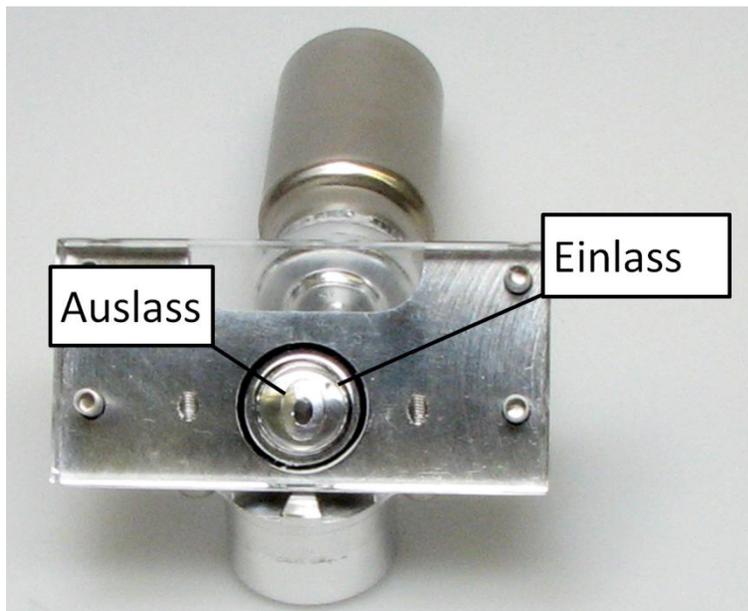


Bild 80 Ansicht Vortex Anordnung von unten

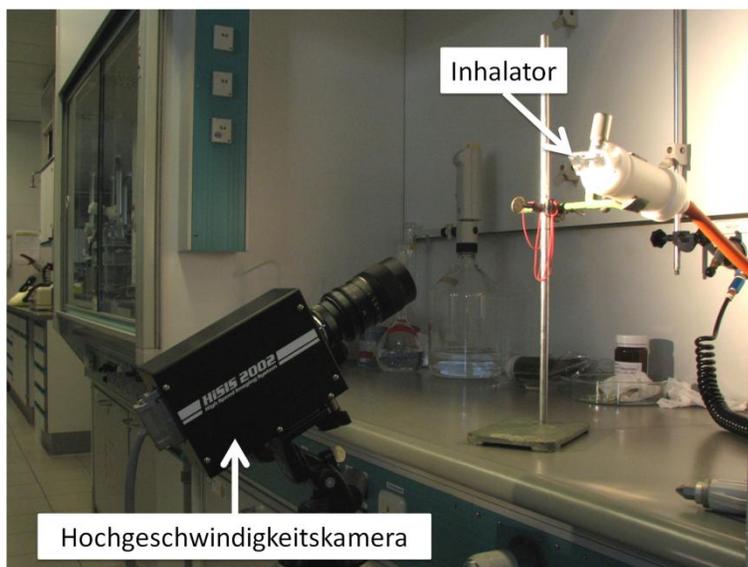
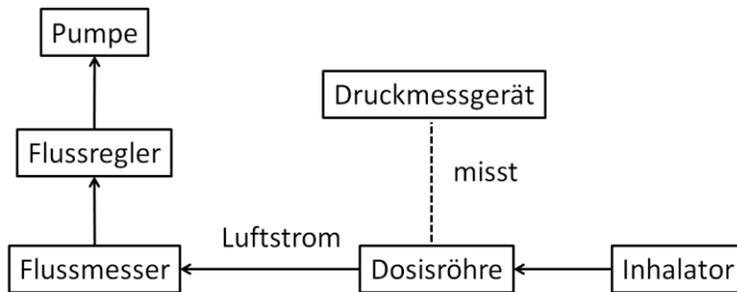


Bild 81 Ansicht Vortex Anordnung von unten bei Aufnahmen mit einer Hochgeschwindigkeitskamera durch die transparente Pulverkavität.

Da das Modell für die Pulverkavität aus transparentem Material gefertigt ist, bietet sich hier die Möglichkeit den Vorgang einer Auslösung zu beobachten. In Bild 80 ist die Vortex Anordnung von unten zu sehen, wobei die Pulverkavität hier nicht gefüllt ist. Zur Beobachtung eignet sich besonders eine Hochgeschwindigkeitskamera, da die Vorgänge im Bereich von Millisekunden ablaufen. Zu diesem Zweck wurde die HiSIS 2002 (High Speed Imaging System, KSV Instruments Ltd) verwendet. Der Aufbau dieser Messmethode ist in Bild 81 dargestellt. Der Inhalator wird in eine Dosisröhre gesteckt und über eine Vakuumpumpe wird ein Fluss angelegt. Die Position der Kamera erlaubt es nun den Vorgang zu filmen und Zeiten zu messen, wie die Aufenthaltsdauer des Treibgases in der Pulverkavität.

4.4.2. Strömungswiderstand

Der Strömungswiderstand R ist ein Maß für die erreichte Flussrate FR in L/min oder m^3/s bei einem angelegten Druckabfall p in kPa oder N/m^2 durch den Inhalator. Für die Messung wird der Inhalator an einer Dosisröhre für Pulverinhalatoren nach Pharm. Eur. 6.0 angebracht. Diese Dosisröhre ist über einen Flussmesser und einen Flussregler mit der Vakuumpumpe verbunden.



Zusätzlich ist in der Dosisröhre noch ein Anschluss für den Druckmesser vorhanden (siehe Bild 82 und Bild 83).

Bild 82 Schematischer Aufbau zur Messung des Strömungswiderstands

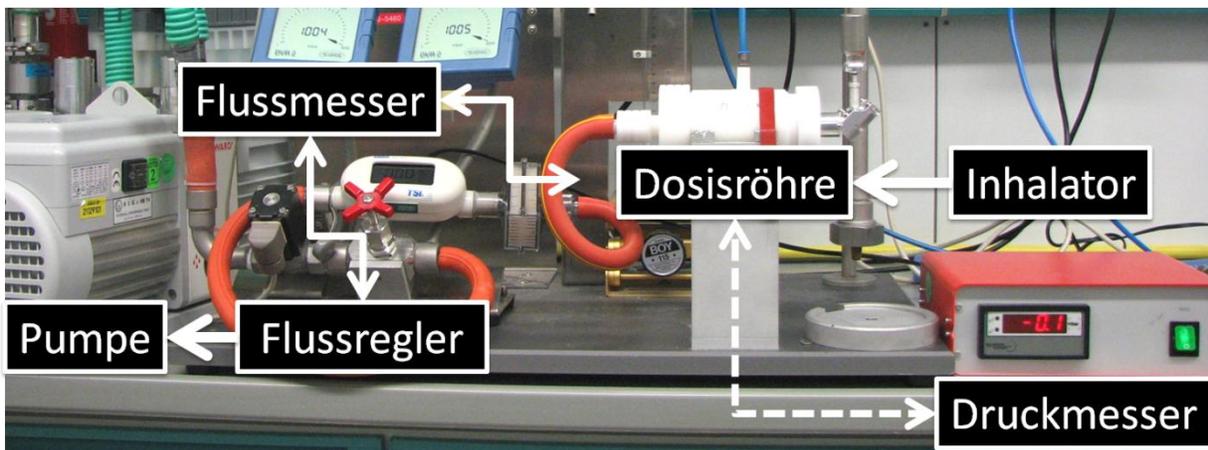


Bild 83 Aufbau zur Messung des Strömungswiderstands

Trägt man die gemessenen Flussraten gegen die Wurzel des jeweiligen Druckabfalls auf, erhält man einen linearen Bezug der einzelnen Messwerte. Durch Teilen der Wurzel des Unterdruckes durch die Flussrate erhält man den Wert für den Strömungswiderstand R und kann aus einzelnen Messpunkten den Mittelwert bilden (siehe Gleichung 13)

$$\frac{\sqrt{\text{Unterdruck}_n}}{\text{Flussrate}_n} = \frac{\sqrt{p_n} \left[\frac{\sqrt{N}}{m^2} \right]}{FR_n \left[\frac{m^3}{s} \right]} = R \left[\frac{\sqrt{N} \cdot s}{m^4} \right] = \text{Strömungswiderstand}$$

Gleichung 13 Einheit des Strömungswiderstand

4.4.3. Laserbeugungsmessungen

Partikelgrößenbestimmung mittels Laserbeugung oder auch Laserdiffraktometrie wird unter anderem zur Bestimmung der Größenverteilung von Aerosolen im Labormaßstab angewandt. Bei diesem Messprinzip trifft ein Laserstrahl auf einen Partikel und wird aufgrund dessen Volumendurchmessers gebeugt. Der von einer Fourier Linse gesammelte Laserstrahl trifft um eine gewisse Distanz versetzt in einem für die Größe spezifischen Beugungsmuster am Detektor auf.⁽¹¹¹⁾ Für die Experimente wird ein Laserdiffraktometer vom Typ HELOS /BF verwendet (Sympatec GmbH, D Clausthal-Zellerfeld), inklusive einer R3-Linse, die einen Messbereich von 0,9 µm bis 175 µm hat. Vor jeder Messung wird eine 10 Sekunden lange Referenzmessung durchgeführt, bei der eine optische Konzentration <2,5 % Bedingung war. Wird bei Auslösung des Inhalators eine kritische Grenze von >10 % optischer Konzentration überschritten, startet die Messung in einem 10 ms Intervall über eine Dauer von 400 - 1000 ms.

Da die Pulverladung in einer Hochdosisanwendung höher ist als bei handelsüblichen Inhalatoren und mit einem vorgeschalteten Präseparator eine unzureichend kleine Stichprobe vermessen werden würde, ist für diese Anwendung ein abgeänderter Aufbau verwendet worden. Grundlegendes Problem bei der Vermessung von Pulvern mittels Laserbeugung ist ein Beschlagen der Scheiben und damit ein kontinuierliches Verschlechtern des Signals. Um dies zu vermeiden wird ein Druckluftstrom an den Scheiben angelegt, der diese kontinuierlich reinigt, bzw. ein Beschlagen verhindert (siehe Bild 84 und Bild 85). Es handelt sich im Wesentlichen um einen Block in den der Sample Induction Port (SIP) aus dem Pharm. Eur. 6.0. eingebaut ist. Der Inhalator wird an der vorderen unteren Öffnung angebracht und das entstehende Aerosol wird zusammen mit dem Gasstrom zur Vakuumpumpe gesogen. Seitlich durchzieht ein Kanal den Block und die Aerosolflugbahn. Durch diesen Kanal läuft der Laserstrahl des Sympatec® Messgerätes. Die beiden Kanalöffnungen sind mit Glasscheiben versehen, die an eine Druckluftleitung angeschlossen werden können. Durch einen angelegten Scheibenreinigungsgasstrom wird das Beschlagen mit Pulverpartikeln reduziert und das Signal verbessert. Der Volumenfluss des Reinigungsstroms muss kleiner sein als der Luftstrom der Vakuumpumpe, ansonsten würde das Aerosol in die falsche Richtung befördert werden.

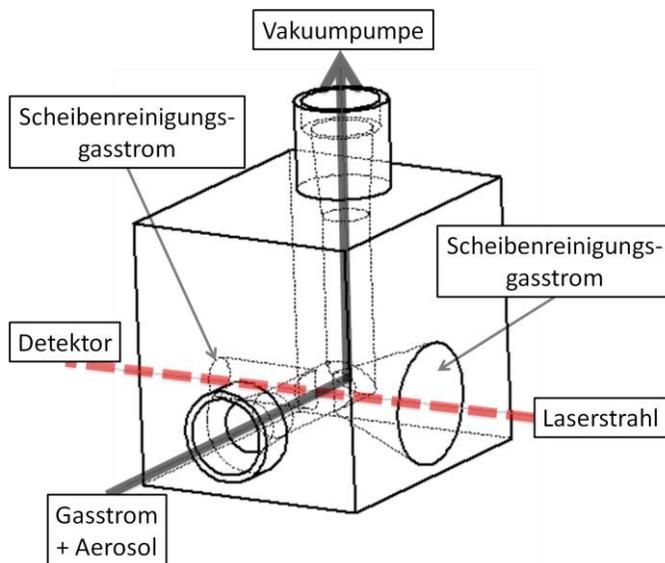


Bild 84 Einsatz für Sympatec HELOS (schematisch)

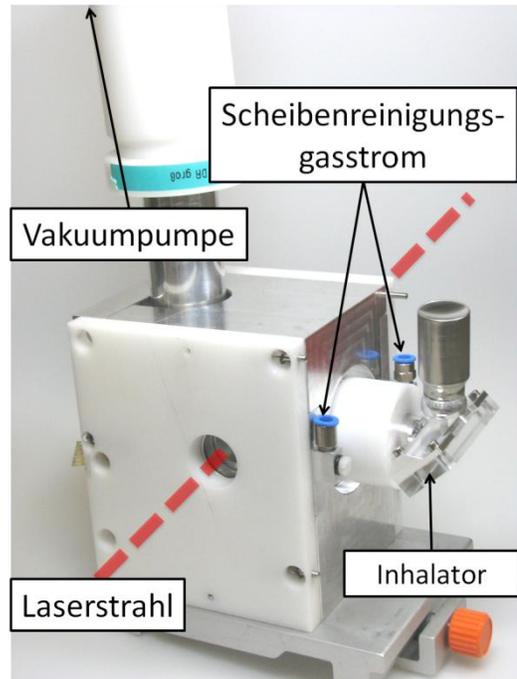


Bild 85 Einsatz für Sympatec HELOS

In dieser Anordnung saugt eine Vakuumpumpe am oberen Ende des Blocks und erzeugt dadurch einen Luftstrom durch den Inhalator, der das Aerosol aufnimmt. Das Aerosol wird durch den Laserstrahl des Laserbeugungsmessgerätes am Detektor vermessen. Gleichzeitig wird ein Scheibenreinigungsgasstrom eingeleitet, der die Scheiben möglichst frei von Pulverpartikeln hält, um zu gewährleisten, dass das Aerosol und nicht die Partikel auf der Scheibe vermessen werden.

Der Scheibenreinigungsgasstrom wird mittels eines TSI-Flussmessgerätes auf einen Fluss von 10 L/min und an der Öffnung für den Inhalator ein Fluss von 30 L/min eingestellt, so dass die Vakuumpumpe mit 40 L/min saugt. Im Anschluss jeder Messung mussten die Scheiben gereinigt werden. Um größere Agglomerate und elektrostatische Aufladung nach dem Sieben zu vermeiden, wird für jede Messung einen Tag zuvor gesiebte Laktose $D_{50} < 5 \mu\text{m}$ verwendet.

Aufgrund der vergleichsweise sehr hohen Pulverladung bei High Dose Anwendungen beschlagen die Scheiben trotz des Scheibenreinigungsgasstroms und je länger die Messung andauert, desto größer ist der Anteil der gemessenen Partikel, die an der Scheibe anhaften. Die Auswertung der Sympatec Messungen erfolgt daher derart, dass nur bei den 10 Maxima der optischen Konzentration ein Messwert genommen wird (vgl. Bild 86). Aus diesen wird anschließend der Mittelwert des Anteils an Partikeln $< 5 \mu\text{m}$ gebildet. Die Messwerte ergeben sich aus der kumulativen Verteilungssumme der Partikel, die kleiner als $5 \mu\text{m}$ sind.

Abschließend ist zu festzuhalten, dass dieser Aufbau geeignet war, um Veränderungen der Dispergierungsleistung des Inhalatormodells reproduzierbar zu erkennen.

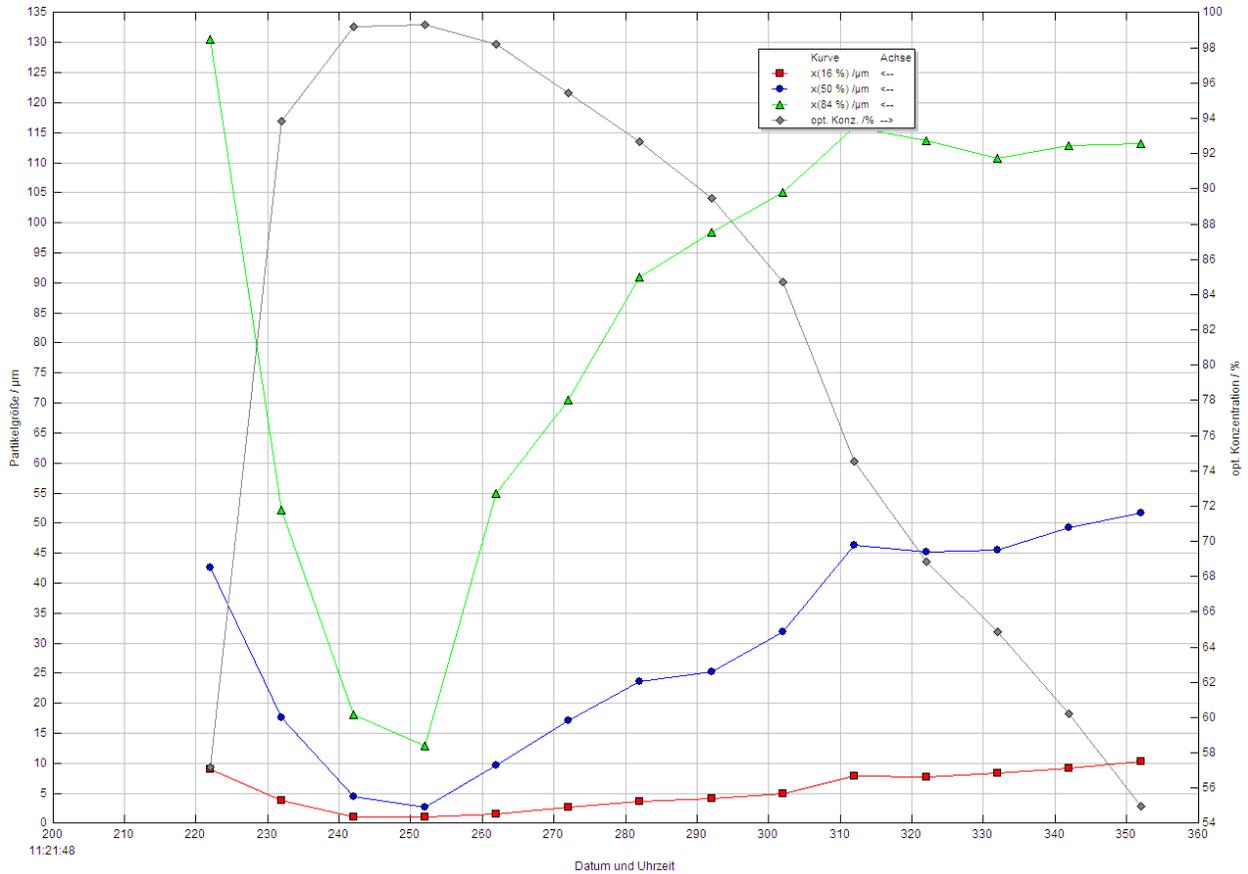


Bild 86 Trenddiagramm einer Laserbeugungsmessung

Dargestellt werden die 16 %, 50 % und 84 % Anteile der kumulativen Partikelgrößenverteilung (Linke Achse) in roter, blauer und grüner Farbe als Funktion über die verschiedenen Messzeitpunkte (X-Achse).

In Grau ist die Optische Konzentration (rechte Achse) zu den jeweiligen Messzeitpunkten (X-Achse) abgebildet. Je höher die Optische Konzentration desto mehr ist der Detektor bedeckt und folglich sollte auch die Anzahl der Partikel im Laserstrahl größer sein als bei niedrigeren optischen Konzentrationen.

4.4.4. Delivered Dose Experimente

Delivered Dose ist der englisch gebrauchte Begriff für abgegebene Dosis und ein vom Pharm. Eur. geforderter Wert in der Monographie „Zubereitungen zur Inhalation - Inhalanda“ (siehe „Monographiegruppen, Monographien zu Darreichungsformen“). Die Delivered Dose oder kurz DD ist die Dosis die vom Mundstückadapter an gemessen wird und soll soweit nicht anders angegeben für 9 von 10 Dosen zwischen 75 und 125 % um den Mittelwert liegen. Die Delivered Dose wird normalerweise mittels so genannter Dosisröhren bestimmt. In diese wird ein Glasfilter (Fa. Whatman International Ltd.) gelegt, die Dosis bei konstanter Flussrate abgegeben, anschließend aufgearbeitet und der Wirkstoffgehalt der Lösung durch eine geeignete Analysenmethode ermittelt. In dieser Arbeit wird die abgegebene Dosis für reine Laktose nur durch Rückwiegen mit einer Analysenwaage gemessen. Wirkstoffhaltige Formulierungen werden nur mittels Kaskadenimpaktor untersucht. Die Delivered Dose wird hier durch Bilanzierung des Wirkstoffs und Aufaddieren der auf den einzelnen Stufen bis zu dem Mundstückadapter impaktierten Mengen berechnet.

4.4.5. Impaktor Experimente

Next Generation Impactor (NGI)

Für die Deposition des Wirkstoffs in der Lunge ist die aerodynamische Partikelgrößenverteilung der vom Inhalator ausgebrachten Pulverformulierung verantwortlich. Der aerodynamische Durchmesser wird mittels des Next Generation Impaktors (NGI) oder des Gerätes E des Pharm. Eur. 6.0 bestimmt. Die Geschwindigkeit des Aerosols wird von Impaktionsstufe zu Impaktionsstufe beschleunigt, und die Abscheidung erfolgt aufgrund der auf die Partikel einwirkenden Fliehkraft. Zur Vorbereitung wurden alle Impaktorplatten mit Brij-Reagenz gecoatet, um ein Verschleppen größerer Partikel zu vermeiden. Vor der Ausbringung erfolgt ein Dichtigkeitstest des Gesamtsystems, indem durch Verschließen des Mundstückadapters und Anschalten der Pumpe ein Unterdruck von 800 mbar angelegt wird, der durch ein Barometer überprüft 5 Sekunden lang gehalten werden muss. Ein Impaktorexperiment wird unter Verwendung einer Steuerwand bei konstanter Flussrate innerhalb des kalibrierten Bereichs von 30 – 100 L/min und einem eingesaugten Gesamtvolumen von 4 L durchgeführt. Die Flussrate

wird mittels eines TSI-Flussmessgerätes eingestellt. Nach Starten des Flusses wird ca. 1 Sekunde später entweder von Hand ausgelöst oder exakt 1 Sekunde später mit der Auslöseapparatur. Nach vollendeter Ausbringung werden die 8 Impaktorplatten, der Präseparator (PS), der Sample Induction Port (SIP) und der komplette Inhalator mit einer definierten Menge geeignetem Lösungsmittel von Hand ausgespült und in Messkolben überführt. Alternativ dazu können alle Impaktorbauteile auch mit dem NGI Sample Recovery System (SRS) und dem Präseparator Rinser aufgearbeitet werden. Im Anschluss wurden die gewonnenen Lösungen mittels einer geeigneten und validierten HPLC-Methode vermessen. Tabelle 14 zeigt die bei einer Impaktormessung ermittelten Werte.

Tabelle 14 Mittels Impaktor ermittelte Werte

Englischer Begriff	Deutsche Übersetzung	Bedeutung
Metered Mass MM [mg]	Eingewogene Menge Pulverformulierung [mg]	Masse Pulver, die mittels Spatel und Analysenwaage in die Pulverkavität eingewogen wird.
Metered Dose MD [mg]	Eingewogene Menge Wirkstoff [mg]	Masse an Wirkstoff, die in der eingewogenen Pulverformulierung ist.
Fine Particle Dose (FPD) [mg]	Inhalierbare Dosis [mg]	Die lungengängige Dosis stellt die Menge an Wirkstoff dar, deren aerodynamischer Durchmesser <5µm ist.
Delivered Dose (DD) [mg]	Ausgebrachte Dosis [mg]	An den Impaktor abgegebene gesamt Dosis
Fine Particle Fraction (FPF) [%]	Inhalierbarer Anteil der Delivered Dose [%]	$FPF \% = (FPD / DD) \times 100 \%$
Delivered Blend [mg]	Ausgebrachte Menge Pulver [mg]	Durch Differenzwiegung bestimmte Menge Pulver, die von dem Inhalator abgegeben wurde.
Delivered Blend Fraction (DBF) [%]	Entleerung Pulver [%]	$DBF \% = (DB / MM) \times 100 \%$

Steuerwand

Die Impaktorexperimente werden mittels einer Steuerwand durchgeführt. Bild 87 und Bild 88 zeigen deren Aufbau. Die Vakuumpumpe läuft permanent und das Magnetventil ist im Ruhezustand geschlossen. Die Zeit-Schalt-Steuerung kann das Magnetventil über einen festgelegten Zeitraum öffnen und schließen. Mit dem Stellrad des Flussreglers justiert man die mit dem Flussmesser gemessene Flussrate auf den benötigten Wert ein. Vor dem Flussmesser befindet sich noch ein Papierfilter, um Schäden durch evtl. austretende Partikel zu vermeiden. Vor der Messung wird durch Verschließen des Mundstückadapters am NGI noch der Dichtigkeitstest mit Hilfe des Barometers durchgeführt. Die Öffnungszeit und die Flussrate definieren das durch die Pumpe eingesaugte Volumen. Da bei einem Volumen von 4 L gemessen wurde, entspricht dies bei einer Flussrate von 30 L/min einer Öffnungszeit von 8 Sekunden. Um höhere Flussraten bis 100 L/min zu erreichen, wird eine zusätzliche Pumpe mit angeschlossen.

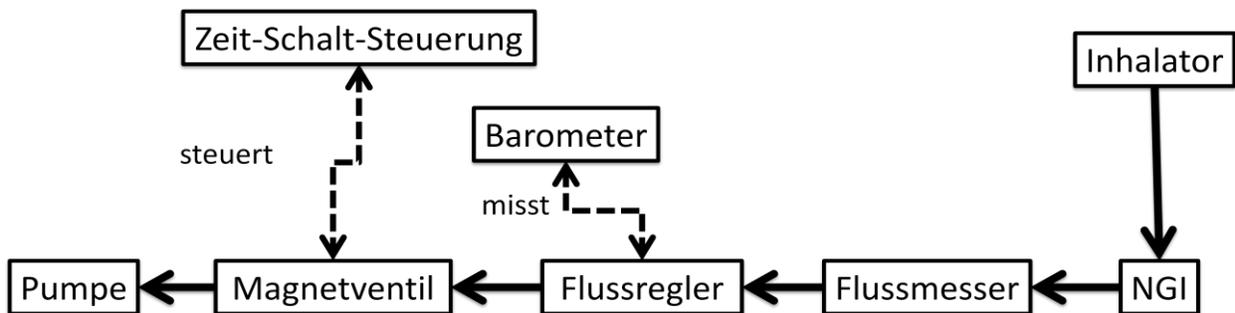


Bild 87 Schematischer Aufbau der Steuerwand

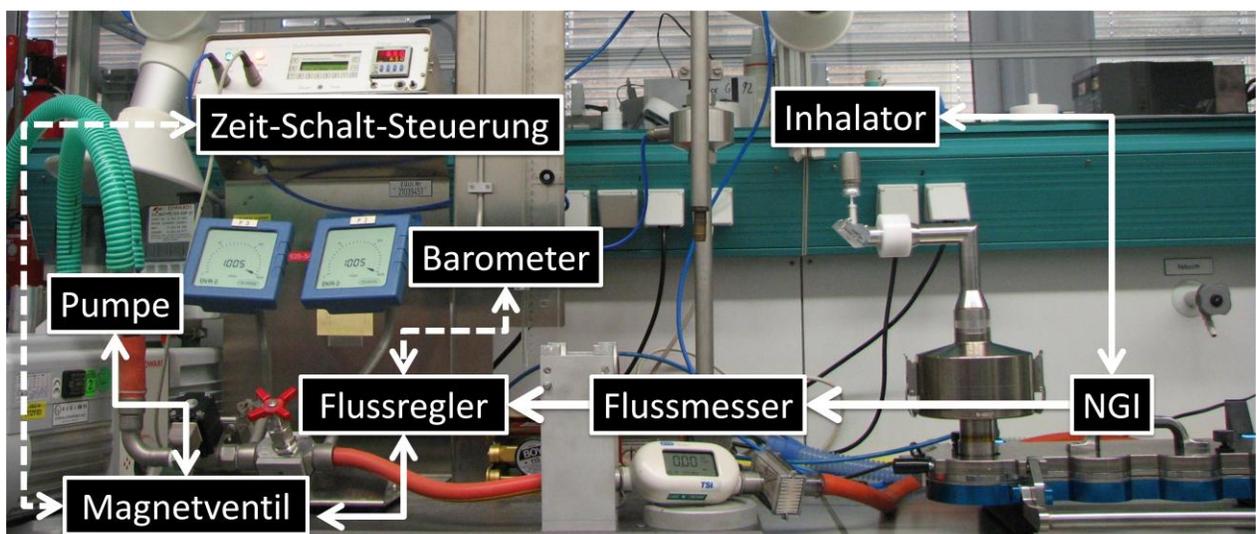


Bild 88 Aufbau Steuerwand

Zeitgesteuerte Auslösung

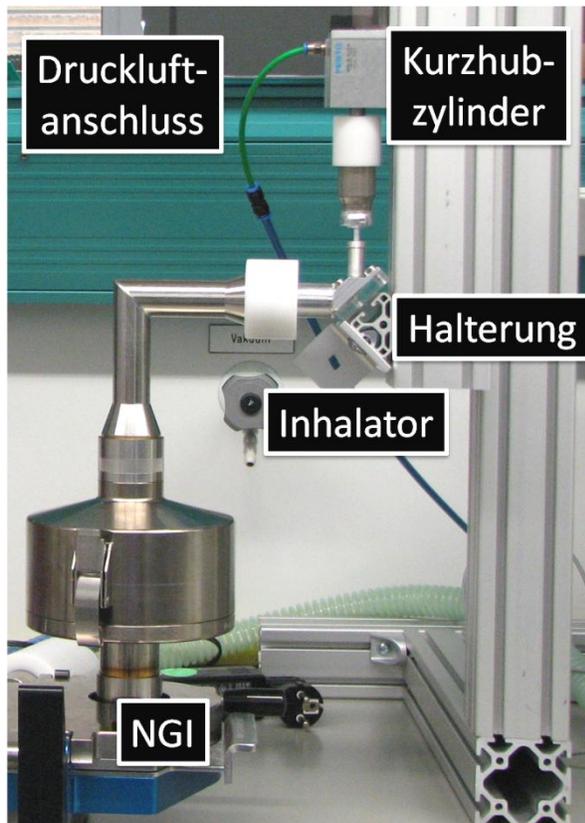


Bild 89 Zeitgesteuerte Auslösung des Inhalators

Für besonders zeitkritische Experimente ist eine elektrische gesteuerte Auslösung der Kartusche einer von Hand ausgeführten von Vorteil. Bild 89 zeigt den am Impaktor angebrachten Inhalator unter zusätzlicher Verwendung einer Halterung. Die Treibgaskartusche steckt in einem Kurzhubzylinder, der mit Druckluft betrieben wird. Bei Aktivierung des Zylinders wird die Kartusche nach unten gegen die Halterung gedrückt und das Aerosol wird freigesetzt.

Der Schematische Aufbau in Bild 90 erklärt den detaillierten Aufbau in Kombination mit der Steuerwand. Der Kurzhubzylinder ist über Druckluft mit einem pneumatischen Magnetventil verbunden. Dieses ist wiederum

an eine Druckluftquelle über einen Druckregler angeschlossen. Der so einstellbare Druck ist auf 4 bar festgelegt. Die Zeit-Schalt-Steuerung der Steuerwand ist mit dem Magnetventil verbunden und öffnet dieses 1 Sekunde nach Starten der konstanten Flussrate durch den Impaktor. Durch Öffnen des Magnetventils an der Auslöseapparatur drückt der Kurzhubzylinder die Kartusche und der Inhalator ist ausgelöst.

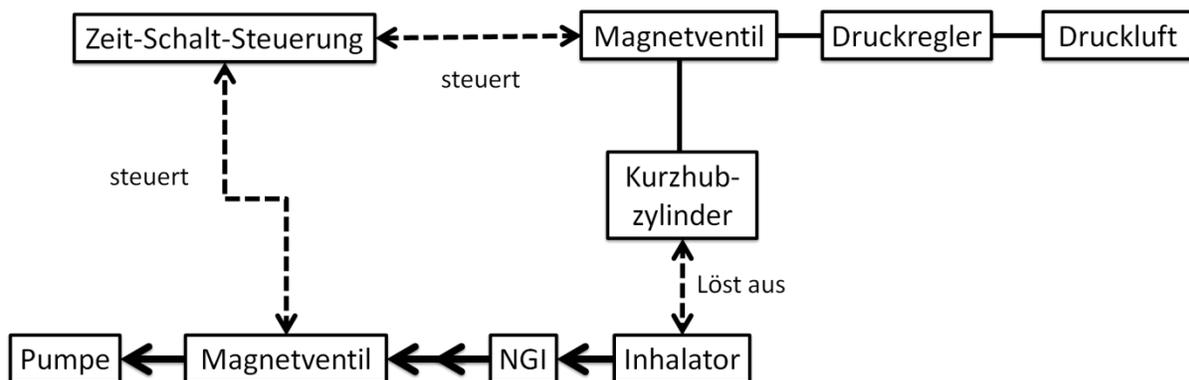


Bild 90 Schematischer Aufbau zur Verwendung der zeitgesteuerten Auslösung

Rachenmodelle und Lungensimulator

Ein weiter entwickelter Versuchsaufbau der etablierten Arzneibuchmethode ist die alternative Verwendung von Rachenmodellen. Um die Geometrie des Menschlichen Rachens besser als der rechtwinklige Sample Induction Port (SIP) aus dem Pharm. Eur oder USP nachahmen zu können, hat Prof. Warren Finlay ein solches Modell anhand durchschnittlicher Abmessungen aus CT-Daten (Computer Tomographie Daten) von Probanden entwickelt.⁽¹¹²⁾ Herr Dr. Wachtel und Frau Bickmann haben dieses idealisierte Modell mittels MRT-Daten von 2 5-jährigen zu einem Kinderrachen weiterentwickelt. Bild 91 zeigt beide Modelle nebeneinander und bei genauerer Betrachtung wird deutlich, dass das Kinderrachenmodell nicht nur kleiner, sondern insbesondere an der Epiglottis auch anders proportioniert ist.⁽¹¹³⁾ Beide Modelle bestehen aus 2 Hälften und werden aus Aluminium gefertigt. Des Weiteren werden für die Ausbringungen die Innenräume mit Brij-Reagenz gecoatet.

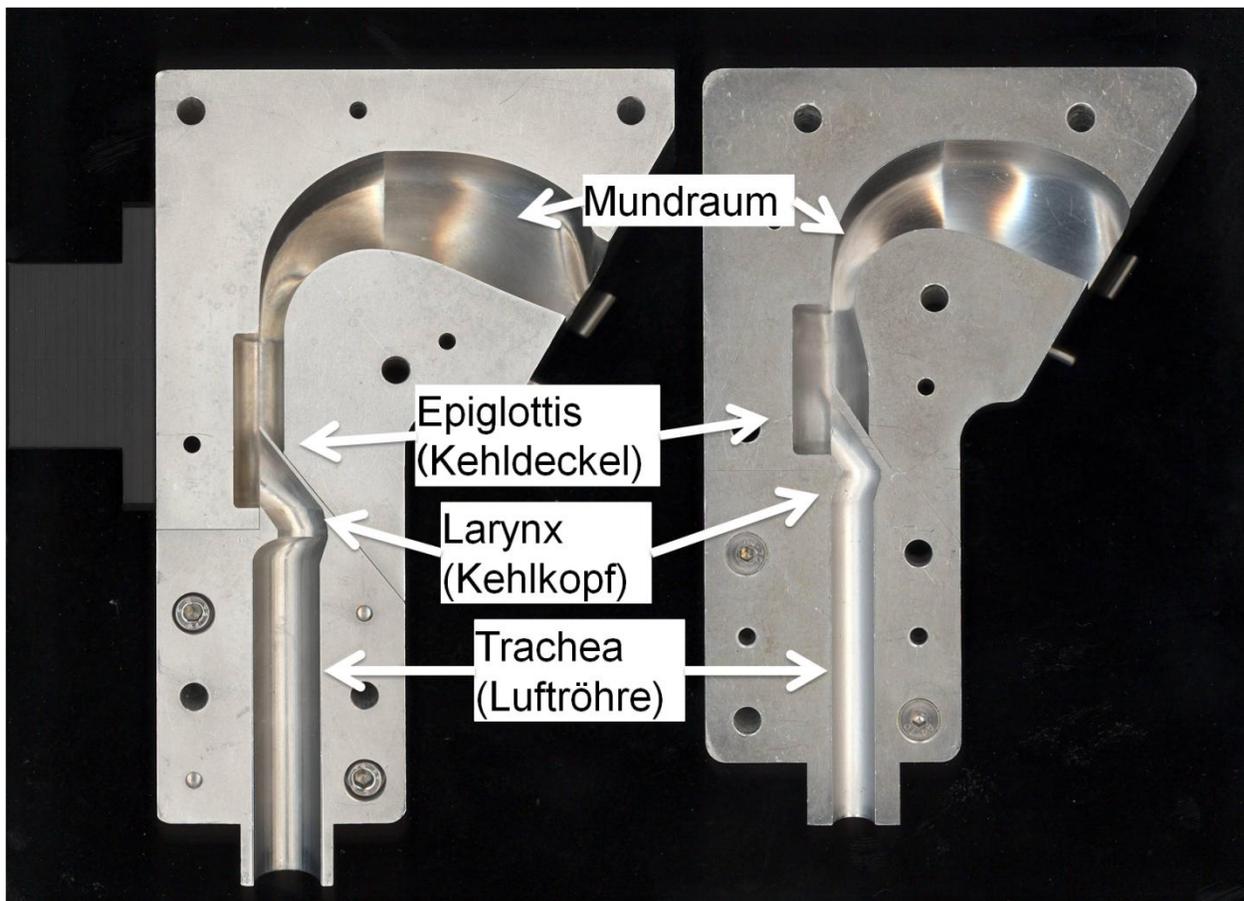


Bild 91 Rachenmodelle eines Erwachsenen nach Finlay (links) und eines 5 jährigen Kindes nach Bickmann/Wachtel (rechts) (Bild aus dem zum Abstract gehörenden Poster der RDD 2010⁽¹¹³⁾)

Für eine weitere Annäherung an den Menschen ist es zweckmäßig nicht nur mit konstanten Flussraten zu arbeiten, sondern auch Inhalationsprofile zu verwenden, die z.B. von Patienten bei der Inhalation durch einen Inhalator aufgenommen wurden. Da ein Kaskadenimpaktor allerdings nur mit konstanten Flussraten betrieben werden kann, ist eine Prüfung mit Inhalationsprofilen entweder nur für Delivered Dose möglich oder aber man benötigt einen besonderen Aufbau. Bild 92 und Bild 93 zeigen einen solchen Aufbau. An dem NGI wird wie vorher üblich die konstante Flussrate mittels einer Pumpe angelegt, mit dem Unterschied, dass diese jetzt ununterbrochen durch den Impaktor strömt. Über einen Mischeinlass wird eine Druckluftquelle zugeschaltet, die auf $\pm 0,5$ L/min exakt die Luftmenge liefert, die von der Pumpe angesaugt wird. Um evtl. Schwankungen in der Hausleitung zu puffern, sind nach der Druckluftquelle ein Druckregler und ein Luftreservoir geschaltet. Der Druckregler wird in den Experimenten auf 5 bar justiert. Nach dem Reservoir befindet sich ein Flussregler, um die zuzuführende Flussrate einzustellen.

Auf dem Mischeinlass ist das Rachenmodell angebracht. Im Mundstückadapter des Rachenmodells befindet sich der Inhalator in der Auslöseapparatur. Im Grundzustand fließt kein Luftstrom durch Inhalator und Rachen ($\pm 0,5$ L/min). Der Anschluss der Druckluftzufuhr am Mischeinlass hat eine zusätzliche Verbindung mit dem Lungensimulator. Startet der Lungensimulator ein Inhalationsprofil, wird von der Druckluftzufuhr pro Zeiteinheit ein definiertes Volumen abgesaugt. Dieses Volumen fehlt der Vakuumpumpe, die permanent weiter arbeitet, und wird in Folge dessen durch das Rachenmodell und den Inhalator eingezogen. Mittels TSI-Flussmesser wird überprüft, ob das am Rachenmodell erzeugte Inhalationsprofil mit dem auf den Lungensimulator eingespielten Inhalationsprofil hinsichtlich maximaler Flussrate, Dauer und Volumen übereinstimmt. Aufgrund des Totvolumens in den Verbindungsschläuchen muss das Inhalationsprofil um ca. 10 % hochskaliert werden.

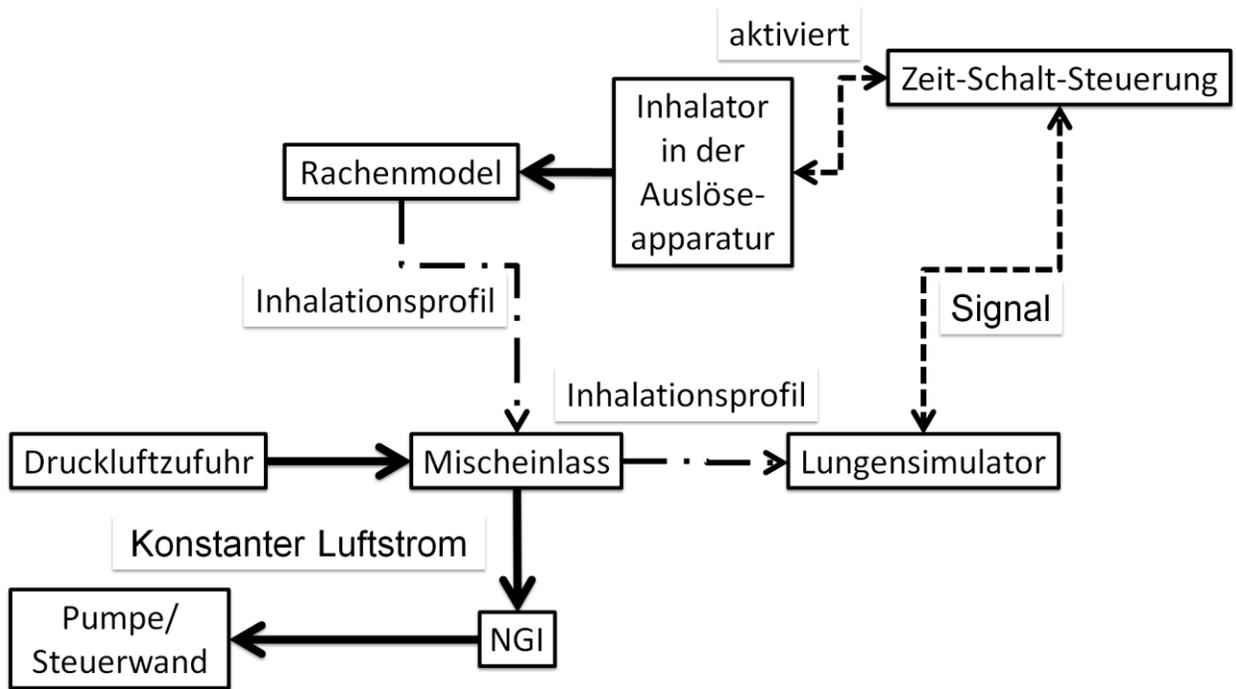


Bild 92 Schematischer Aufbau der Rachen- und Lungensimulator Kaskadenimpaktormessung

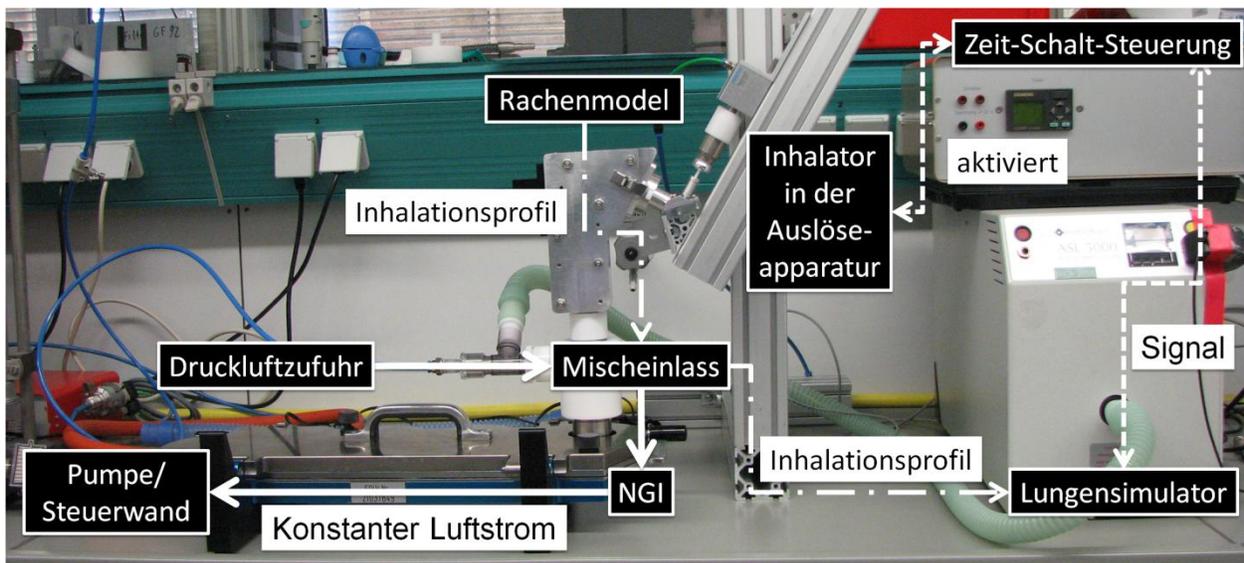


Bild 93 Aufbau der Rachen- und Lungensimulator Kaskadenimpaktormessung

Der Lungensimulator besitzt ein Signallämpchen, das 0,5 Sekunden vor Beginn des Inhalationsprofils zu leuchten beginnt. Über einen Lichtdetektor wird ein Signal zur Zeit-Schalt-Steuerung gegeben, welche die Auslöseapparatur 0,55 Sekunden nach Eingang des Signals aktiviert.

Das für die Rachenmodell- und Lungensimulator- Experimente verwendete Inhalatormodell besitzt einen Strömungswiderstand der bei einem Unterdruck von 4 kPa eine Flussrate von ca. 90 L/min zulässt. Daher werden 3 Inhalationsprofile verwendet, die durch einen modifizierten Respiromat mit vergleichbarem Widerstand und mittels eines MasterScopes Pneumotachographen (Jaeger / Cardinal Health, Hoechberg, Deutschland) aufgezeichnet wurden. Disk Strat_01 (Atemprofil 1) ist das Profil eines weit fortgeschrittenen COPD-Patienten und Disk Strat_03 (Atemprofil 3) ist das eines Patienten mit nur leichter COPD. Für die Messung mit dem Kinderrachenmodells ist das Profil eines asthmakranken 5 Jahre alten Kindes verwendet worden, das ebenfalls durch einen Respiromat mit diesem Widerstand inhaliert hat. In Diagramm 2 sind diese Inhalationsprofile als Funktion ihrer Flussrate gegenüber ihrem zeitlichen Verlauf aufgezeichnet. Es ist ein deutlicher Unterschied zwischen den 2 Erwachsenen Profilen zu erkennen, es werden allerdings immer noch hohe Flussraten erreicht. Das Kinderprofil erreicht nur noch Flussraten von knapp über 20 L/min und stellt somit einen Grenzbereich dar.

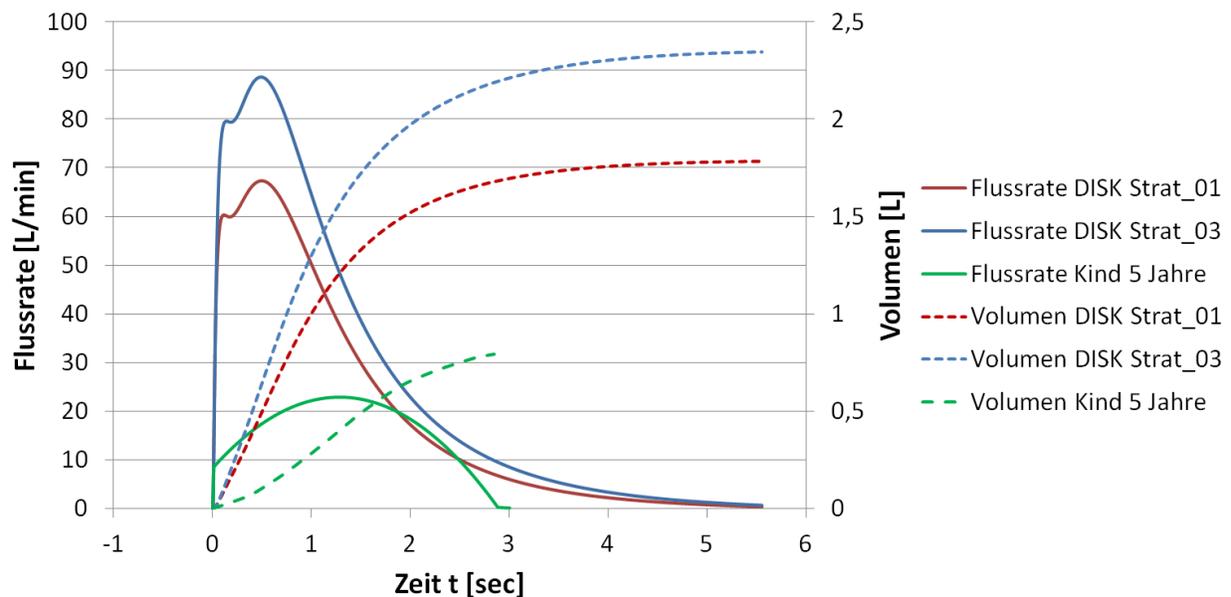


Diagramm 2 Verwendete Inhalationsprofile für das Test-Rig als Funktion der Zeit t [sec]

HandiHaler-Versuche

Die Vergleichsversuche zu dem HandiHaler werden mit einer Kapsel der Größe 3 durchgeführt, die mit 35 mg Formulierung gefüllt wird. Vor der Ausbringung wird die Kapsel einmal angestochen und an einen passenden Mundstückadapter angebracht und festgehalten.

Die Impaktormessungen erfolgen analog zu der des Test-Rigs, allerdings bei Flussraten von 20 und 39 [L/min], aber ebenfalls einem eingesaugten Volumen von 4 L. Eine zeitgesteuerte Auslösung erübrigt sich hier.

Für die Versuche mit Rachenmodell und Lungensimulator wurde der gleiche Aufbau gewählt, nur wurden zu dem HandiHaler® passende Inhalationsprofile aus Diagramm 3 verwendet. Der Schweregrad der COPD-Erkrankung steigt erneut von Profil HHfo Strat_03 (HH-Atemprofil 3) zu HHfo Strat_01 (HH-Atemprofil 1) an.

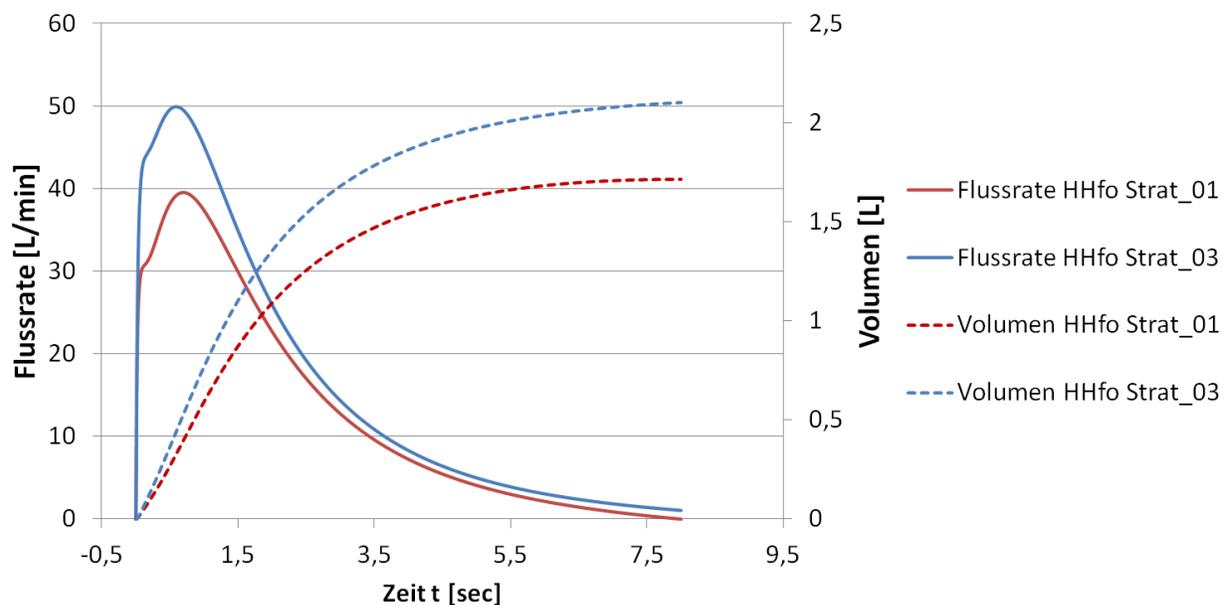


Diagramm 3 Verwendete Inhalationsprofile für den HandiHaler als Funktion der Zeit t [sec].

Von Hand aufarbeiten

Alle Formulierungen mit Wirkstoff B werden von Hand aufgewaschen. Die Schalen des NGI werden 3x mit 5 ml 0,01 N HCl-Lsg. unter mehrfachem Schwenken ausgespült und in einen 25 ml Messkolben überführt. Der Kolben wird anschließend aufgefüllt. Der Präseparator wird mit 100 ml 0,01 N HCl-Lsg. gefüllt, beidseitig verschlossen und 2 Minuten unter häufigem Drehen um die horizontale und axiale Achse intensiv geschüttelt. Anschließend wird die Lösung mittels Pasteurpipette in 2 HPLC-Vials abgefüllt und der Rest verworfen. Der SIP wird 4 x mit 20 ml 0,01 N HCl-Lsg. ausgespült und die Lösung in einen 100 ml Messkolben überführt. Inhalator und Mundstück werden getrennt ausgespült und die Inhalator-Lösung in einen 50 ml Messkolben und die Mundstück-Lösung in einen 25 ml Messkolben überführt. Alternativ können beide Teile auch zusammen ausgespült und in einen 50 ml Messkolben überführt werden. Die entstanden Lösungen der Formulierung BM und A wurden aufgrund schlechter Löslichkeit noch 2 Minuten mit dem Ultraschallbad bei einer Intensität von 50% behandelt.

Die Kapsel des HandiHalers und das Gerät selbst werden ausgespült und die Lösungen in einen 25 ml und 50 ml Kolben überführt.

Es ist darauf zu achten, dass alle Teile umgehend mit destilliertem Wasser gespült werden, da die 0,01 N HCl-Lsg. sich durch Verdampfen aufkonzentriert und die Oberfläche des Impaktors angreift.

NGI Sample Recovery System (SRS)



Bild 94 NGI SRS Spülautomat



Bild 95 SRS Einsätze für Schalen, SIP und Mundstückadapter

Das NGI Sample Recovery System (SRS) arbeitet SIP, Mundstückadapter und die 8 Schalen des Next Generation Impaktors vollautomatisch auf und füllt diese in HPLC-Vials ab. Dazu kann das Gerät bis zu 4 verschiedene Lösungsmittel gleichzeitig verwenden und diese in unterschiedlicher Geschwindigkeit und über eine gewünschte Dauer durch die Impaktorkomponenten pumpen. Im Anschluss reinigt der Roboter das komplette System, entsorgt die Lösungsmittel und trocknet benetzte Schläuche, SIP, Adapter und Schalen mit Druckluft. Eine normale Methode dauert laut Herstellerangaben 15 min und benötigt 30 – 50 ml Lösungsmittel pro Schale, mindestens aber 10 ml.

Für die Methode mit dem schwerlöslichen Wirkstoff A werden ca. 25 Minuten benötigt und ein Programm mit folgenden Volumina Ethanol:H₂O (80:20) zur Aufarbeitung und Methanol für den anschließenden Spülgang:

Tabelle 15 Verwendete Volumina für die Aufarbeitungsmethode des Wirkstoffs A im NGI SRS

Ad/SIP	Schale 1	Schale 2	Schale 3	Schale 4	Schale 5	Schale 6	Schale 7	Schale 8
[ml]	[ml]	[ml]	[ml]	[ml]	[ml]	[ml]	[ml]	[ml]
150	48	48	96	96	96	48	30	30



9

Bild 96 Pre-Separator Rinser

Der Pre-Separator Rinser dreht den mit 100 ml gefüllten Präseparator 15 Minuten um die vertikale und horizontale Achse. Das Gerät erlaubt ebenfalls die Einstellung der Gesamtdauer, aber auch die der Geschwindigkeiten mit der die einzelnen Achsen, in die verschiedenen Richtungen rotieren.

4.4.6. HPLC-Analyse

Zur Analytik der Lösungen werden von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG validierte HPLC-Methoden für die Wirkstoffe A (Number of the Analytical Procedure 030262 – 01) und B (Number of the Analytical Procedure 005218 – 10) verwendet. Die Auswertung der Chromatogramme wird mit Hilfe der Software Empower 2 FR5 (Waters Corporation, Milford, Massachusetts, USA) durchgeführt. Referenzsubstanzen werden ebenfalls von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG zur Verfügung gestellt. Zur Beurteilung der Qualität der quantitativen Aufarbeitung wird die wiedergefundene Menge Wirkstoff bilanziert. Die durchschnittliche Wiederfindung in den Experimenten beträgt 95%.

4.5. Reagenzien

Brij 35	15230, Brij 35®, 100 g Polyoxyethylenmonolaurylester, Serva, Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Deutschland
Laktose für Mischungen	Lactose Respitose® ML003 (DMV-Fonterra Excipients, Germany), Charge:505575 Lactose Respitose® SV010 (DMV-Fonterra Excipients, Germany), Charge: 10446777
Laktose D50=5µm	Friesland Borculodomo Ingredients Lactohale® LH 300 Batchnr 417111/s, D50=5µm
Aerosil	Aerosil 200 Pharma, Kraemer & Martin GmbH, St. Augustin, Deutschland, Charge: 3150063014
Ethanol	Ethanol absolute, 32205, reag. Ph. Eur., Sigma Aldrich® Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
0,01 N HCl-Lsg.	Titrisol® Hydrochloric acid 1N, Merck KgaA, Darmstadt, Deutschland 1:100 verdünnt.
Acetonitril	Acetonitrile R Chromasolv®, 34881, Sigma Aldrich® Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Millipore® Wasser	Aus Milliporewasseranlage entnommen
Heptansulfonsäure-Natriumsalz	Sodium 1 – heptanesulfonate monohydrate, 51832-50G-F, Fluka analytical, Sigma Aldrich® Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
0,05 M o-Phosphorsäure	K36616573, Ortho Phosphorsäure 85%, Merck KgaA, Darmstadt, Deutschland. Auf 16% runter verdünnt mit Milliporewasser
Glycerin	Glycerin, wasserfrei reinst, Ph. Eur., 1.04093.1000, Merck KgaA, Darmstadt, Deutschland
NaOH, 1 mol/l,	Natronlauge, 1 N, 1.09137.1000, Merck KgaA, Darmstadt, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	Kaliumdihydrogenphosphat zur Analyse, 1.04873.0250, Merck KgaA, Darmstadt, Deutschland
Methanol	HPLC-Gradient Grade, 8402, J.T. Baker, Deventer, Niederlande

4.6. Geräte

Unterdruckmessgerät	Bourdon Haenni Pressure Transmitter EN 113-39 N2HR
Flussmessgerät	TSI® Flowmeter 4000er Series Model 4040 D
Vakuumpumpe	Edwards II 3 G c IIB T4
Analysenwaage	Sartorius ME 235S-DCE
Druckluftschläuche und Anschlüsse	Fa. Festo, Esslingen, Deutschland
Druckregler	Cubeair 12bar, Fa. Festo, Esslingen, Deutschland
Luftreservoir	CRVCS-0,1, Fa. Festo, Esslingen, Deutschland
Kurzhubzylinder	AEVC-25-10-I-P-A, Fa. Festo, Esslingen, Deutschland
Pneumatisches Magnetventil	0256A 12,0 FKM VA, 00054103, Christian Burkert GmbH & Co. KG
Barometer Steuerwand	DVR 2, Vacuubrand GmbH + Co, Weiheim, Deutschland
Lungensimulator	ASL 5000 Active Servo Lung, IngMarMedical, Pittsburgh, USA
Lichtdetektor	Bedeac, 1089 RG 174, Deutschland
NGI-Aufwaschautomat	MSP-Corporation
Pre- Separator Rinser	MSP-Corporation
Sieb	Quadro® Comil® U3 Quadro Engineering, WATERLOO, Ontario, Canada
Mischer	Turbula® T2C Mixer, Willy A. Bachofen AG, Muttenz, Schweiz
Handsieb	Prüfsieb 710 µm DIN 418, Haver & Boecker, Oelde, Deutschland
Weithals-Pulvergläser	250 ml, braun, Din 55 Gewinde
Schraubverschlüsse	für Weithals-Pulvergläser, Din 55
Pasteur Pipetten	Pasteur-Plast Pipetten 3ml Mikro, 150 mm, unsteril, Art.-No.- 2600151, Ratiolab® GmbH, Dreieich, Deutschland
UV-Detektor	Wirkstoff A: HP Series 1100, Hewlett Packard. Wirkstoff B: Waters 2487 Dual Absorbance Detektor
Autosampler	Wirkstoff A: 233XL, Gilson, Villiers, Frankreich Wirkstoff B: 233XL, Gilson, Villiers, Frankreich
Dilutor	Wirkstoff A: 402 Syringe Pump, Gilson, Villiers, Frankreich Wirkstoff B: Dilutor 401, Gilson, Villiers, Frankreich
HPLC-Pumpe	Wirkstoff A: LaChrom, Pump L-7110, Merck Hitachi Wirkstoff B: L-6000A Pump, Merck Hitachi
Säulen	Wirkstoff A: OmniSpher C18, 150 x 4,6 mm, 5 µm, (Varian) LiChroCart 125 x 4 mm LiChrospher 60 RP-Select B,5µm Merck

Vials	Fisherbrand™, Art.Nr.: 1039-5862, 1,5ml Rollrandflasche, braun. Fisher Scientific
Deckel	Chromacol, Verschlusskappe, PE, 11 mm neutral, La-Pha-Pack, Desteith
Ultraschallbad	Sonorex Digital 10 P, Bandelin Electronics, Berlin, Deutschland
Crimper	Pamasol Willi Mäder AG. Crimper Typ: 2002; Serial: 7139-12406,
Druckfüller	Pamasol Willi Mäder AG. Druckfüller Typ: 2011/10; Serial: 8182-14097
Millipore Wasseranlage	Milli-Q-Advantage A10, Millipore, Molsheim, Frankreich
Messkolben vers. Größen	Duran®, Hirschmann EM Techcolor, Deutschland
Pulsgenerator	Quantum® Composers, 9520 Series Pulse Generator
pH-Meter	Bench pH/mV Meter, Ser.: 510898, Hanna Instruments S.R.L., Italy

5. Ergebnisse

5.1. Konstruktion

In diesem Kapitel werden die zur Konstruktion des Test-Rigs ermittelten Daten vorgestellt. In erster Linie werden wichtige Kenngrößen angegeben, die die essentielle Konstruktionsanforderung der Dosierung beschreiben. Darüberhinaus wie diese beeinflusst werden können, um den gewünschten Zielbereich des jeweiligen Qualitätskriteriums zu erreichen.

5.1.1. Einlass- und Düsenkanaldurchmesser

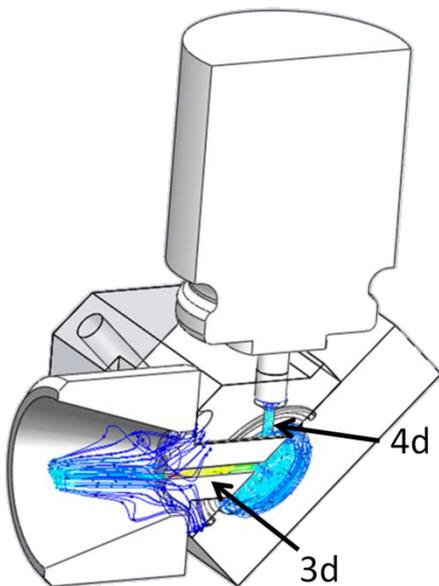


Bild 97 Schnittansicht der Vortex Anordnung

Zuerst werden einfache Delivered Dose Messungen mit der 5 μm feinen Laktose als Testformulierung durchgeführt. Die Delivered Dose Messungen geschehen in Kombination mit dem Aufbau zur Laserbeugungsmessung. Neben einer ersten Evaluierung welche inhalierbaren Dosen erzielbar sind, ist es das Ziel dieser Versuche eine optimale Einstellung folgender Parameter zu ermitteln:

Durchmesser des Einlasskanals 4d beträgt 0,2; 0,5 und 1 mm.

Durchmesser des Düsenkanals 3d beträgt 1, 2 und 3 mm.

Füllmenge Pulver von 20; 40 und 60 mg.

Wobei mit dem Durchmesser des Einlasskanals die Eintrittsgeschwindigkeit und mit dem Durchmesser des Düsenkanals die Austrittsgeschwindigkeit des Treibgases gesteuert wird. Aus diesen 3 Parametern lässt sich ein vollfaktorielles Versuchsdesign erstellen. Der Versuchsplan von 11 Experimenten (8 Eckpunkte + 3 x Centerpoint) wird jeweils mit 1 Wiederholung gemessen. Bild 97 zeigt die Schnittansicht des verwendeten Test-Rigs für eine Vortexanordnung, mit einem 16 mm/34° - Mundstück (Ausgangskonstruktion), einer 10mm/3mm Düse, einer 50 µl Kartusche und einer 3 mm tiefen Pulverkavität. Die Versuche werden bei einer Flussrate von 60 [L/min] durchgeführt.

Ergebnisse der gravimetrischen Bestimmung:

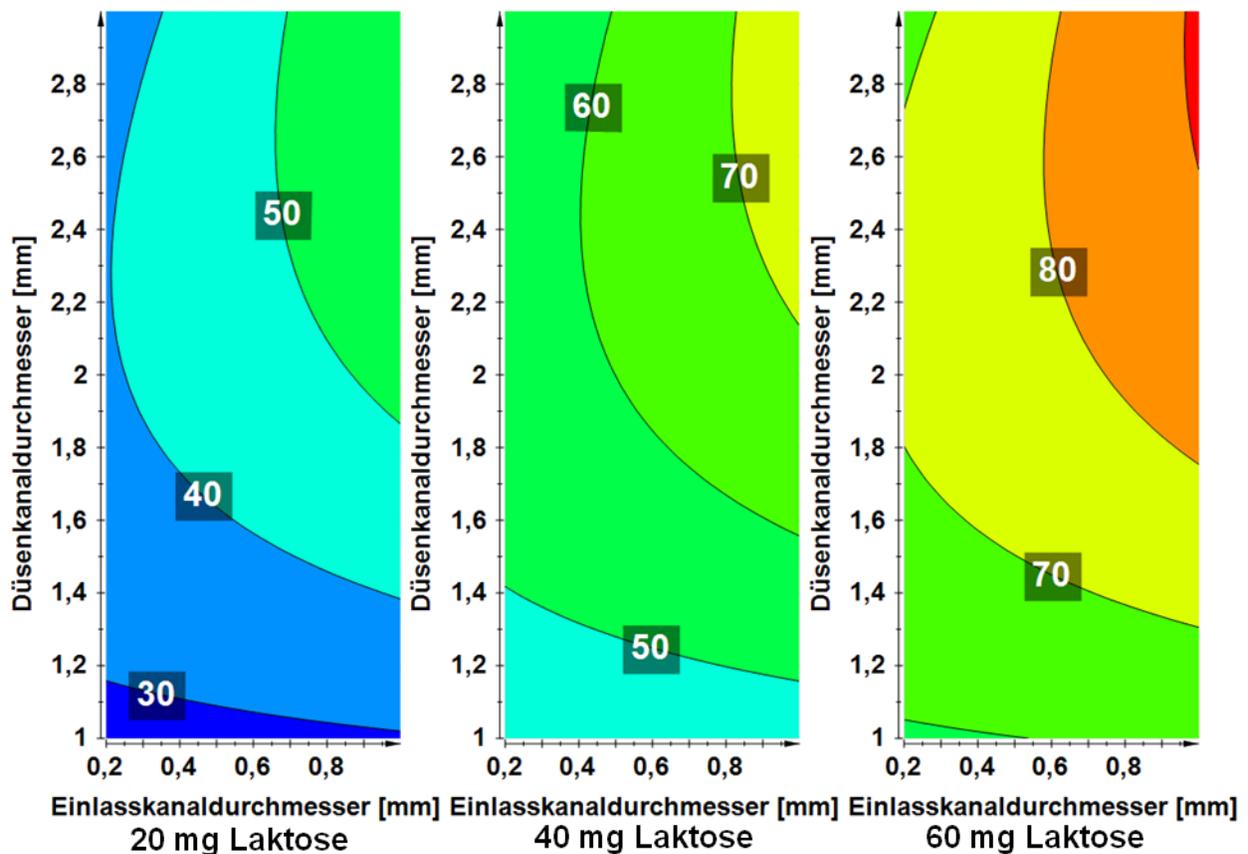


Diagramm 4 Contour Plot Delivered Blend Fraction [%] in Abhängigkeit des Einlasskanaldurchmessers 4d, des Düsenkanaldurchmessers 3d und der Füllmenge in der Pulverkavität.

Die DBF bzw. die Entleerung steigt mit zunehmender Füllmenge Laktose, sowie größeren Einlass- und Düsenkanaldurchmessern von weniger als 30 % auf über 90 %.

Die Delivered Blend Fraction verbessert sich nach Diagramm 4 von weniger als 30 % auf bis zu 90 % durch Vergrößern des Düsenkanaldurchmessers $3d$ und Einlasskanaldurchmessers $4d$. Der Einfluss des Einlasskanaldurchmesser $4d$ ist sehr gering bei kleinem Düsenkanaldurchmesser $3d$ und nimmt zu je größer dieser wird. Je größer die Füllmenge desto höher ist auch die relative Entleerung. Die Parameter Q^2 mit einem Wert von 0,567 und R^2 mit einem Wert von 0,794 verdeutlichen eine gute Korrelation zwischen den Rohdaten und dem Modell.

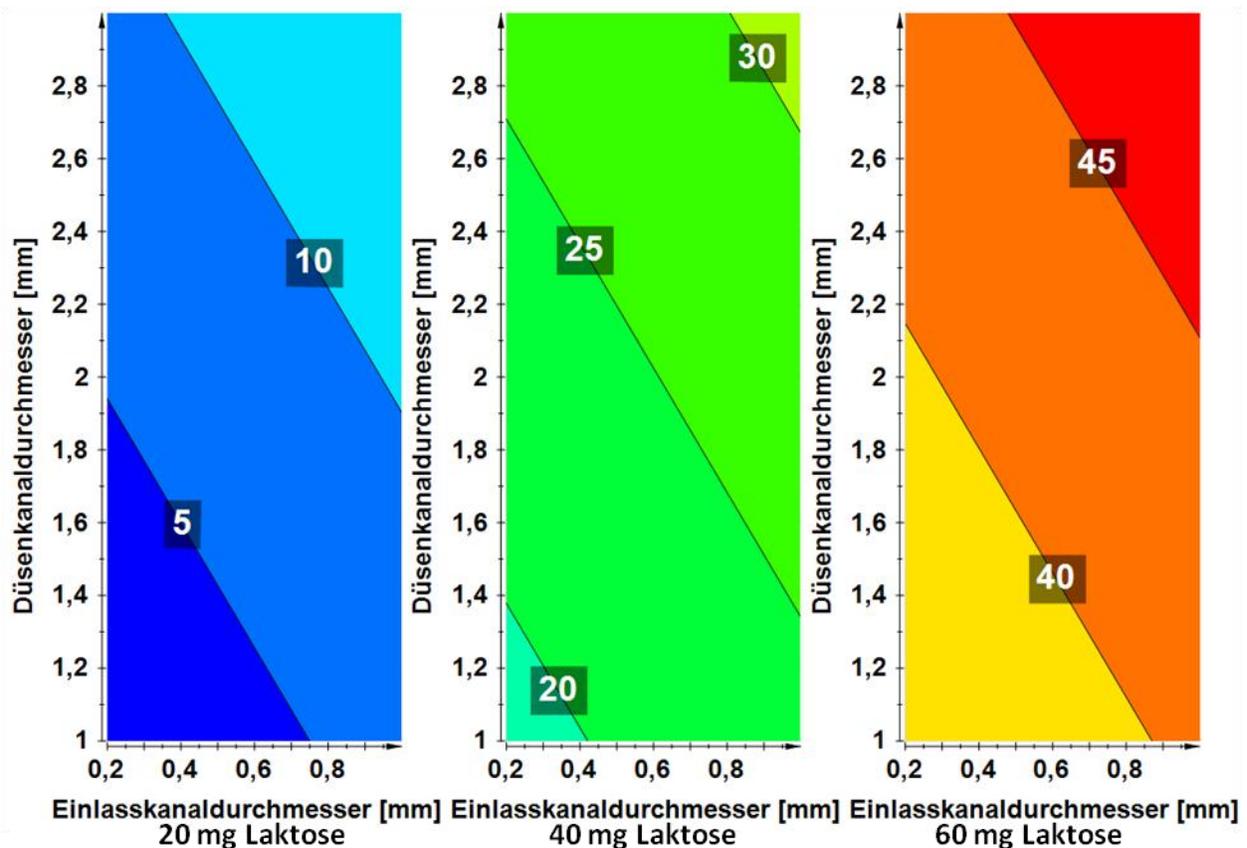


Diagramm 5 Contour Plot Delivered Dose [mg] in Abhängigkeit des Einlasskanaldurchmessers $4d$, des Düsenkanaldurchmessers $3d$ und der Füllmenge in der Pulverkavität.

Auch die DD steigt mit zunehmender Füllmenge Laktose, sowie größeren Einlass- und Düsenkanaldurchmessern von weniger als 5 mg auf über 45 mg an.

Betrachtet man die absoluten Werte aus Diagramm 5 sieht man einen linearen Zusammenhang aller Einflüsse. Je mehr Pulver geladen ist, umso größer wird die Delivered Dose. Je größer die Durchmesser von Einlass- und Düsenkanal, desto mehr Pulver kann entweichen. Bei maximalen Durchmessern fällt auf, dass die zurückbleibende Menge Pulver, unabhängig von der Füllmenge,

ca. 10 mg beträgt. Die Korrelationskoeffizienten Q^2 gleich 0,814 und R^2 gleich 0,911 zeigen eine sehr gute Korrelation zwischen den Rohdaten und dem Modell.

Ergebnisse der Laserbeugungsmessung:

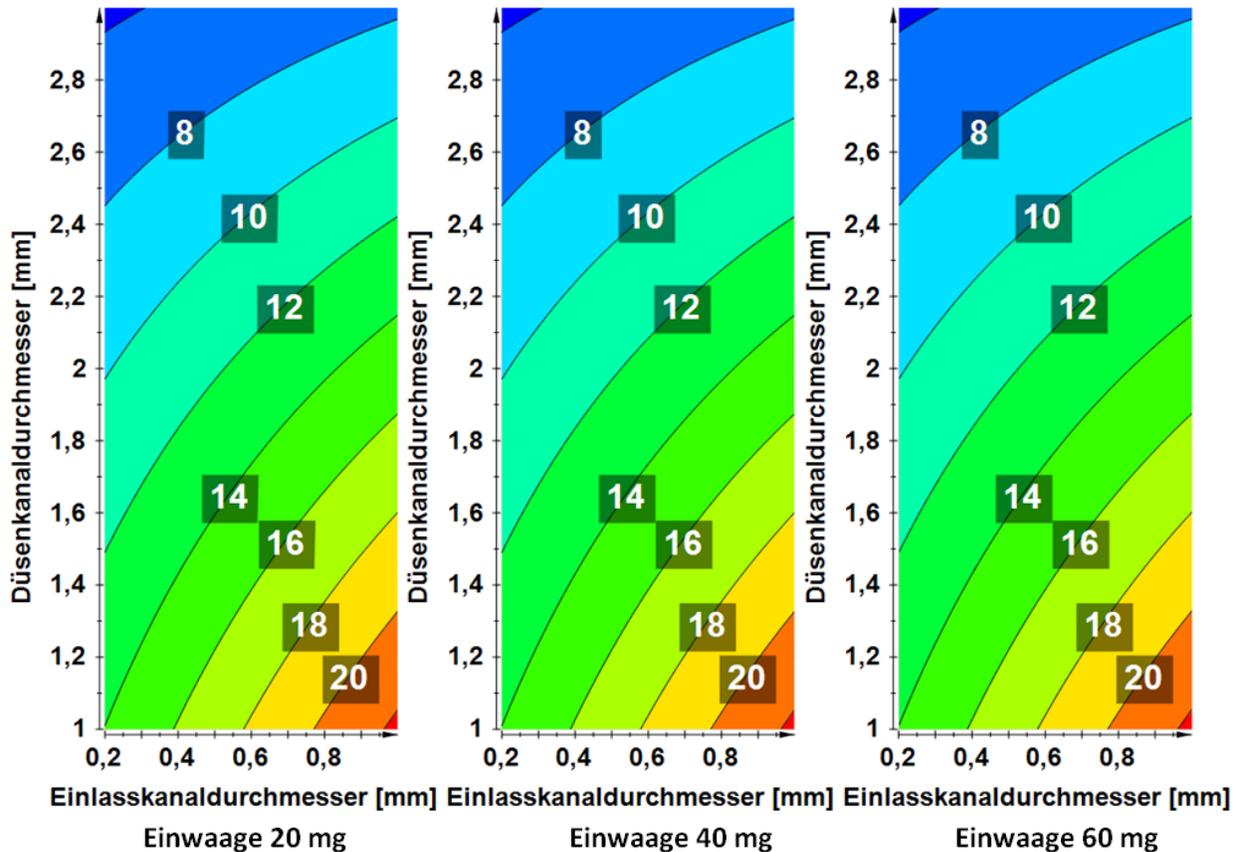


Diagramm 6 Anteil Partikel < 5 μm [%] in Abhängigkeit des Einlasskanaldurchmessers 4d, des Düsenkanaldurchmessers 3d und der Füllmenge in der Pulverkavität.

Der Anteil der Partikel < 5 μm und damit die Effektivität der Dispergierung steigt je größer der Einlasskanaldurchmesser und je kleiner der Düsenkanaldurchmesser werden.

Diagramm 6 zeigt einen klaren Trend hinsichtlich besserer Dispergierung in Richtung kleinerer Düsenkanaldurchmesser. Bei einem kleinen Düsenkanaldurchmesser von 1 mm zeichnet sich auch ein deutlicher Trend zu einem höheren Anteil an Partikeln < 5 μm ab, je größer der Einlasskanaldurchmesser wird. Die Korrelationskoeffizienten sind mit Werten für Q^2 von 0,265 und R^2 von 0,540 sehr niedrig. Die Reproduzierbarkeit bei kleinem Einlasskanaldurchmesser ist mit einem 95%-Konfidenzintervall von +/- 8,8 % bis 2,4 % im Vergleich zu großen

Einlasskanaldurchmessern mit einem 95%-Konfidenzintervall von weniger als 1 % sehr gering. Des Weiteren ist kein Einfluss der Pulverladung zu beobachten.

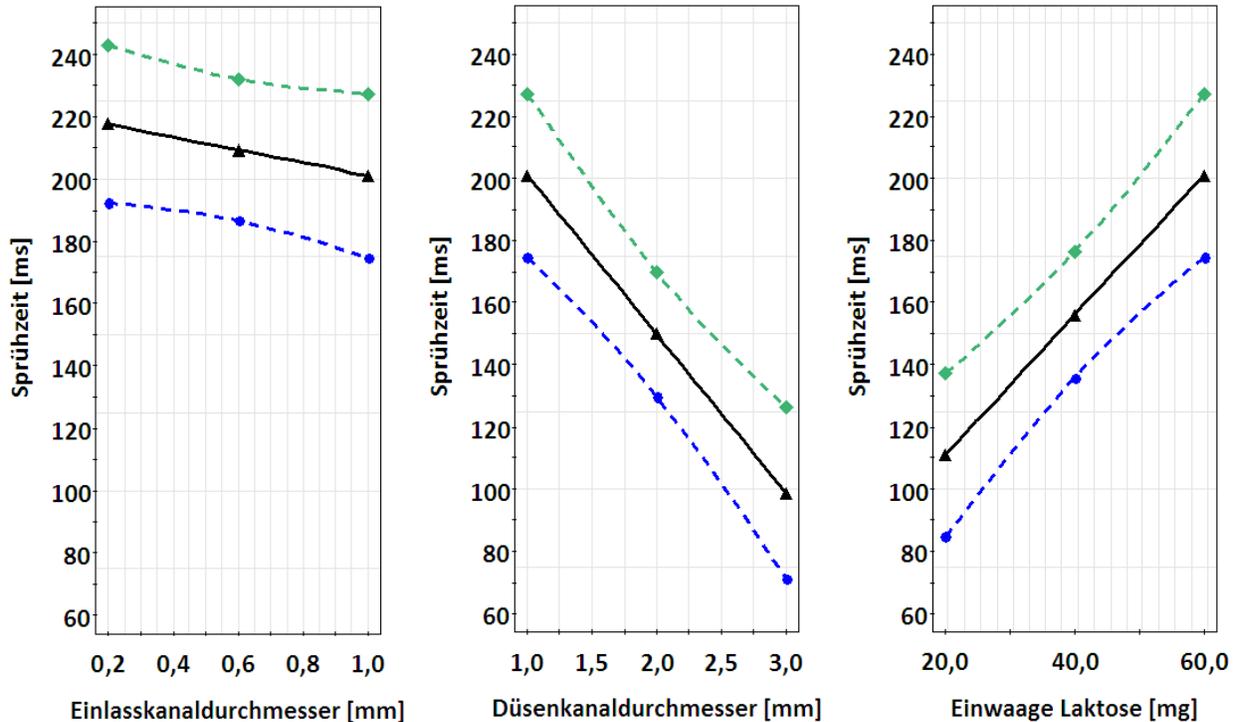


Diagramm 7 Prediction Plot der Sprühzeit [ms] mit den errechneten Mittelwerten (schwarz) und zugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (blau und grün) in Abhängigkeit von Einlass- und Düsenkanaldurchmesser, sowie der eingewogenen Menge Laktose.

Die Sprühzeit wird am effektivsten durch den Düsenkanaldurchmesser und die Einwaage Laktose beeinflusst. Durch den Einlasskanaldurchmesser kann die Sprühzeit fast gar nicht beeinflusst werden.

Die verschiedenen Trends zur Beeinflussung der Sprühzeit sind in Diagramm 7 dargestellt. Während der Einlasskanaldurchmesser keinen signifikanten Einfluss oder nur einen sehr schwachen Effekt zeigt, ist die Bedeutung des Düsenkanaldurchmessers und der Pulvereinwaage am größten. Ein kleiner Düsenkanaldurchmesser und eine maximale Pulvermenge sorgen für die längst mögliche Sprühzeit. Insgesamt liegen die Sprühzeiten ca. zwischen 100 und 200 ms. Die Korrelationskoeffizienten Q^2 und R^2 sind mit den Werten 0,617 und 0,764 im akzeptablen Bereich.

Ergebnisse der Hochgeschwindigkeitskameraaufnahmen:

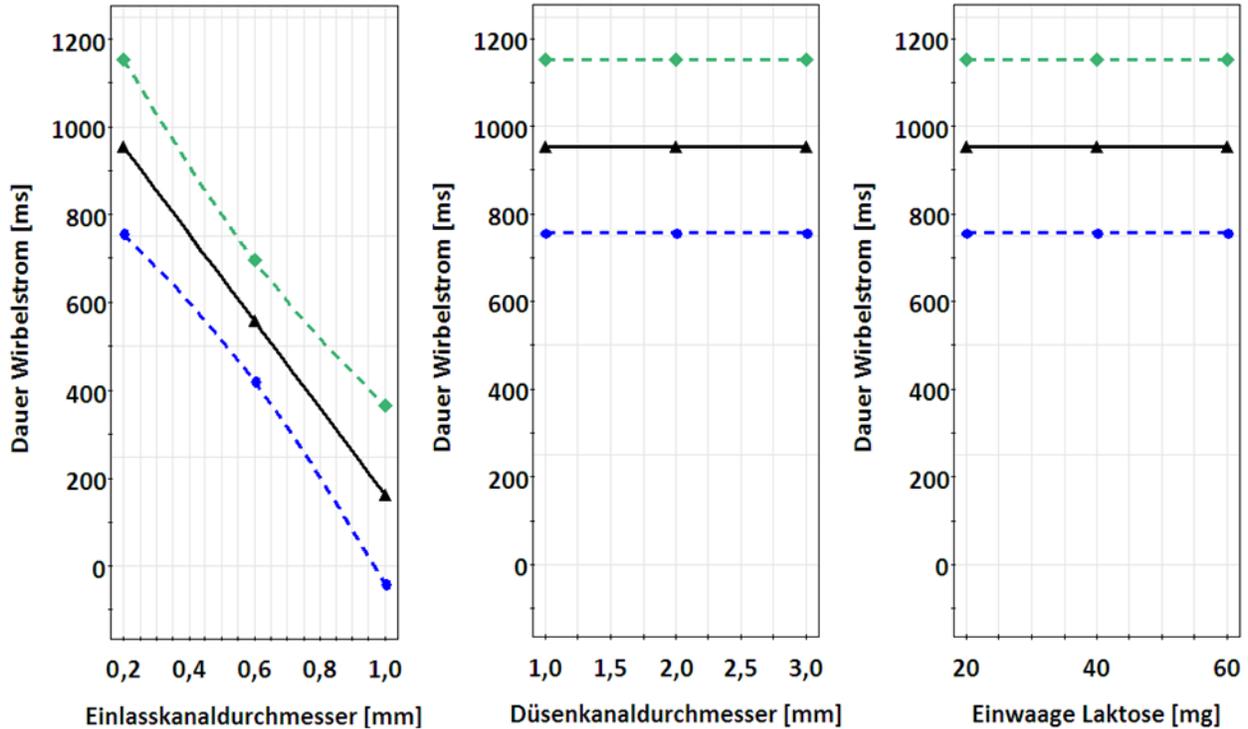


Diagramm 8 Prediction Plot der Dauer des Wirbels in der Pulverkavität [ms] mit den errechneten Mittelwerten (schwarz) und zugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (blau und grün) in Abhängigkeit von Einlass- und Düsenkanaldurchmesser sowie der eingewogenen Menge Laktose.

Je kleiner der Einlasskanaldurchmesser ist desto länger ist die Dauer des Wirbels in der Pulverkavität.

Wenn eine definierte Menge Treibgas in die Pulverkavität eingeleitet wird, fängt das Pulver an sich in Bewegung zu setzen und aufgrund der Vortexanordnung folgt diese Bewegung einem Wirbelstrom. Dieser Wirbelstrom kann durch das transparente Material des Behältnisses mit einer Hochgeschwindigkeitskamera gefilmt und auf diese Weise dessen Dauer bestimmt werden. In Diagramm 8 ist deutlich zu erkennen, dass der Einlasskanaldurchmesser einen signifikanten Einfluss auf die Dauer des Wirbelstroms innerhalb der runden Pulverkavität ausübt. Die Dauer des Wirbels lässt sich von ca. 200 ms auf ungefähr 1000 ms verlängern. Die 2 weiteren untersuchten Faktoren haben keinerlei Einfluss auf die Wirbeldauer. Diese Messreihe verwendet nur eine geringere Anzahl von 9 Versuchen, d. h. jeder Messpunkt wird genau einmal gemessen. Die errechneten Qualitätsparameter für dieses Modell sind mit $Q^2 = 0,788$ und $R^2 = 0,855$ auf einem sehr hohen Niveau und entsprechen den Rohdaten.

Next Generation Impactor Ergebnisse

Unter Verwendung des Düsenkanals mit 1 mm Durchmesser werden bei 2 verschiedenen Flussraten und Einlasskanaldurchmessern je 2 Ausbringungen in einen Impaktor durchgeführt. 60 mg Formulierung A werden je Messung 1-mal zerstäubt und durch ein Volumen von insgesamt 4 L eingesaugt. Die Flussraten von 30 und 60 L/min ergeben einen Druckabfall von ca. 1 kPa und 4 kPa. 4 kPa entsprechen dem im Pharm. Eur. 6.0 verwendeten Unterdruck für die Messungen mit passiven Pulverinhalatoren. Desweiteren gibt die Vorschrift für Dosieraerosole eine Flussrate von 28,3 L/min an und 30 L/min sind daher ebenfalls ein geeigneter Messpunkt. Ein geringes Abweichen der Resultate von 1 kPa und 4 kPa stellt darüberhinaus ein zuvor definiertes Qualitätskriterium dar.

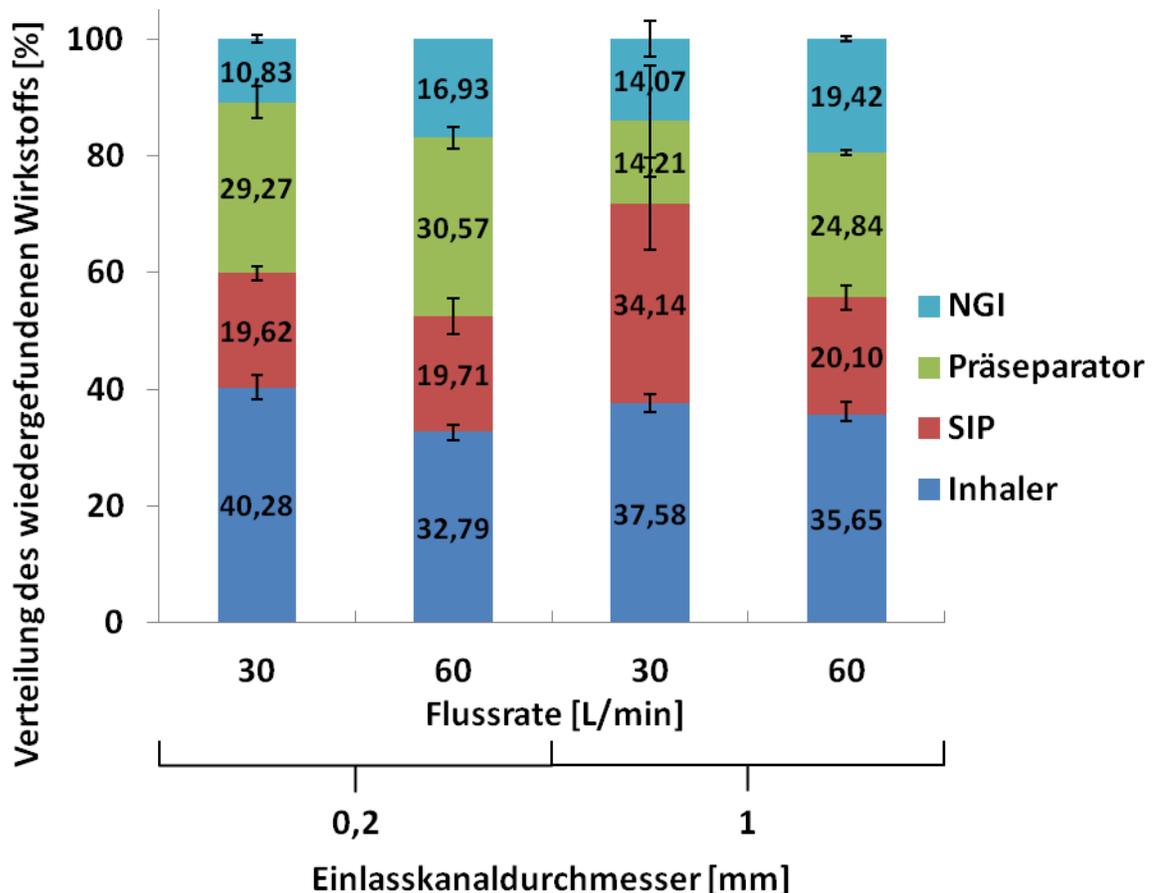


Diagramm 9 Verteilung des wiedergefunden Wirkstoffs aus einer Ausbringung von 60 mg der 32,5 % Wirkstoff A Formulierung in Impaktorexperimenten unter Variation von Flussrate und Einlasskanaldurchmesser.

Der im SIP und Präseparator impaktierende Wirkstoff ist bei einem Einlasskanaldurchmesser von 1 mm stark von der Flussrate abhängig.

Die relative Verteilung des wiedergefundenen Wirkstoffs ist bei einer durchschnittlichen Wiederfindung von 95,82 % (+/-5,62 %) auf 100 % aufgerechnet und in Diagramm 9 zusammengefasst. Die zurückbleibende Menge Wirkstoff im Inhalator liegt im Bereich von 30 bis 40 % und scheint bei einem Einlasskanaldurchmesser von 0,2 mm vom Einfluss der Flussrate abhängig zu sein, allerdings nicht signifikant (t-Test $p = 0,14$). Für den 1 mm Einlasskanaldurchmesser ist kein Unterschied festzustellen. Auffällig ist die Verteilung des Wirkstoffs, der den Inhalator verlässt. Bei einer Flussrate von 30 L/min verbleibt deutlich mehr Wirkstoff im Sample Induction Port (SIP) unter Verwendung des 1 mm Einlasskanaldurchmessers (t-Test $p = 0,040$). Auch variiert die Verteilung der DD bei dieser Konfiguration sehr stark. Im Gegensatz ist die Anwendung bei 60 L/min deutlich weniger schwankend und der nicht im SIP verbleibende Anteil findet sich hauptsächlich im Präseparator und in geringem Maß auch im Impaktor wieder.

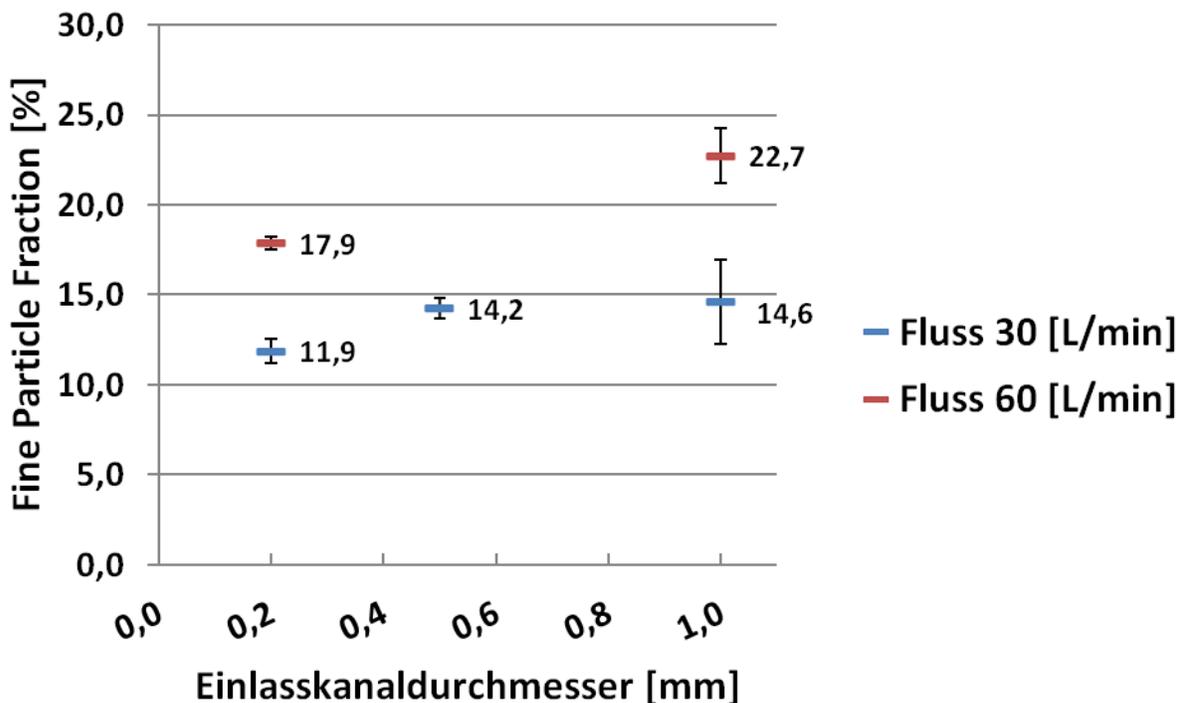


Diagramm 10 Vergleich der Fine Particle Fraction aus einer Ausbringung von 60 mg der 32,5 % Wirkstoff A Formulierung unter Variation von Flussrate und Einlasskanaldurchmesser.

Bei einem Einlasskanaldurchmesser von 1,0 mm wird bei gleicher Flussrate immer eine höhere Fine Particle Fraction erreicht als bei 0,2 mm.

Diagramm 10 zeigt die Fine Particle Fraction [%] der abgegebenen Dosis erneut in Abhängigkeit von Einlasskanaldurchmesser und Flussrate. Bei 1 mm Einlasskanaldurchmesser ist die Variabilität höher als bei den niedrigeren Durchmessern von 0,2 und 0,5 mm. Jedoch wird hier bei 60 [L/min] ein signifikant höherer inhalierbarer Feinanteil erreicht (t-Test $p = 0,008$) und auch bei geringeren Flussraten ein höherer Einzelwert gemessen.

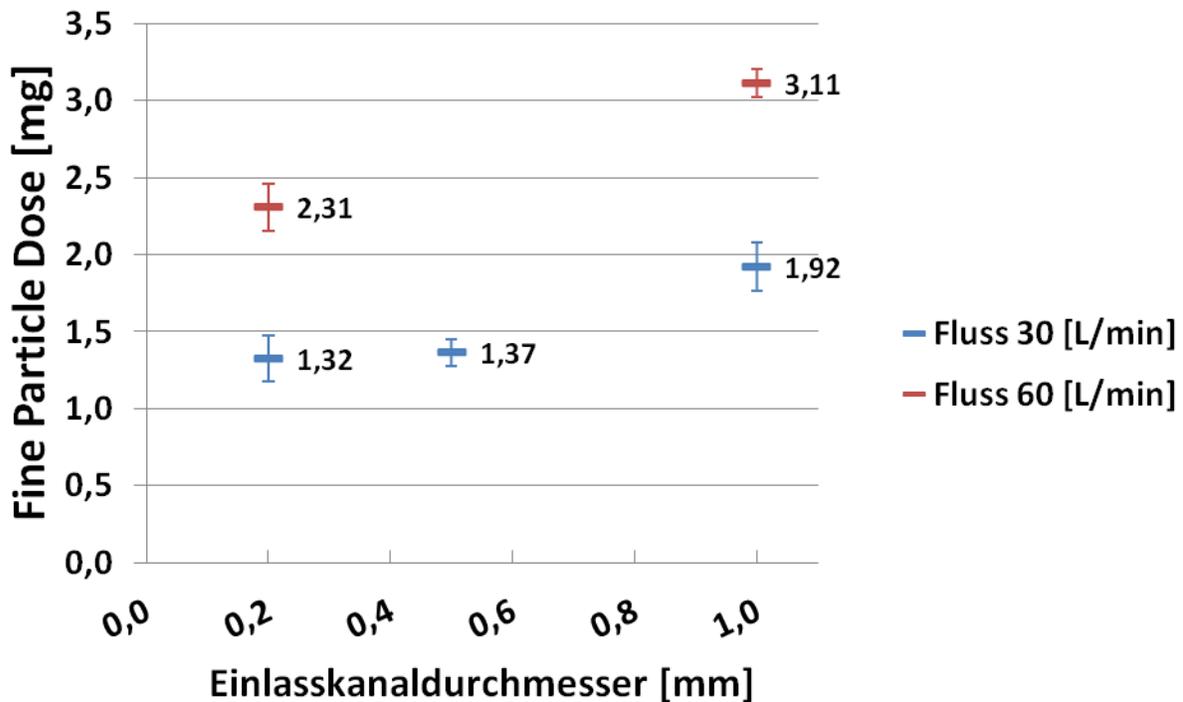


Diagramm 11 Vergleich der Fine Particle Dose einer Ausbringung von 60 mg der 32,5 % Wirkstoff A Formulierung (19,5 mg Wirkstoff A) in Impaktorexperimenten unter Variation von Flussrate und Einlasskanaldurchmesser.

Korrespondierend zur Fine Particle Fraction zeigt sich, dass auch die Fine Particle Dose bei 1 mm Einlasskanaldurchmesser stets höher ist als bei 0,2 mm, wenn die gleiche Flussrate angelegt ist.

In Diagramm 11 dargestellt ist die Fine Particle Dose, die bei unterschiedlichen Flussraten in Abhängigkeit der verschiedenen Einlassdurchmesser erzielt wird. Es wird deutlich, dass die FPD bei Einlasskanaldurchmessern von 1,0 mm bei gleicher Flussrate stets höher ist als bei 0,2 mm. Die FPD bei 0,5 mm Einlasskanaldurchmesser befindet sich auf dem gleichen Niveau wie 0,2 mm. Die durchschnittliche Flussratenabhängigkeit befindet sich mit 61,78 % für 1 mm Einlasskanaldurchmesser und 57,37 % bei 0,2 mm in einem vergleichbaren Bereich und außerhalb des Zielbereichs von über 70 %.

Ergebnisse der Laserbeugungsmessung

Die vorher am NGI durchgeführten Experimente werden mit der Apparatur zur Laserbeugungsmessung wiederholt. Da hier das Aerosol nach Verlassen des Mundstücks vermessen wird und nicht wie am Impaktor erst den rechten Winkel des Sample Induction Ports passieren muss, kann so untersucht werden, ob die Dispergierung der Pulverformulierung durch den Inhalator von der Flussrate beeinflusst wird.

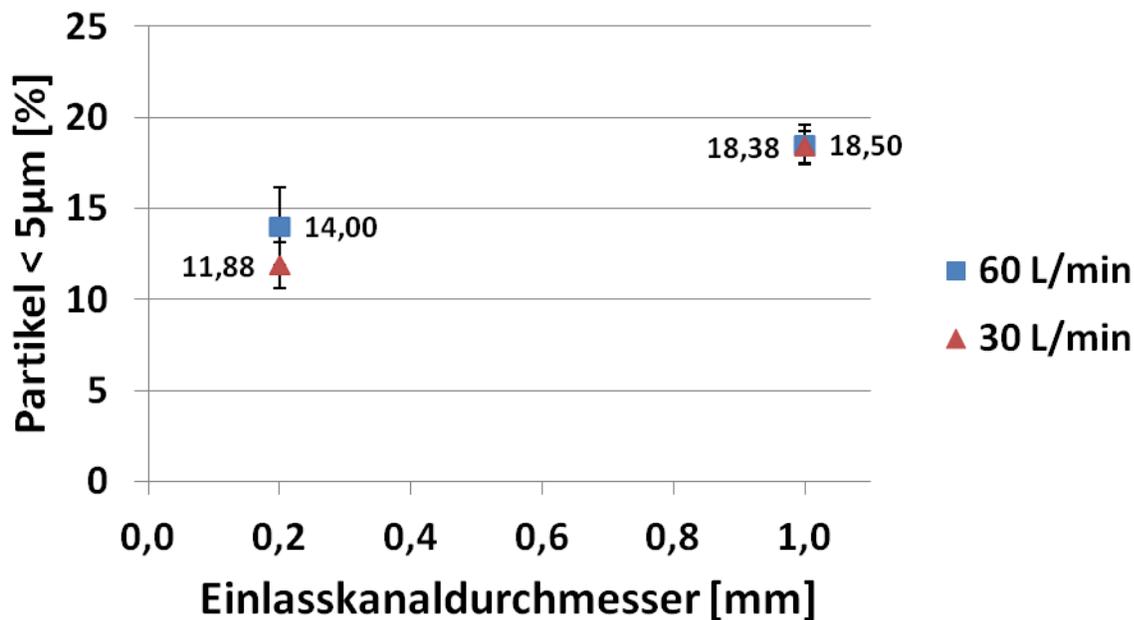


Diagramm 12 Flussratenabhängigkeit der Partikel < 5 µm [%] vermessen mit feiner D50 = 5 µm Laktose unter Variation von Flussrate und Einlasskanaldurchmesser

In der Laserbeugung kann kein Unterschied im Anteil der Partikel < 5 µm bezüglich der Flussraten festgestellt werden.

Die Ergebnisse, die in Diagramm 12 dargestellt sind, zeigen sowohl bei einem 1,0 mm Einlasskanaldurchmesser keinen signifikanten Unterschied (t-Test $p = 0,45$) als auch bei 0,2 mm (t-Test $p = 0,17$). Weiterhin ist der Anteil der Partikel < 5 µm bei einer Flussrate von 60 L/min bei einem Einlasskanaldurchmesser von 1,0 mm höher im Vergleich zu 0,2 mm, wenn auch nicht mehr signifikant (t-Test $p = 0,058$). Bei einer Flussrate von 30 L/min ist der Anteil allerdings signifikant höher (t-Test $p = 0,013$).

5.1.2. Flüssiges Treibgas und Verdampftes Treibgas

Ergebnisse der Hochgeschwindigkeitskameraaufnahmen

Die Pulverkavitäten sind aus transparentem Material hergestellt, wodurch es möglich ist mit Hilfe einer Hochgeschwindigkeitskamera die Vorgänge bei einer Auslösung in der Pulverkammer festzuhalten. Die Bildausschnitte entstammen aus Videos, in denen mit 60 mg feiner Laktose ($D_{50} = 5 \mu\text{m}$), einer 3 mm tiefen runden Pulverkavität, 50 μl Treibgas und einem 1 mm Einlass- sowie 1 mm Düsenkanaldurchmesser gearbeitet wird.



Bild 98: 0 ms Anwendung mit flüssigem Treibgas



Bild 99: 36 ms Anwendung mit flüssigem Treibgas



Bild 100: 100 ms Anwendung mit flüssigem Treibgas



Bild 101: 200 ms Anwendung mit flüssigem Treibgas

Mit der Hochgeschwindigkeitskamera können Flüssigkeitsschlieren und grobe Agglomerate innerhalb der Pulverkavität beobachtet werden, sobald flüssiges Treibgas eingeleitet wird.

Bild 98 zeigt die gefüllte Pulverkavität noch im Ruhezustand, kurz vor dem Zeitpunkt der Auslösung. Nach Freisetzen des Treibgases, setzt sich das Pulver in Bewegung und es bilden sich deutlich sichtbare Schlieren aus flüssigem Treibgas und Pulver an der Wand der Kavität, wie in Bild 99 zu sehen ist. Bild 100 und Bild 101 zeigen den Wirbelstrom und größere Pulveragglomerate sind erkennbar.



Bild 102 0 ms Anwendung mit Verdampfer

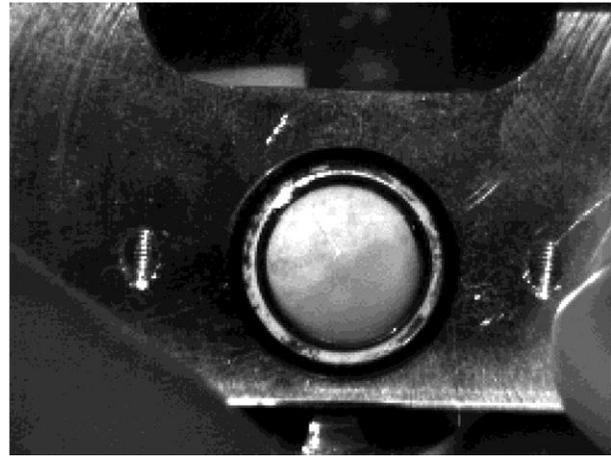


Bild 103 36 ms Anwendung mit Verdampfer

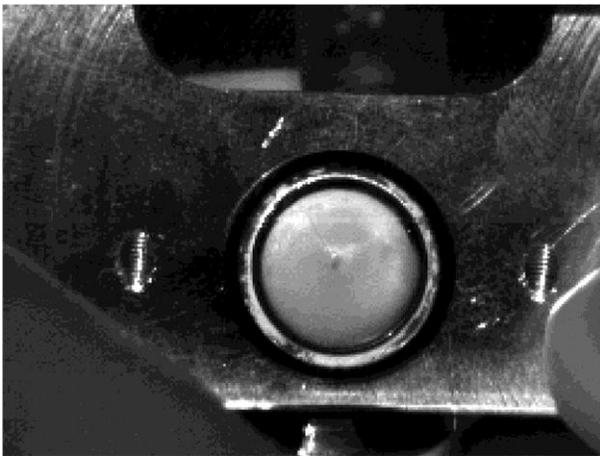


Bild 104 100 ms Anwendung mit Verdampfer

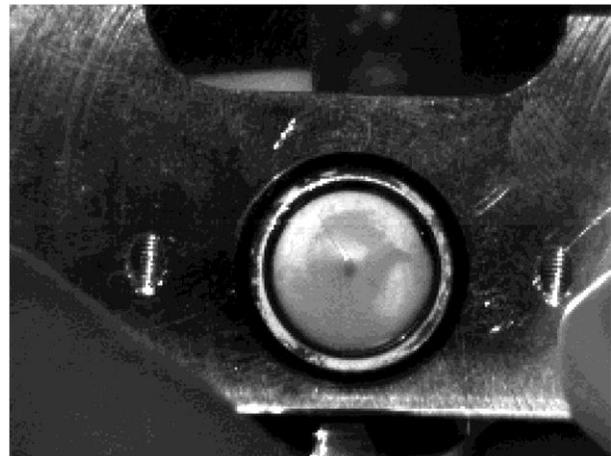


Bild 105 150 ms Anwendung mit Verdampfer

Unter Einsatz des Verdampfers können keine größeren Agglomerate mehr erkannt werden, sondern nur noch feiner Staub.

Zum Vergleich der Anwendung mit flüssigem Treibgas wird in Bild 102 bis Bild 105 der Effekt des Verdampfers gezeigt. Im Unterschied ist hier während der gesamten Dauer kein einziges Agglomerat erkennbar. Vielmehr entsteht ein dichtes Pulveraerosol, welches sich nach und nach auflöst.

Next Generation Impaktor Ergebnisse

Um den Effekt des Verdampfers auf die Dispergierung des Inhalators zu messen, wird die selbe Inhalatorkonfiguration mit 60 mg der Formulierung A gefüllt und bei 30 L/min am NGI 2-mal ausgebracht. Im Anschluss erfolgt ein Vergleich mit der entsprechenden Ausbringung unter Verwendung von flüssigem Treibgas.

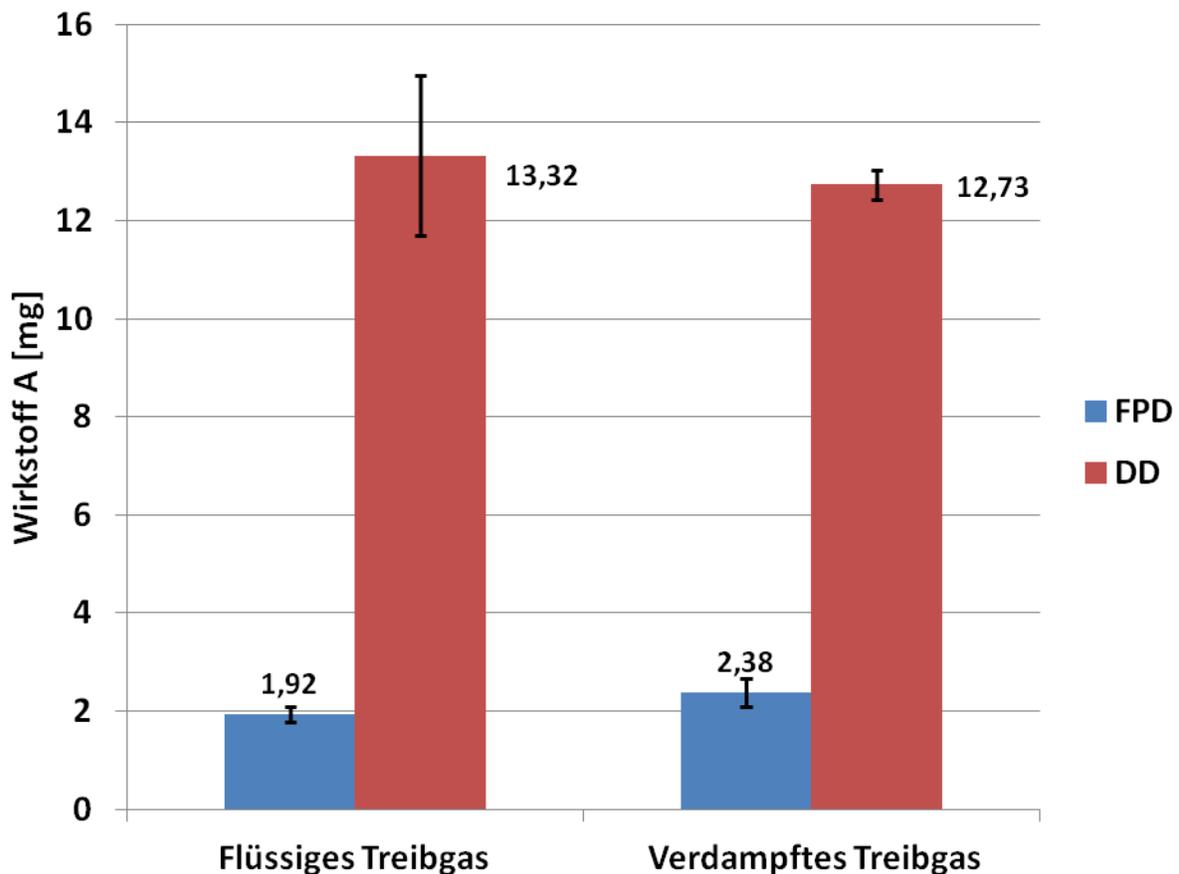


Diagramm 13 FPD [mg] und DD [mg] im Vergleich aus einer Ausbringung von 60 mg Formulierung A (19,5 mg Wirkstoff A) unter Verwendung von flüssigem und verdampften Treibgas.

Mit verdampftem Treibgas erzielt man eine höhere Fine Particle Dose (FPD) als mit flüssigem Treibgas, bei gleich hoher Delivered Dose (DD).

In Diagramm 13 zu sehen ist, dass man mit verdampftem Treibgas eine höhere Fine Particle Dose (FPD) erzielt als mit flüssigem Treibgas. Der Unterschied ist im t-Test mit $p = 0,049$ gerade noch signifikant. Die Delivered Dose DD unterscheiden sich im Mittel nicht voneinander. Die Standardabweichung ist bei verdampften Treibgas mit $\pm 1,5$ mg deutlich kleiner als bei flüssigem Treibgas mit $\pm 4,4$ mg.

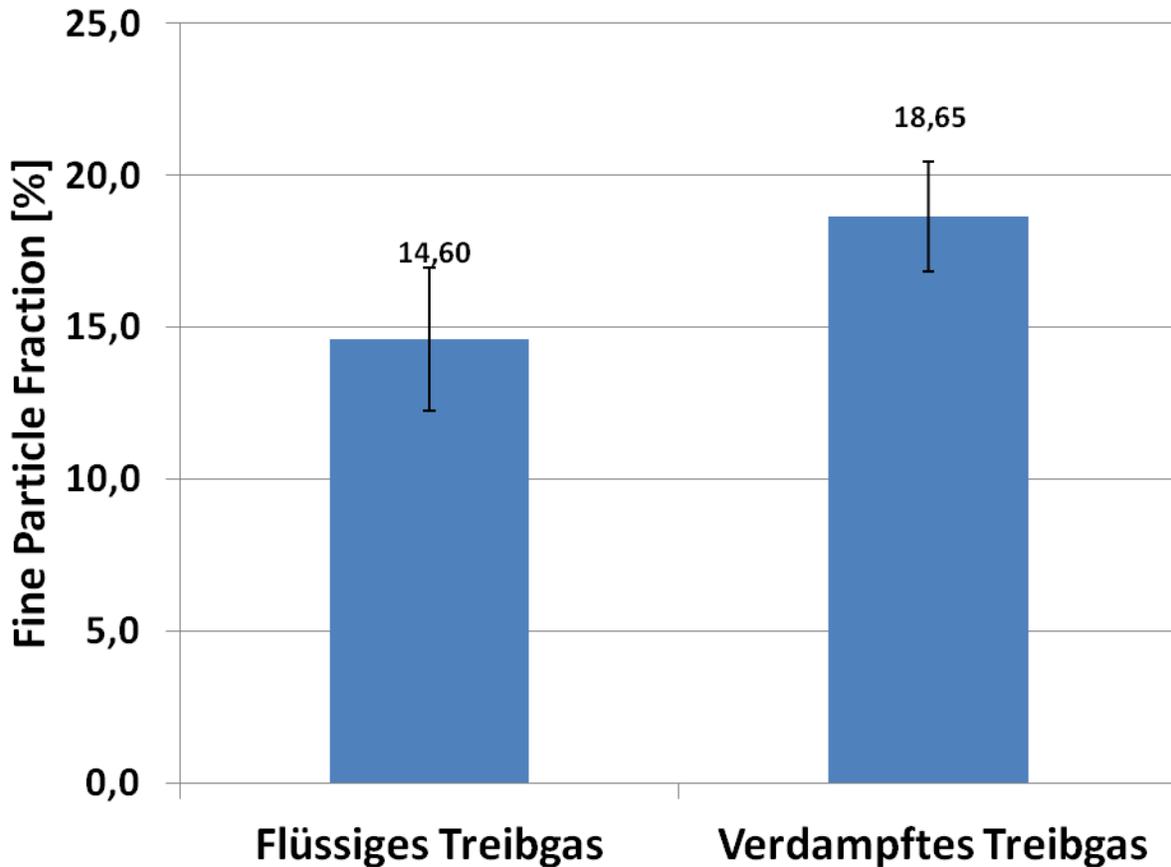


Diagramm 14 FPF [%] im Vergleich aus einer Ausbringung von 60 mg Formulierung A unter Verwendung von flüssigem und verdampften Treibgas.

Mit verdampftem Treibgas lässt sich im Mittel eine bessere Fine Particle Fraction bzw. Dispergierung als mit flüssigem Treibgas erreichen.

Diagramm 14 zeigt die zugehörige Fine Particle Fraction [%] der 2 unterschiedlichen Varianten. Mit verdampften Treibgas lässt sich eine bessere Dispergierung erreichen, jedoch mit einem nicht mehr signifikanten Unterschied auf einem Niveau von 95% (t-Test $p = 0,068$).

5.1.3. Optimierung der Düsenkanallänge und Parameter zur Pulverkavität

Hier wird die Dimension der Düsenkanallänge als weitere Einfluss ausübender Parameter auf den Anteil der Partikel $<5\mu\text{m}$ untersucht. Weiterhin wird bestimmt welche eingewogene Pulvermenge und welche Größe der Pulverkavität zu idealen Ergebnissen führen. Zusätzlich wird auch die verwendete Treibgasmenge variiert und die resultierenden Effekte in Laserbeugungsmessungen bestimmt. Hierzu wird ein DOE-Versuchsplan erstellt, mit vollfaktorieller Variation der Faktoren Füllungsgrad der Pulverkavität, Tiefe der Pulverkavität und Düseneintauchtiefe 3m bzw. die Länge des Düsenkanals 3l. Dieser Versuchsplan besteht aus 9 verschiedenen Messpunkten, die je 3 x mit 50 μl und je 3 x mit 100 μl Treibgas in 54 Messungen randomisiert durchgeführt werden. Es wird eine runde Pulverkavität mit feiner Laktose ($D_{50} = 5\mu\text{m}$) und der Verdampfer verwendet. Die angelegte Flussrate beträgt 30 L/min.

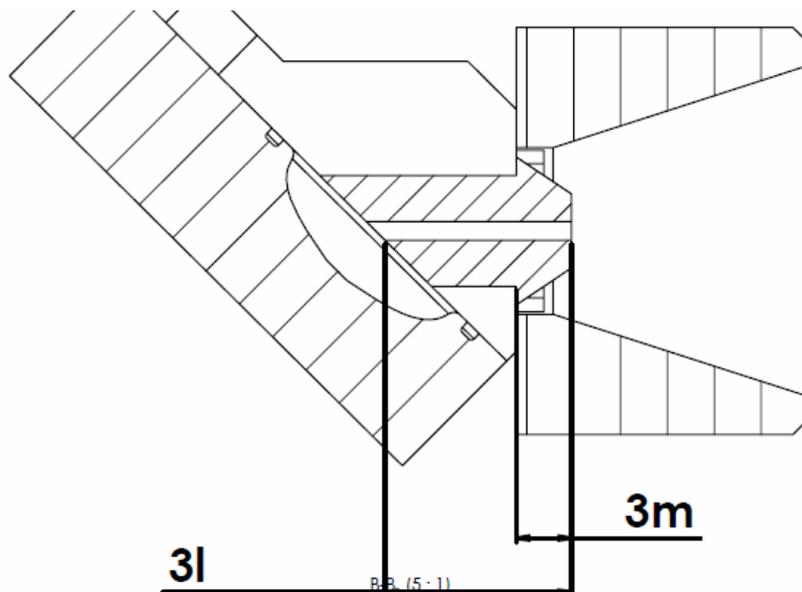


Bild 106 Vereinfachte Schnittansicht der Vortex Anordnung mit der in den Experimenten variierten Düsen-Eintauchtiefe 3m in das Mundstück und der Düsenkanallänge 3l

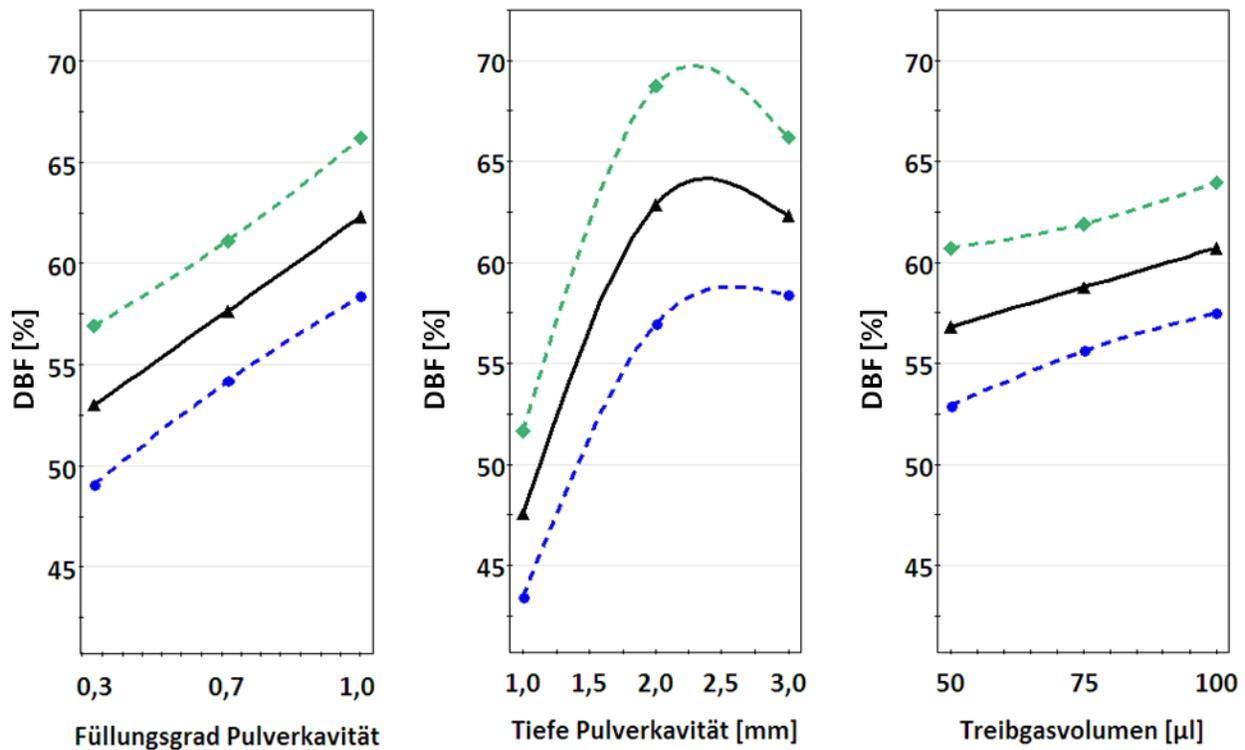


Diagramm 15 DBF [%] in Abhängigkeit von Füllungsgrad der Pulverkavität, Tiefe Pulverkavität [mm] und Treibgasvolumen als Prediction Plot.

Je höher der Füllungsgrad und die Tiefe der Pulverkavität desto besser ist die DBF bzw. Entleerung. Auch mit einem größeren Volumen Treibgas erzielt man eine bessere Delivered Blend Fraction.

Diagramm 15 zeigt die wichtigsten Einflussgrößen auf die Entleerung der Pulverkavität (Delivered Blend Fraction [%]). Eine höherer Füllgrad der Kavität sorgt für eine relativ bessere Entleerung, die absoluten Zahlen der Delivered Dose [mg] steigen im gleichen Verhältnis an. Ab einer Tiefe von 2 mm verbessert sich die DBF [%] der Pulverkavität nicht mehr signifikant, die Delivered Dose erhöht sich allerdings naturgemäß von ca. 30 mg auf über 35 mg. Das Treibgasvolumen übt einen signifikanten Einfluss in Abhängigkeit von Füllungsgrad und die Tiefe der Pulverkavität auf die Delivered Blend Fraction aus. Die Düsenkanallänge wirkt sich erwartungsgemäß nicht auf die Entleerung aus. Die Korrelation der Daten mit den Modellen ist mit Werten für $Q^2 = 0,507$ und $R^2 = 0,607$ ausreichend gut.

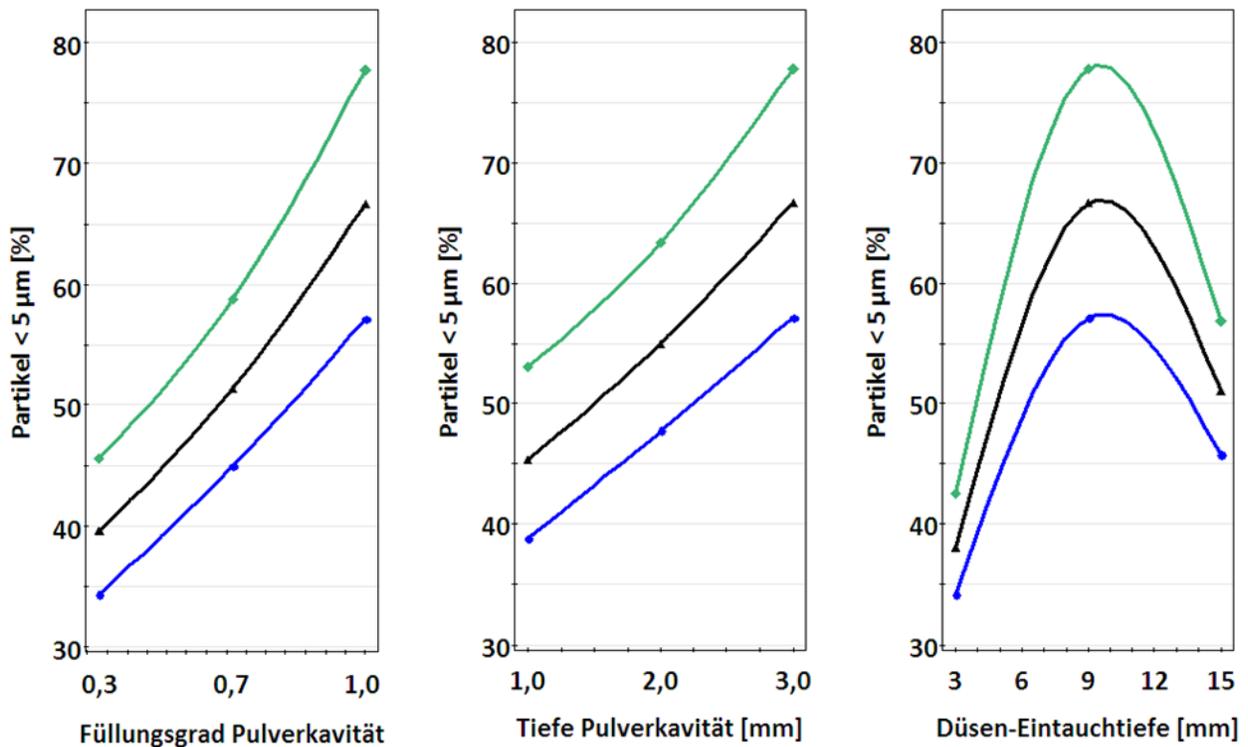


Diagramm 16 Partikel < 5 μm [%] in Abhängigkeit von Füllungsgrad der Pulverkavität, Tiefe Pulverkavität [mm] und Düsen-Eintauchtiefe [mm] als Prediction Plot.

Je höher der Füllungsgrad und die Tiefe der Pulverkavität desto höher ist der Anteil an Partikeln < 5 μm. Durch verlängern der Düsen-Eintauchtiefe und damit einer längeren Düse insgesamt erreicht der Anteil der Partikel < 5 μm ein Optimum bei 9 mm.

In Diagramm 16 sind die wichtigsten Trends aufgeführt, die den Anteil der Partikel < 5 μm beeinflussen. Je höher der Füllungsgrad der Pulverkavität und je tiefer diese ist, desto besser ist die Dispergierung. Die Dispergierung wird ebenfalls durch eine Verlängerung des Düsenkanals verbessert, erreicht ein Optimum bei einer Düsen-Eintauchtiefe in das Mundstück von 9 mm, bzw. einer Gesamtkanallänge von 16 mm. Das verwendete Volumen Treibgas zeigt keinen Effekt auf den Anteil der Partikel < 5 μm [%]. Das Modell korreliert mit Werten für $Q^2 = 0,756$ und $R^2 = 0,822$ sehr gut zu den Messdaten.

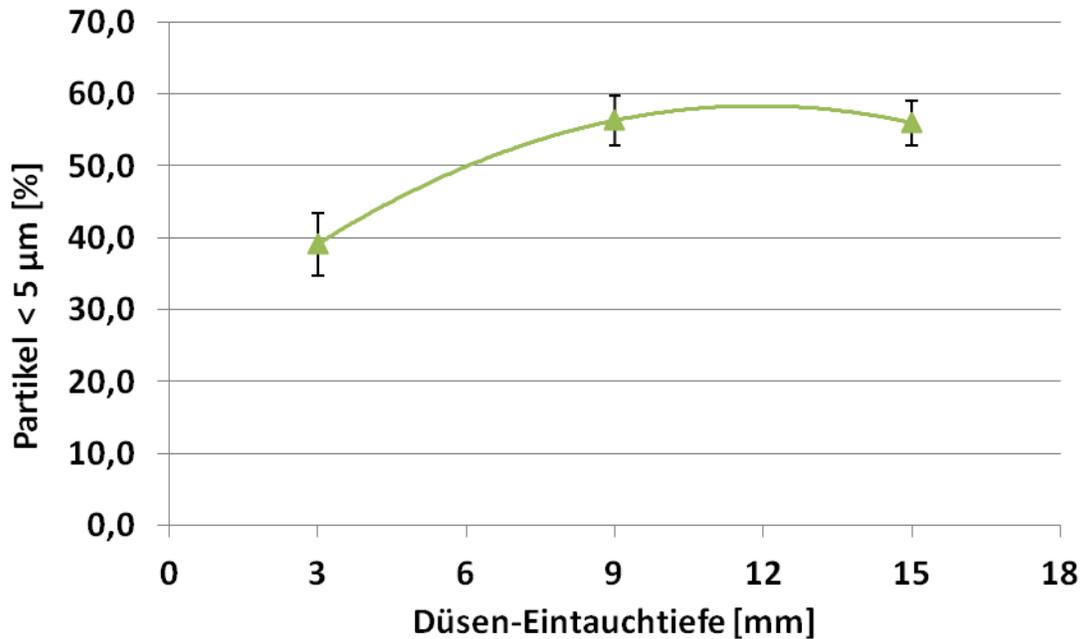


Diagramm 17 Partikel < 5 µm [%] in Abhängigkeit von der Düsen-Eintauchtiefe [mm] bei vollem Füllungsgrad der 2 mm tiefen und runden Pulverkavität.

Die 2 längeren Düsen mit einer Düsen-Eintauchtiefe von 9 und 15 mm zeigen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Anteils der Partikel < 5 µm.

Anschließend werden die 3 mm und die 15 mm lange Düse mit einer 2 mm tiefen Pulverkavität zusätzlich 3-mal untersucht. Diagramm 17 zeigt die zugehörigen Ergebnisse und es zeigt sich, dass die 2 längeren Düsen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Anteils der Partikel < 5 µm aufweisen (t-Test $p > 0,05$).

Im Folgenden werden die Düsen isoliert vermessen und das Mundstück abmontiert. So wird das Aerosol direkt nach Verlassen der Düse, ohne ein Mundstück zu passieren, per Laserbeugung vermessen. Es werden alle drei Düsen (3/10 mm; 9/16 mm 15/21 mm) je 3-mal untersucht. Erneut wird der 2 mm tiefe runde Blister mit maximalen Füllungsgrad verwendet.

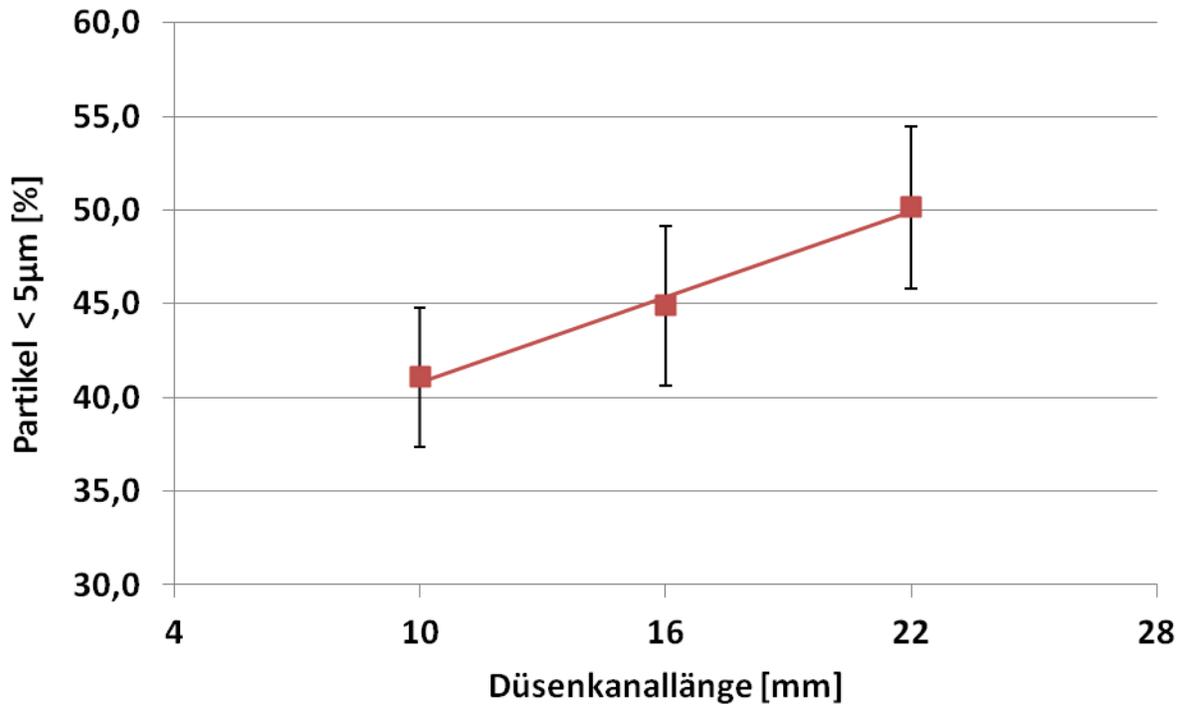


Diagramm 18 Partikel < 5 μm [%] in Abhängigkeit von der Düsenkanallänge [mm] ohne ein angebrachtes Mundstück.

Ohne Mundstück steigt mit der Düsenkanallänge der Anteil der Partikel < 5 μm linear an.

Die in Diagramm 18 aufgeführten Ergebnisse zeigen über diesen Messbereich einen linearen Trend, dass mit steigender Düsenkanallänge ein höherer Anteil an Partikel < 5 μm erzeugt wird. Zwischen einer Düsenkanallänge von 22 mm und 10 mm, also einer Düsen-Eintauchtiefe von 15 mm und 3 mm, ergibt sich mit dem Student t-Test auf dem 95%-Niveau ein signifikanter Unterscheid von $p = 0,015$.

5.1.4. Lineare Anordnung

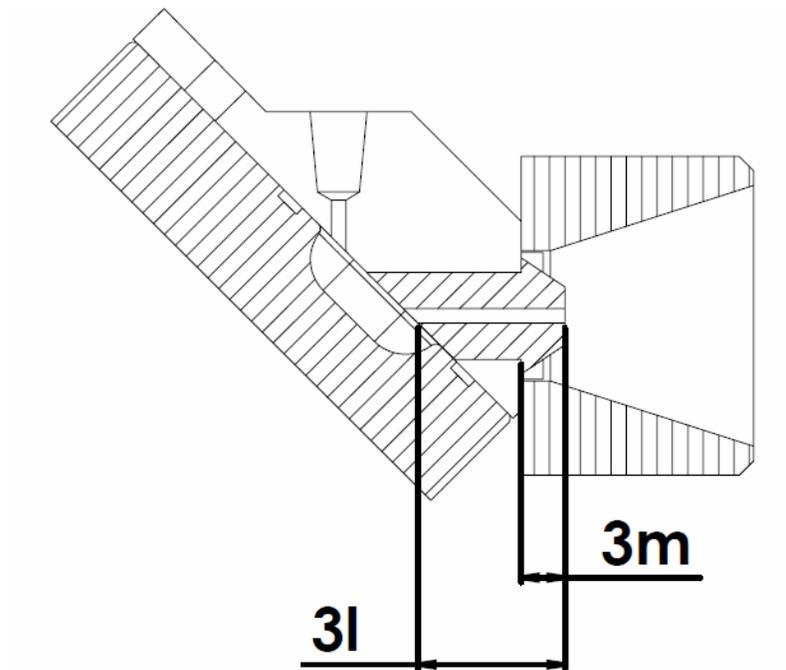


Bild 107 Vereinfachte Schnittansicht lineare Anordnung mit der variierten Düsen-Eintauchtiefe 3m in das Mundstück und der Düsenkanallänge 3l

In dieser Versuchsreihe wird die lineare Anordnung erstmals evaluiert und mit der Vortexanordnung auf Unterschiede in den Dosierungseigenschaften verglichen.

Dazu wird ein DOE-Versuchsplan aufgestellt, unter Variation der Faktoren Düsen-Eintauchtiefe in das Mundstück [mm] und Tiefe der Pulverkavität [mm]. Die 5 daraus resultierenden Messpunkte werden je 3 x wiederholt und für die ovale Pulverkavität bestimmt. Die so ermittelten Daten werden im Anschluss mit den passenden, vorhergehenden Versuchen zur runden Pulverkavität verglichen. Der Füllungsgrad der Kavitäten mit feiner Laktose ($D_{50} = 5 \mu\text{m}$) ist bei 1,0 und es wird $50 \mu\text{l}$ Treibgas durch den Verdampfer verwendet.

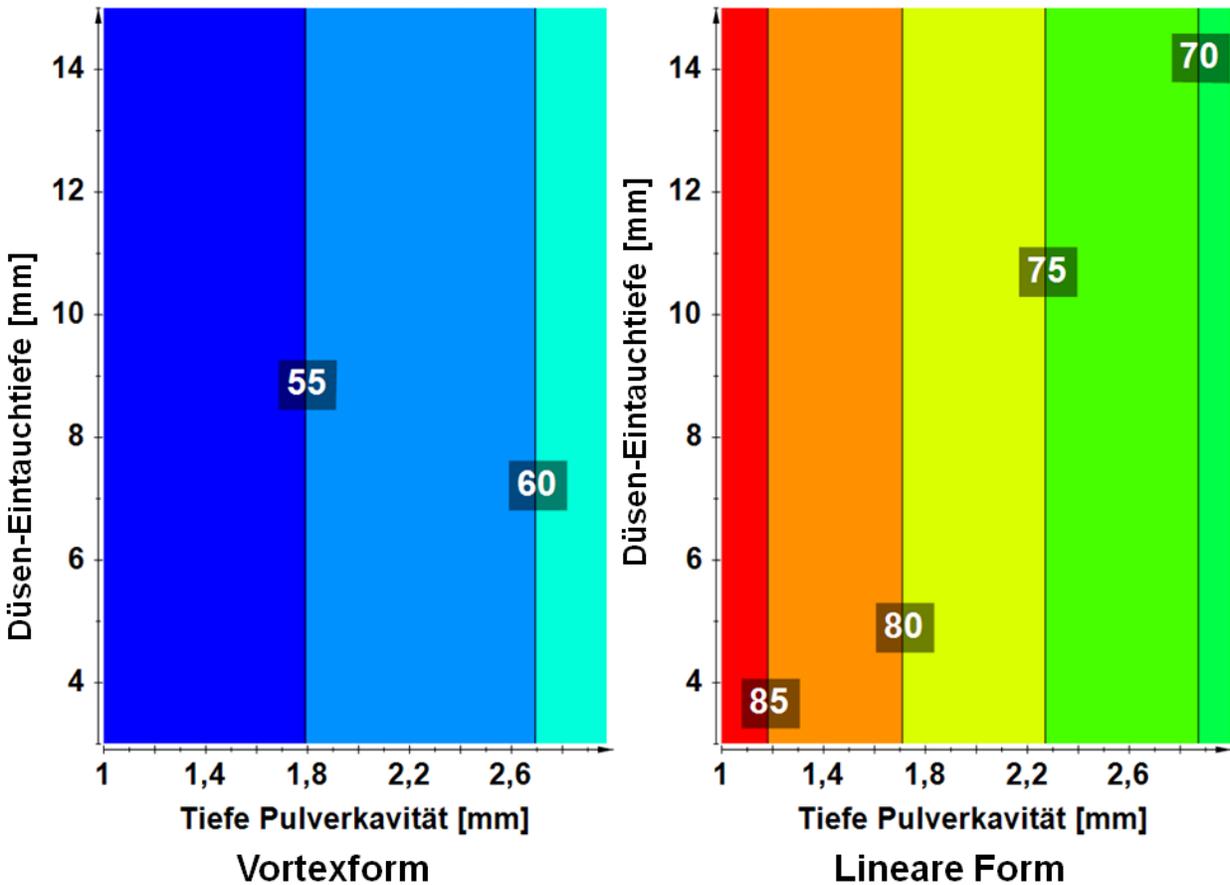


Diagramm 19 DBF [%] in Abhängigkeit von Düsen-Eintauchtiefe [mm], Tiefe Pulverkavität [mm] und Vortex- oder Lineare Form als 4D Contour Plot

Die lineare Form erzielt generell eine bessere DBF oder Entleerung als die Vortexform. Darüber hinaus zeigt sich, dass je tiefer die Kavität der linearen Form wird, desto besser wird auch die Delivered Blend Fraction im Gegensatz zur Vortexform.

Diagramm 19 zeigt unter anderem, dass sich die lineare Form besser entleert als die Vortexform, bzw. eine bessere DBF erzielt. Darüberhinaus verhält sich die Tiefe der Pulverkavität in einer ovalen Pulverkavität entgegengesetzt zu der runden Form. Je kleiner die Kavität und je weniger Pulver damit eingewogen ist, desto besser ist die Entleerung in der ovalen Pulverkavität. In der runden Kavität verhält es sich in diesem Messbereich gegenteilig. Die Düsen-Eintauchtiefe übt keinerlei Einfluss auf die DBF aus. Die Koeffizienten $Q^2 = 0,783$ und $R^2 = 0,821$ stehen für eine gute Korrelation zwischen Modell und Messwerten.

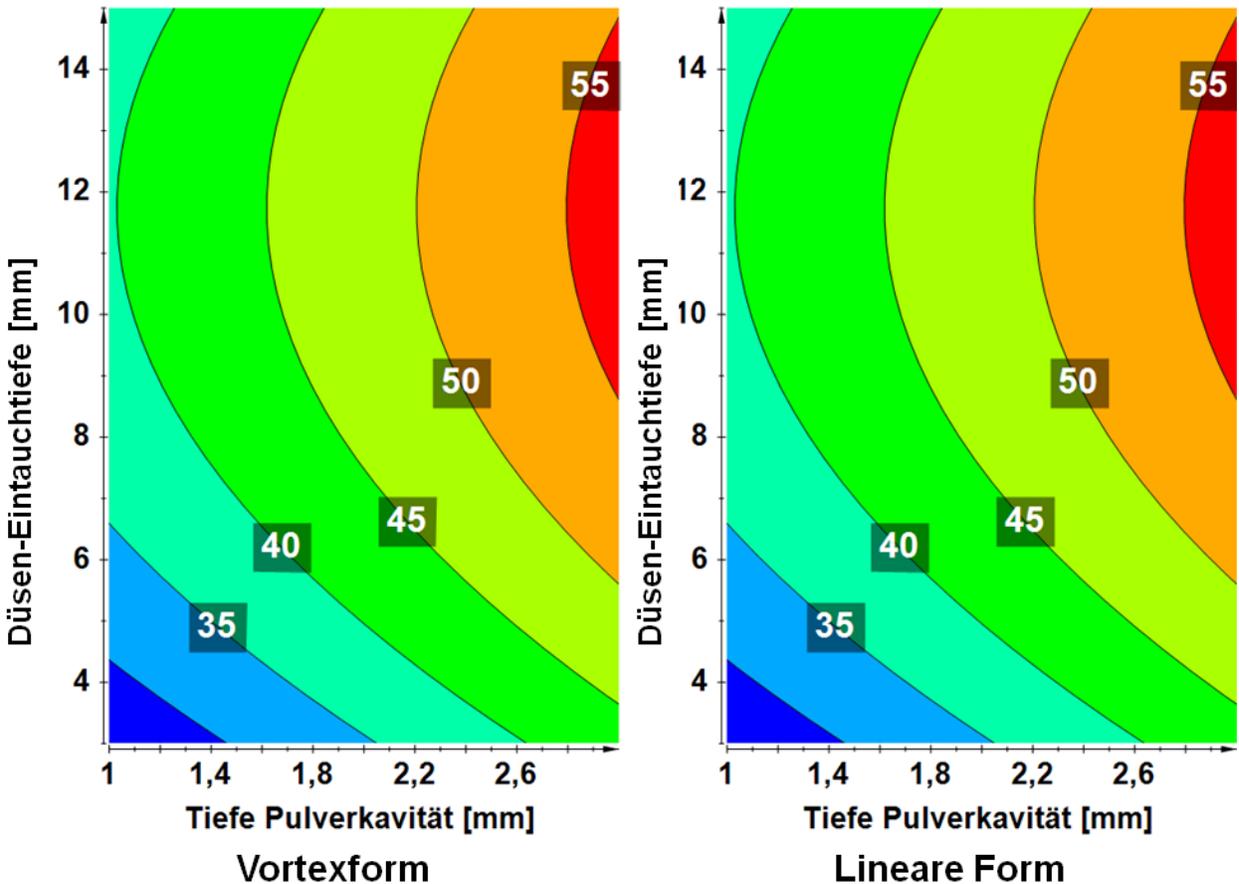


Diagramm 20 Partikel <5 µm [%] in Abhängigkeit von Düsen-Eintauchtiefe [mm], Tiefe Pulverkavität [mm] und Vortex- oder Lineare Form als 4D Contour Plot

Bezüglich des Anteils der Partikel < 5 µm ergibt sich kein messbarer Unterschied zwischen der Vortexform und der linearen Form.

Der Anteil der Partikel < 5 µm wird in Diagramm 20 dargestellt. Die Einflussgröße der Düsenkanallänge bzw. Düsen-Eintauchtiefe übt erneut einen Effekt auf die Dispergierung aus. Ebenso hat die Tiefe der Pulverkavität einen Effekt. Allerdings gibt es keinen Unterschied zwischen der Vortex- und der linearen Form. Die Korrelation des Modells mit den Messwerten war mit $Q^2 = 0,589$ und $R^2 = 0,669$ ausreichend gut.

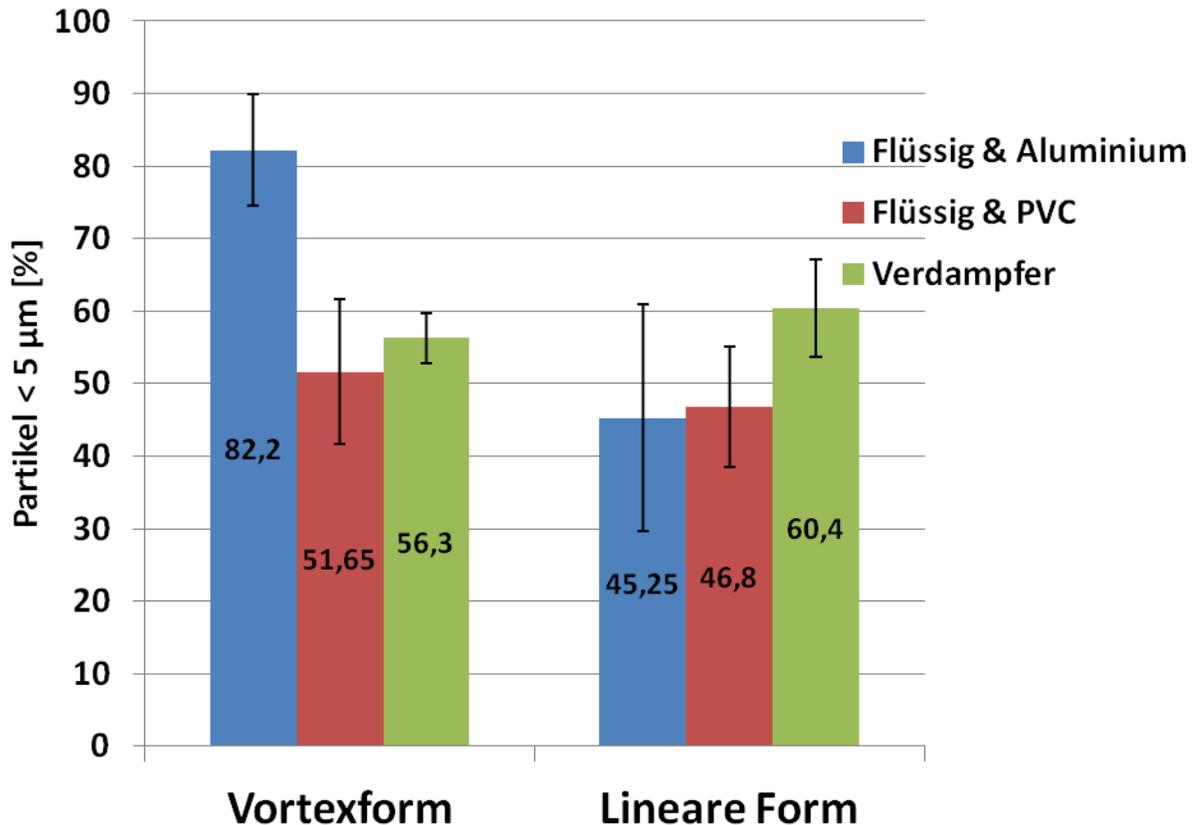


Diagramm 21 Partikel < 5 µm [%] in Abhängigkeit von flüssiger Anwendung mit Aluminium oder PVC Anschlussplatte oder Verdampfer und Vortex- oder Lineare Form.

Die niedrigsten Anteile an Partikeln < 5 µm werden mit flüssigem Treibgas und der linearen Form erzielt. Die höchsten Grad der Dispergierung erreicht man mit flüssigem Treibgas und einem Aluminiumgehäuse in einer Vortexform.

In der Zusammenfassung mehrerer Laserbeugungsexperimente, die allesamt mit einer 16 mm langen Düse, einer 3 mm tiefen und mit Laktose (D50 = 5 µm) vollgefüllten Pulverkavität durchgeführt sind, werden noch einmal die Vortex- und die lineare Form miteinander verglichen. Zusätzlich wird auch die Anwendung mit flüssigem Treibgas und einer Anschlussplatte entweder aus Aluminium (N=2) oder PVC (N=3) oder die Anwendung mit Verdampfer (N=3) variiert. Der auffälligste Unterschied in Diagramm 21 sind die sehr hohen Anteile an Partikeln < 5 µm für die Anwendung mit flüssigem Treibgas und Aluminium im Vergleich zu den anderen Konfigurationen. Der Unterschied zum nächst besseren Ergebnis der linearen Anordnung mit Verdampfer ist signifikant auf einem Niveau von 95 % (t-Test p = 0,021). Ansonsten sind keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Allgemein werden jedoch die

schlechtesten Werte mit flüssigem Treibgas und linearer Form gemessen und die Verwendung eines Verdampfers in der linearen Form erzielt die zweithöchsten Werte.

5.1.5. O-Ring-Verschluss

Für die Ermittlung des Einflusses eines durch das Test-Rig strömenden Luftflusses, wird eine 3 mm tiefe, ovale Pulverkavität mit der feinen Laktose gefüllt ($D_{50} = 5 \mu\text{m}$), welches mit $50 \mu\text{l}$ verdampften Treibgas durch eine 9/16 mm und eine 15/22 mm Düse zerstäubt. Das Aerosol wird per Laserbeugung bei 30 L/min 3-mal mit und ohne O-Ring Verschluss der Treibgaskartusche vermessen.

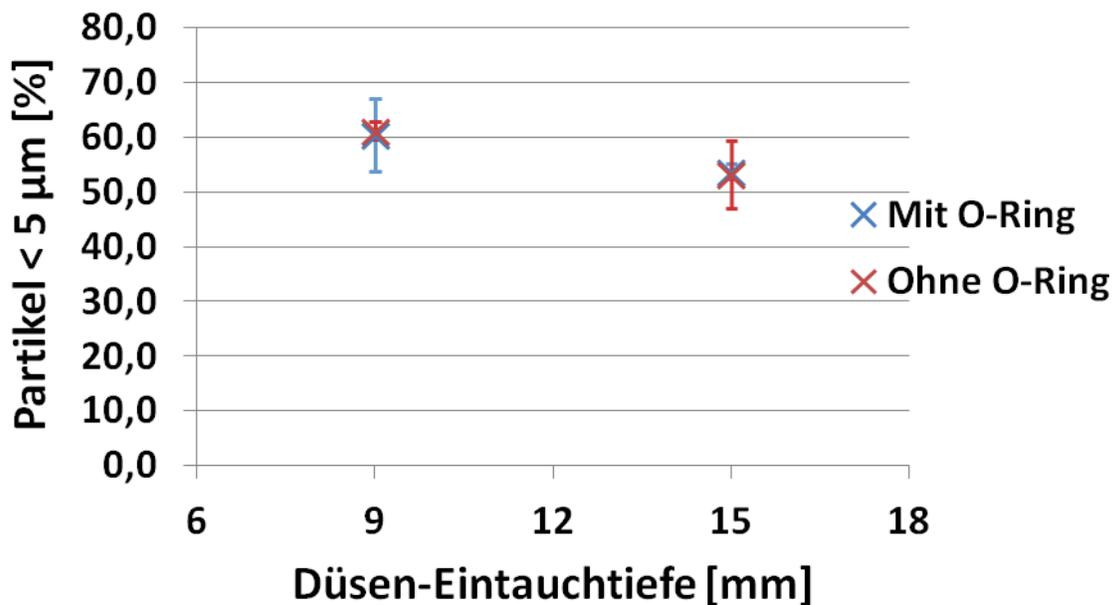


Diagramm 22 Partikel < 5 μm [%] in Abhängigkeit verschiedener Düsen-Eintauchtiefen und mit sowie ohne O-Ring-Verschluss des Kartuschenventilstamms

Durch den Verschluss des Ventilstamms mit O-Ring werden keine Unterschiede mittels Laserbeugung festgestellt.

Die in Diagramm 22 abgebildeten Ergebnisse zeigen keine Änderung im Anteil der Partikel < 5 μm durch einen O-Ring-Verschluss des Ventilstamms. Auch ergeben sich erneut keine signifikanten Änderungen zwischen den verschiedenen Düsen.

Verwendet man die Apparatur zur zeitgesteuerten Auslösung am Next Generation Impaktor, ist es möglich den Effekt der durch den Ventilstamm einströmenden Luft zu quantifizieren. Hierzu wird ein Inhalator mit einer 15/22 mm Düse und einem 32 mm langen Mundstück mit 20° Conus bestückt.¹ Die 3 mm tiefe und runde Pulverkavität wird mit 60 mg Formulierung A gefüllt und bei einer Flussrate von 30 bzw. 60 L/min je 2-mal zu verschiedenen Zeitpunkten mit verdampften Treibgas ausgebracht. Die Kartusche wurde automatisch zeitgleich zur Öffnung des Luftströmungskanals, also dem Zeitpunkt 0 sec ausgelöst und zusätzliche noch 0,25 sec, 0,5 sec und 2 sec danach.

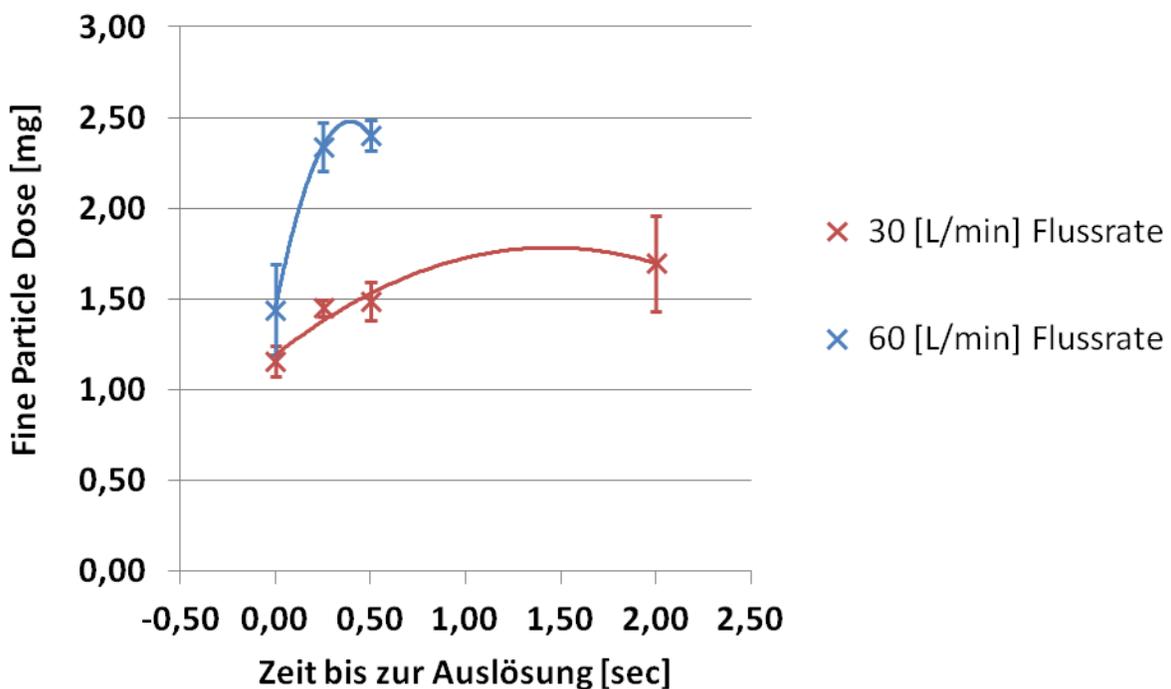


Diagramm 23 Fine Particle Dose [mg] aus NGI-Experimenten mit 60 mg Formulierung A (19,5 mg Wirkstoff A) unter Variation der Flussrate als Funktion des genauen Auslösezeitpunkts nach Öffnen des Luftströmungskanals.

Je länger der Luftstrom durch die Pulverkavität des Test-Rigs strömen kann, desto höhere Werte für die Fine Particle Dose werden erzielt.

Diagramm 23 zeigt den Einfluss der unterschiedlichen Auslösezeitpunkte auf die Ergebnisse zur Fine Particle Dose. Es ist ein klarer Trend erkennbar, dass eine höhere FPD erzeugt wird, je länger der Luftstrom sich durch die Pulverkavität bewegen kann. Die Flussratenabhängigkeit bei einem Auslösezeitpunkt von 0,5 Sekunden beträgt im Mittel 61,9 % und liegt damit außerhalb

¹ Dieser Versuch wurde erst nach den Versuchen 5.1.6 durchgeführt, daher wurde hier bereits ein weiterentwickeltes Mundstück verwendet.

des angestrebten Toleranzbereichs. Es kommt zu teils großen Abweichungen, wie z. B. bei 2,0 Sekunden mit einem Mittelwert von 1,70 mg und einer Abweichung von +/- 0,26 mg.

Das Experiment wird noch 2-mal bei 0,5 Sekunden und 30 L/min wiederholt. Diesmal wird der Ventilstamm mit einem O-Ring abgedichtet und die Ergebnisse werden in Diagramm 24 mit der Anwendung ohne O-Ring verglichen. Es fällt auf, dass bezgl. der FPD nur ein leichter, nicht signifikanter Unterschied besteht (t-Test $p=0,208$). Die Delivered Dose ist bei der Anwendung ohne O-Ring im Mittel größer, allerdings auch mit einer hohen Schwankung von +/- 1,17 mg einhergehend. Im Gegensatz dazu beträgt die Schwankung bei einer Anwendung mit O-Ring hier nur +/- 0,27 mg. Die DD unterscheidet sich allerdings nicht statistisch signifikant (t-Test $p=0,106$).

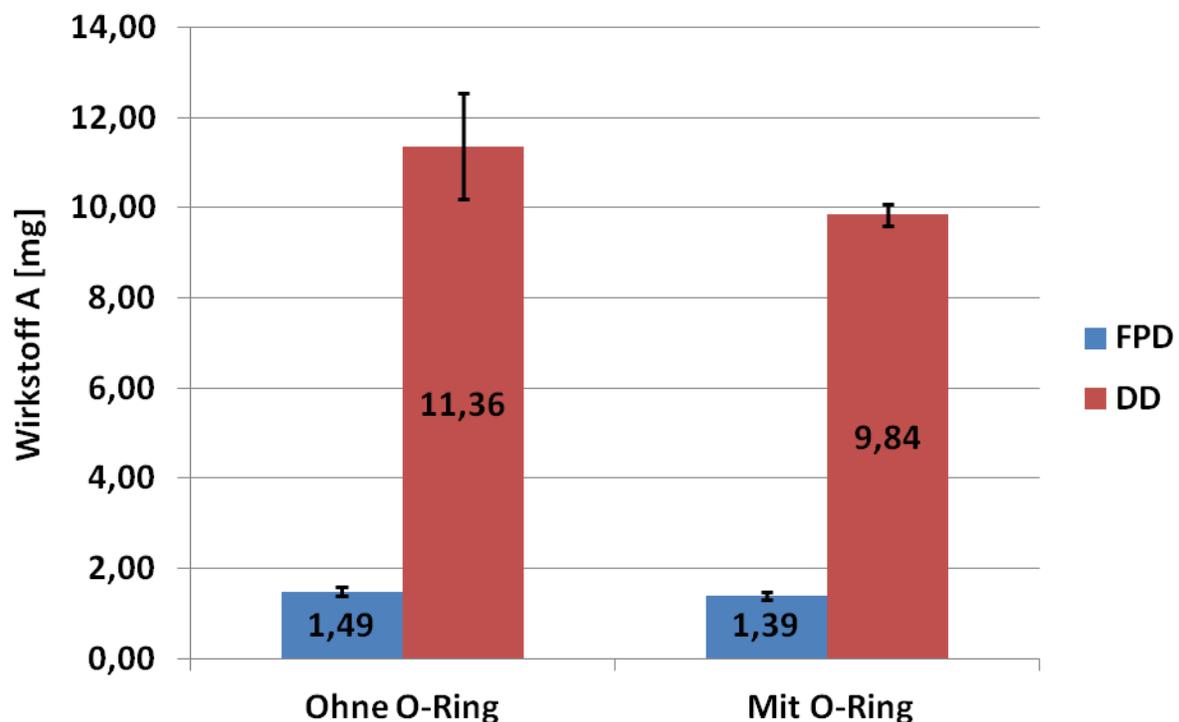


Diagramm 24 FPD [mg] und DD [mg] als Vergleich der Anwendung mit und ohne O-Ring-Verschluss des Ventilstamms aus NGI-Experimenten mit 60 mg Formulierung A (19,5 mg Wirkstoff A).

Durch den O-Ring erreicht man eine höhere Reproduzierbarkeit als ohne den O-Ring, bei eher niedrigeren Werten für FPD und DD.

5.1.6. Optimierung der Mundstückgeometrie

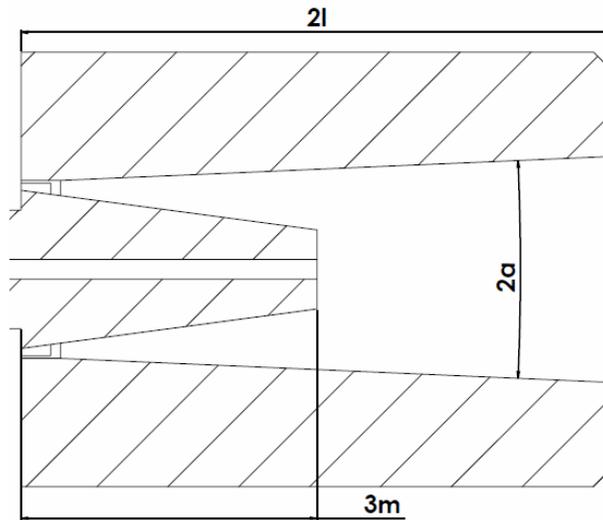


Bild 108 Schnittansicht der Mundstückgeometrie inklusive der Düse mit der variierten Düsen-Eintauchtiefe 3m und der Mundstücklänge 2l sowie dessen Austrittsconus 2a

Für diese Versuchsreihe werden neue Mundstücke, die einen kleineren Winkel-Austrittskonus 2a und eine größere Länge 2l besitzen, in einem DOE- Versuchsplan (vgl. Tabelle 2 und Bild 108) unter zusätzlicher Variation der Düsen-Eintauchtiefe 3m getestet. Jeder Messpunkt wird 2-mal mittels einer runden, mit 60 mg Formulierung A gefüllten Pulverkavität bei 30 L/min am NGI vermessen. Zur Dispergierung wird 50 µl aus einer mit einem O-Ring verschlossenen Treibgaskartusche und einem Verdampfer verwendet.

Tabelle 16 DOE-Messpunkte zur Mundstückoptimierung

Düsen-Eintauchtiefe 3m [mm]	Länge Mundstück 2l [mm]	Austrittsconus Mundstück 2a[°]
3	16	5
3	16	20
3	16	34
3	32	20
9	16	10
9	32	5
15	16	5
15	16	20
15	16	34
15	32	5
15	32	10
15	32	20

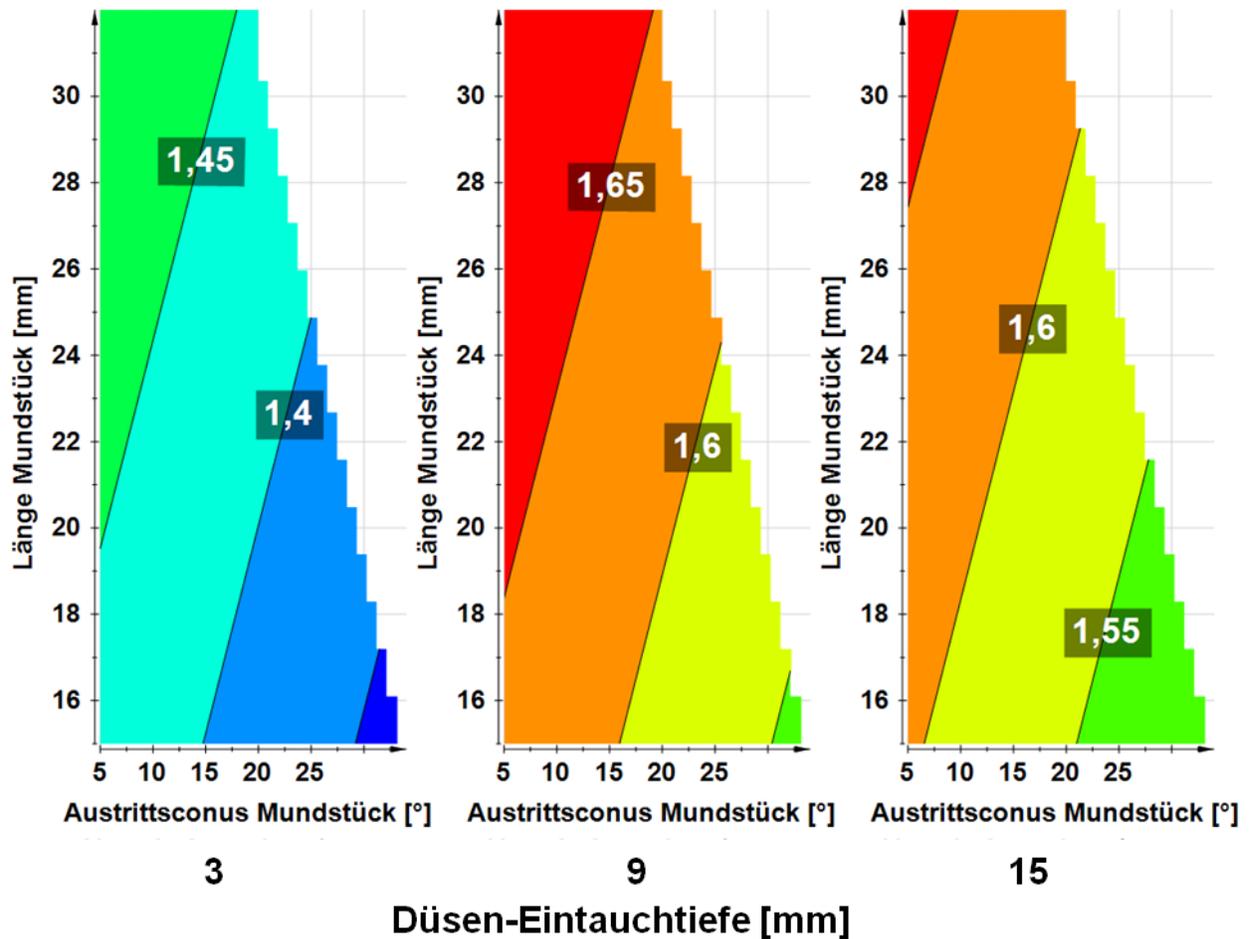


Diagramm 25 Fine Particle Dose [mg] unter Variation von Düsen-Eintauchtiefe [mm], Austrittsconus Mundstück [°] und Länge Mundstück [mm] als 4D Contour Plot der NGI-Experimente mit 60 mg Formulierung A (19,5 mg Wirkstoff A).

Je kürzer das Mundstück und desto weiter dessen Austrittsconus ist desto niedriger wird die Fine Particle Dose. Die Düsen-Eintauchtiefe und damit die Gesamtlänge der Düsen vergrößert bis zu einem Optimum die FPD.

Diagramm 25 zeigt die Ergebnisse zur Fine Particle Dose als Modell eines 4D – Contour Plots. Die FPD erhöht sich mit länger werdender Düse, und enger verlaufenden Austrittsconus des Mundstücks. Es ist ein Effekt der Mundstücklänge vorhanden, allerdings in dem gewählten Messbereich gering ausgeprägt. Das Modell ist mit Werten für $Q^2 = 0,603$ und $R^2 = 0,676$ ausreichend gut korreliert.

Die korrespondierende Versuchsreihe mit flüssigem Treibgas wurde auf Grund der niedrigen Fine Particle Dose in 5 verschiedenen Experimenten von im Mittel 1,28 mg (+/-0,05)

abgebrochen. Die vergleichbaren Experimenten mit Verdampfer sind im Mittel um 0,3 mg signifikant höher (t-Test: $p = 0,0009$).

In einer zusätzlichen Überprüfung wird der Einfluss einer größeren Länge des Mundstücks untersucht werden. Dazu werden ein 60 mm und ein 120 mm langes Mundstück, die beide mit einem 5°-Austrittsconus ausgestattet sind, je 2 x auf die gleiche Weise wie in dem vorherigen Experiment untersucht und mit diesen ergänzt.

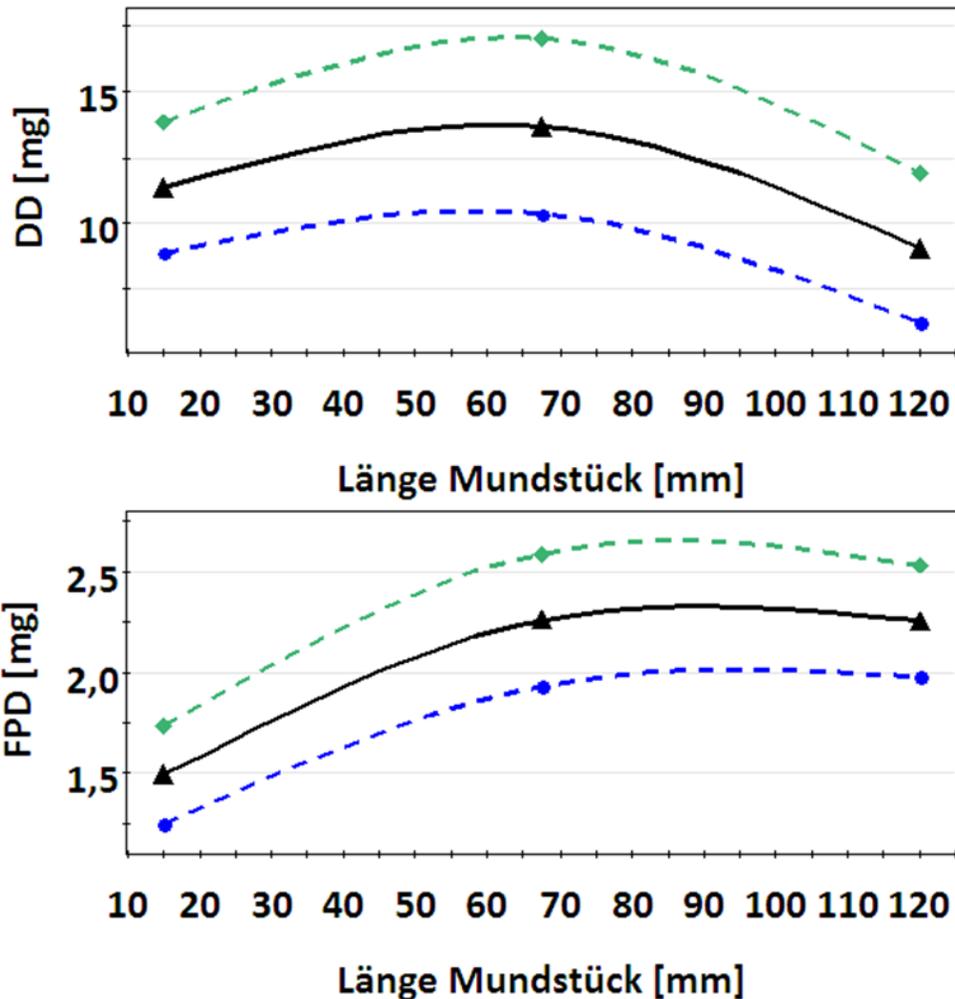


Diagramm 26 Prediction Plot der DD [mg] und FPD [mg] mit den errechneten Mittelwerten (schwarz) und zugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (blau und grün) in Abhängigkeit von der Länge des Mundstücks [mm] aus NGI-Experimenten mit 60 mg Formulierung A (19,5 mg Wirkstoff A).

Verlängert man das Mundstück erzielt man ca. ab einer Länge von 60 mm ein Optimum in der FPD. Die DD sinkt nach Überschreiten einer Länge von 60 mm ab.

Diagramm 26 zeigt die Ergebnisse zur Delivered Dose und Fine Particle Dose. Die Länge des Mundstücks beeinflusst die Delivered Dose dahin gehend, dass je länger dieses wird, mehr Wirkstoff A zurückbleibt und somit nicht mehr abgegeben werden kann. Die Fine Particle Dose erhöht sich nur in etwa bis 60/70 mm und erreicht dann einen konstanten Wert. Die Fine Particle Fraction [%] erhöht sich natürlicherweise bei langem Mundstück, aufgrund der geringer werdenden Delivered Dose. Die Korrelationskoeffizienten zeigen eine ausreichend gute

Anpassung des Modells an die Rohdaten für die DD mit $Q^2 = 0,510$ und $R^2 = 0,582$ sowie eine gute Anpassung für die FPD mit $Q^2 = 0,717$ und $R^2 = 0,820$.

5.1.7. Weiterentwicklung der Düsengeometrie

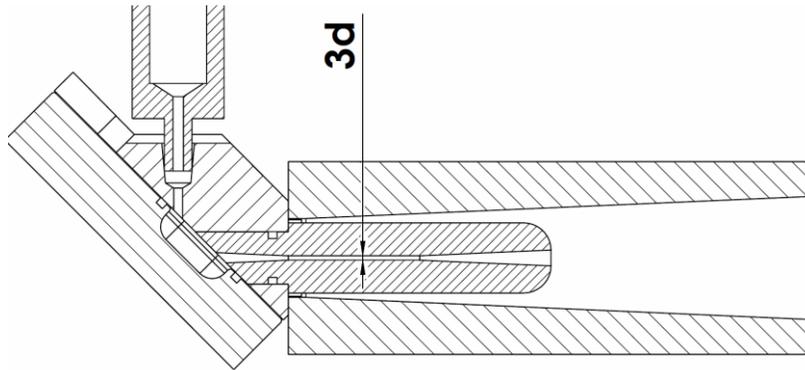


Bild 109 Schnittansicht der linearen Anordnung mit Düse der 2. Generation unter Hervorhebung des Düsenkanaldurchmessers 3d.

Die Düsen der 2. Generation werden unter Verwendung des 60 mm langen 5°-Conus Mundstücks und einer ovalen 3 mm Pulverkavität mittels NGI-Ausbringungen je 2-mal vermessen. 50 mg Formulierung A werden mit Hilfe von O-Ring versiegelten 100 μ l Treibgaskartuschen und einem Verdampfer bei einer Flussrate von 30 L/min zerstäubt. Es werden 4 Düsen mit runden Kanälen verwendet, die einen Durchmesser 3d bzw. eine Querschnittsfläche von 0,5 mm/ 0,2 mm²; 0,7 mm/ 0,4 mm²; 0,8mm/ 0,5 mm² und 1 mm/ 0,8 mm² besitzen (vgl. Bild 109). Außerdem wird ein ovaler Düsenkanal eingesetzt mit einer Kanalhöhe von 0,5 mm und einer Querschnittsfläche von 0,45 mm².

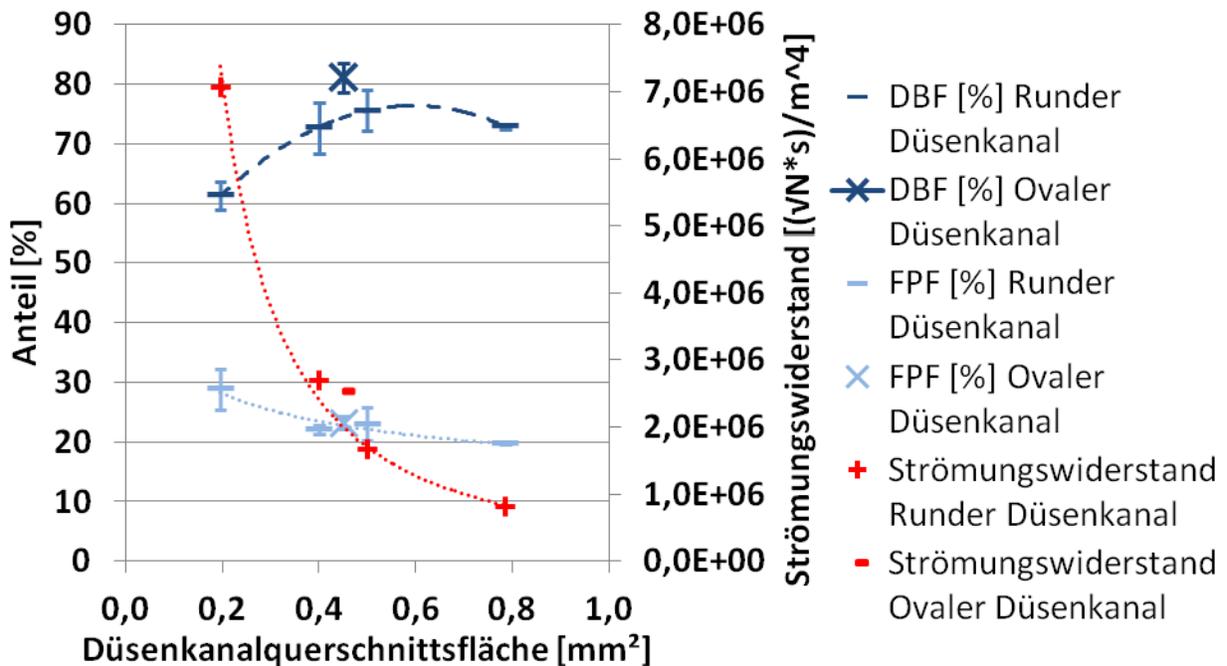


Diagramm 27 FPF [%], DBF [%] einer NGI-Ausbringung mit Formulierung A aus einer ovalen Kavität und Strömungswiderstand [(vNs)/m⁴] als eine Funktion der Düsenkanalquerschnittsfläche [mm²].

Je kleiner die Düsenkanalquerschnittsfläche wird, desto höher wird dessen Strömungswiderstand. Die FPF steigt ebenfalls mit niedrigerer Düsenkanalquerschnittsfläche an und die DBF oder Entleerung sinkt im gleichen Verlauf ab. Der ovale Düsenkanal erreicht bei gleicher Düsenkanalquerschnittsfläche eine höhere Entleerung als der runde Düsenkanal und erzielt eine gleich gute FPF.

Diagramm 27 zeigt das exponentielle Ansteigen des Strömungswiderstands mit kleiner werdender Düsenkanalquerschnittsfläche. Im gleichen Verlauf nimmt die DBF ab und fällt auf einen mittleren Wert von ca. 61,3 %. Die FPF nimmt allerdings zu, je mehr sich der Durchmesser des Düsenkanals verringert und wird damit im Mittel von 19,7 % auf 28,9 % erhöht. Der ovale Düsenkanal sticht hervor, da er bei gleicher Querschnittsfläche eine vergleichbare Fine Particle Fraction erzielt, aber eine deutlich verbesserte Entleerung von 81,1 % erreicht. Ebenfalls vermessene ovale Düsen mit kleinerer Querschnittsfläche und niedrigerem Kanal erzielen keine ähnlichen Effekte und wiederholen die Effizienz der runden Kanäle.

Die Versuchsreihe wird anschließend mit der runden Pulverkavität noch einmal wiederholt. Die runde Pulverkavität wird mit 60 mg Formulierung A gefüllt und ansonsten unter gleichen Bedingungen am NGI vermessen.

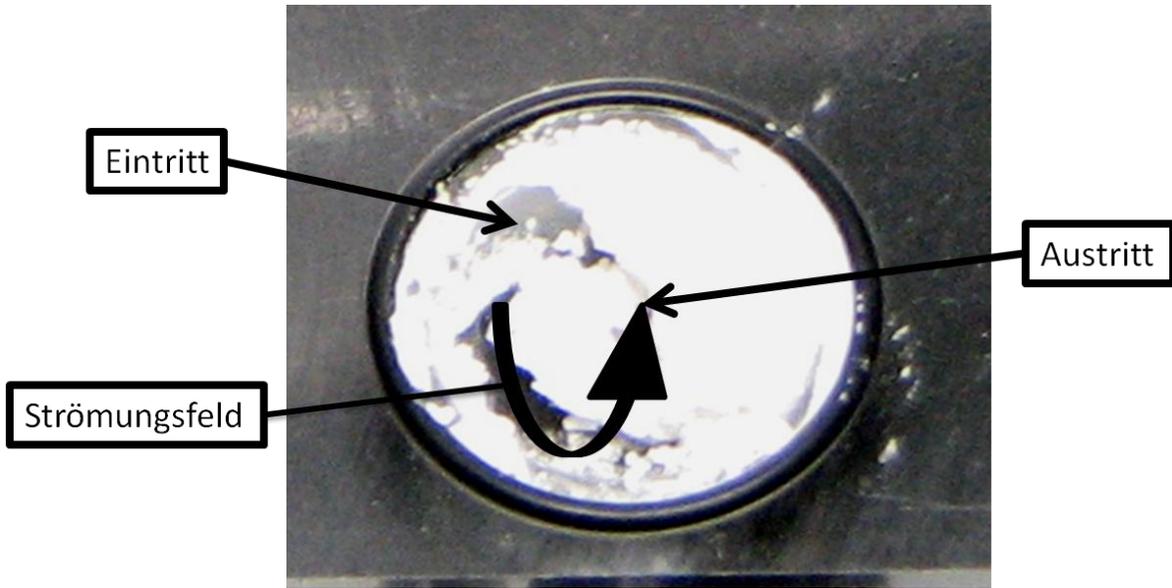


Bild 110 Aufnahme einer runden Pulverkavität, die mit einer 0,5 mm Kanaldurchmesser-Düse verwendet wurde. Es ist zu erkennen, dass das Strömungsfeld nicht mehr die gesamte Pulverkavität erfasst.

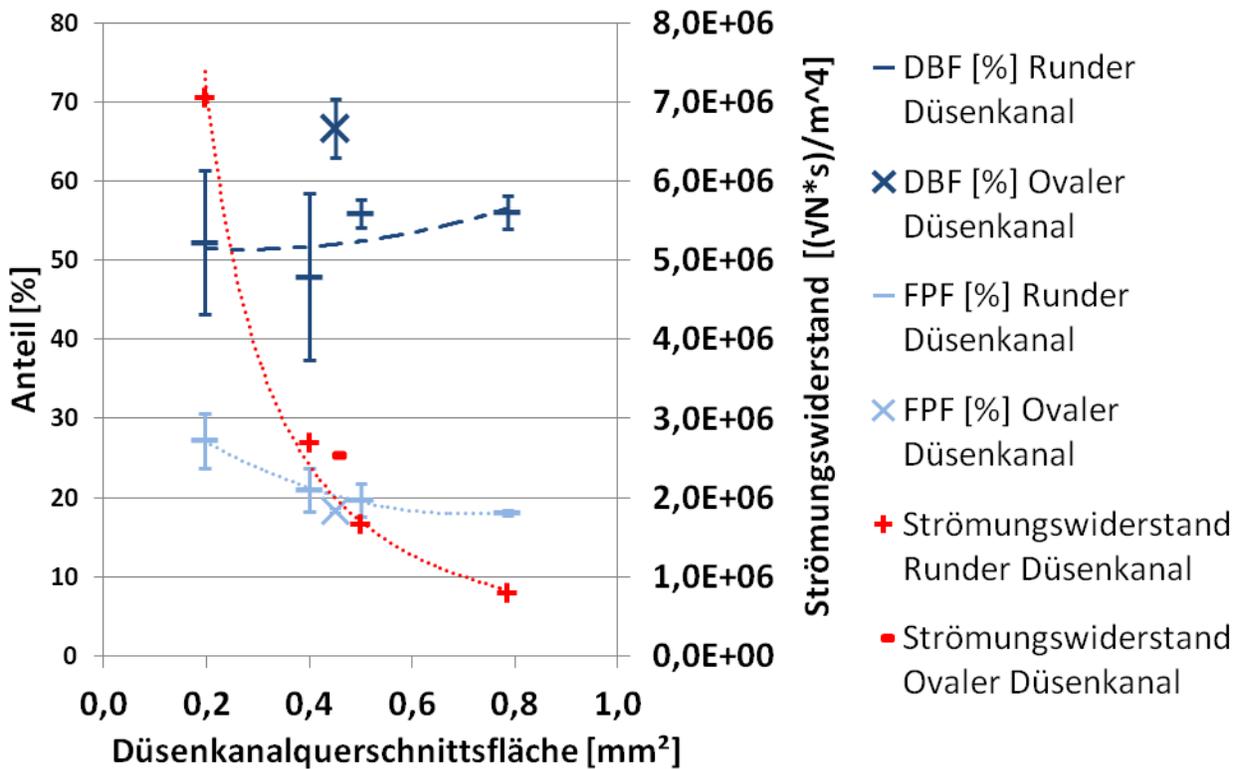


Diagramm 28 FPF [%], DBF [%] einer NGI-Ausbringung mit Formulierung A aus einer runden Kavität und Strömungswiderstand $[(vNs)/m^4]$ als eine Funktion der Düsenkanalquerschnittsfläche $[mm^2]$.

Es zeigen sich generell die gleichen Trends in der runden Kavität wie in der ovalen Kavität, außer dass hier die Entleerung stark schwankt und generell auf einem niedrigeren Niveau liegt.

Die Ergebnisse aus Diagramm 28 zeigen, dass sich die Fine Particle Fraction ähnlich verhält. Jedoch ist die DBF % tendenziell schlechter und sehr unkontrolliert. In Bild 110 ist eine mit einer 0,5 mm Kanaldurchmesser-Düse verwendete runde Pulverkavität zu sehen. Es ist zu erkennen, dass der Strömungsverlauf nicht mehr das gesamte Pulverbett erreicht. Bei visueller Betrachtung fällt darüberhinaus die Komprimierung des zurückbleibenden Pulvers auf.

In einem weiterführenden Versuch wird der Aufbau mit der ovalen Pulverkavität und der runden 0,5 mm Kanaldurchmesser-Düse verwendet. In diesem Versuch wird das 30 mm lange Mundstück mit 5° Konus eingesetzt. Die in diesem Experiment verwendeten Füllmengen betragen 40; 45; und 50 mg Formulierung A.

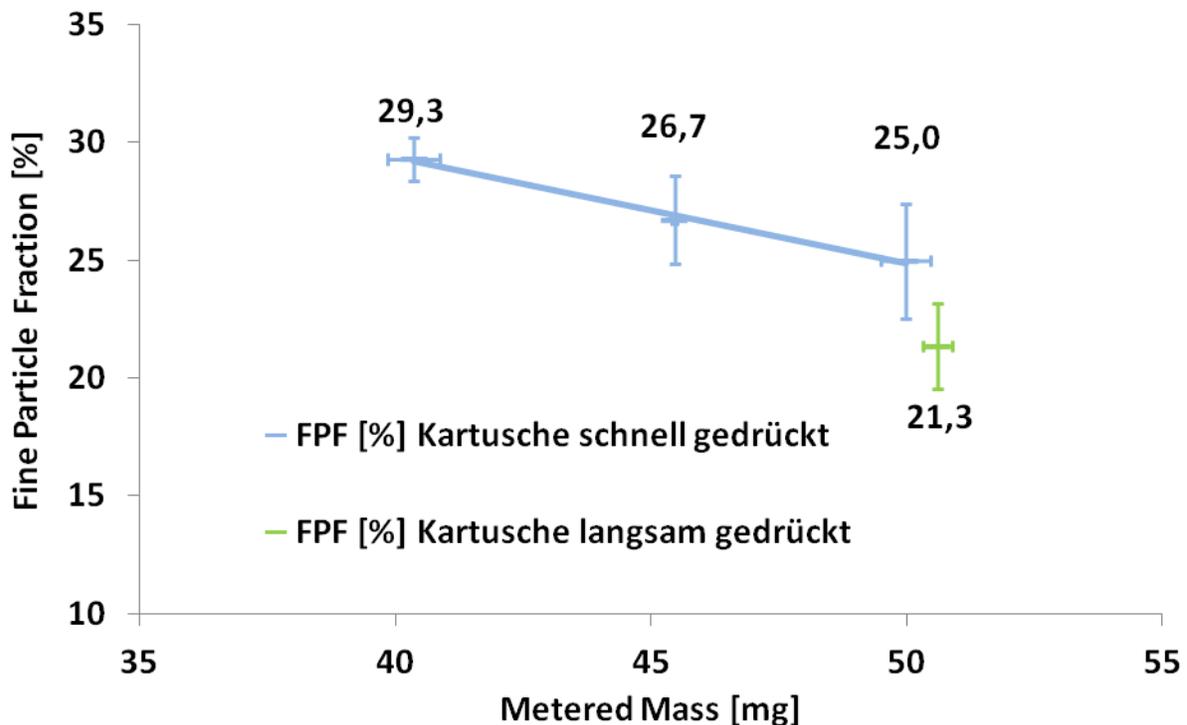


Diagramm 29 FPF [%] als Funktion der Metered Mass [mg] unter Variation der Auslösetechnik.

Die Fine Particle Fraction steigt an je weniger Arzneistoffformulierung eingewogen wird und je schneller die Kartusche gedrückt wird.

Diagramm 29 zeigt einen linearen Anstieg der Fine Particle Fraction von 25 % bei 50 mg bis 29 %, bei 40 mg Metered Mass, wenn die Kartusche schnell gedrückt wird. Der Unterschied ist allerdings auf einem 95 % - Niveau nicht mehr signifikant (t-Test $p=0,073$). Ein langsames

Auslösen erzielt eine geringere Fine Particle Fraction, wenn auch auf einem 95 % - Niveau ebenfalls nicht mehr signifikant (t-Test $p=0,072$). Das 30 mm lange Mundstück schneidet etwas schlechter ab, als das 60 mm, abermals kann jedoch in diesem Bereich kein signifikanter Unterschied gemessen werden (t-Test $p=0,16$). Der Rückstand im Mundstück verringert sich jedoch von 1,58 mg auf 0,19 mg Wirkstoff A.

5.1.8. Weiterentwicklung der Mundstückgeometrie

Aufgrund der vorhergehenden Experimente wird die Konfiguration des Inhalator-Test-Rigs auf eine ovale, 3 mm tiefe Pulverkavität mit der ovalen Düse der 2. Generation und einem 30 mm langen, im 5°-Conus auslaufenden Mundstück festgelegt. Es werden jeweils zwei Ausbringungen mit dem NGI bei 30 und bei 60 L/min durchgeführt. Die Pulverkavität wird mit 50 mg Formulierung A gefüllt.

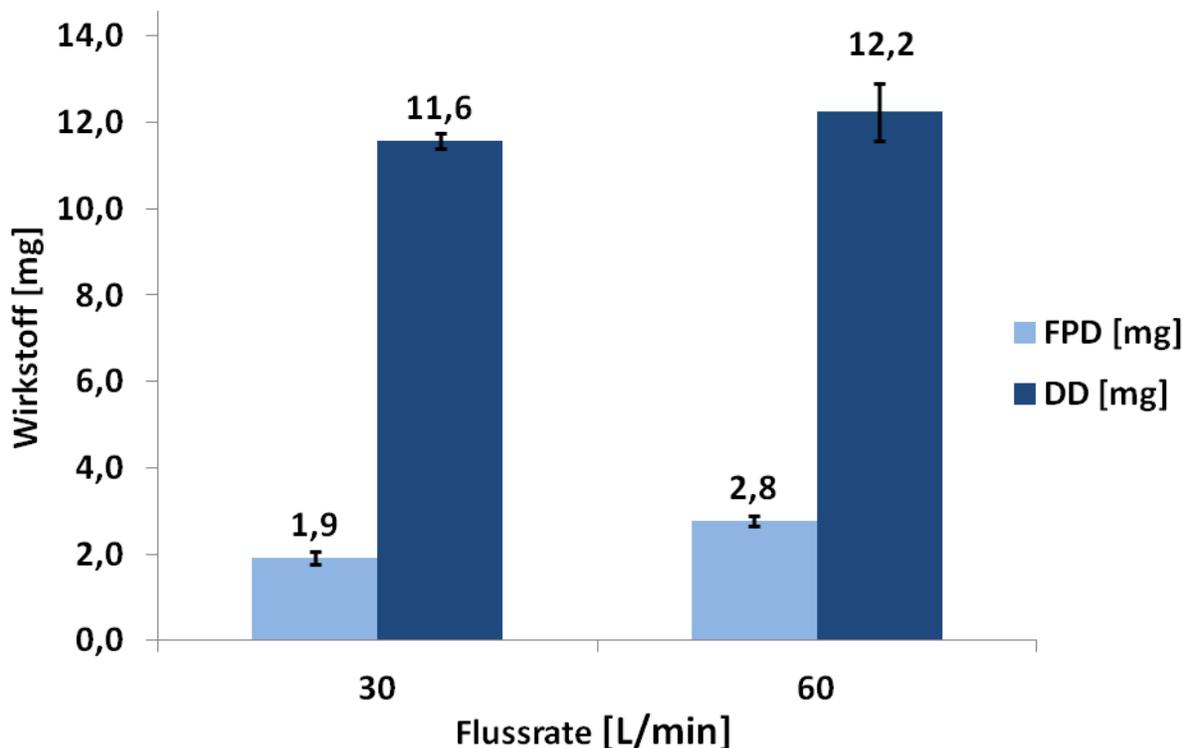


Diagramm 30 FPD [mg] und DD [mg] aus NGI-Experimenten mit 50 mg Formulierung A (16,25 mg Wirkstoff A) in Abhängigkeit von der angelegten Flussrate [L/min].

Für die Fine Particle Dose ist eine Abhängigkeit bei einem angelegten Unterdruck von 2 - 7 kPa bzw. einer Flussrate von 30 - 60 [L/min] zu beobachten, bezgl. der Delivered Dose ist jedoch keine Abhängigkeit vorhanden.

Die Ergebnisse zur Fine Particle Dose und Delivered Dose sind in Diagramm 30 dargestellt. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den DD-Werten der unterschiedlichen Flussraten messbar (t-Test $p = 0,149$). Allerdings gibt es eine deutliche Flussratenabhängigkeit der FPD, im Mittel beträgt dies 68,9 % und wäre damit knapp unter der geforderten Toleranzgrenze von 70 %. Durch die neue Düse erhöht sich allerdings der Strömungswiderstand des Mundstücks und der angelegte Unterdruck für eine Flussrate von 30 [L/min] liegt jetzt bei 2 kPa und für eine Flussrate von 60 [L/min] bei 7 kPa. Somit ist ein Verhältnis FPD (2kPa) / FPD (7kPa) und nicht FPD (1kPa) / FPD (4kPa) überprüft.

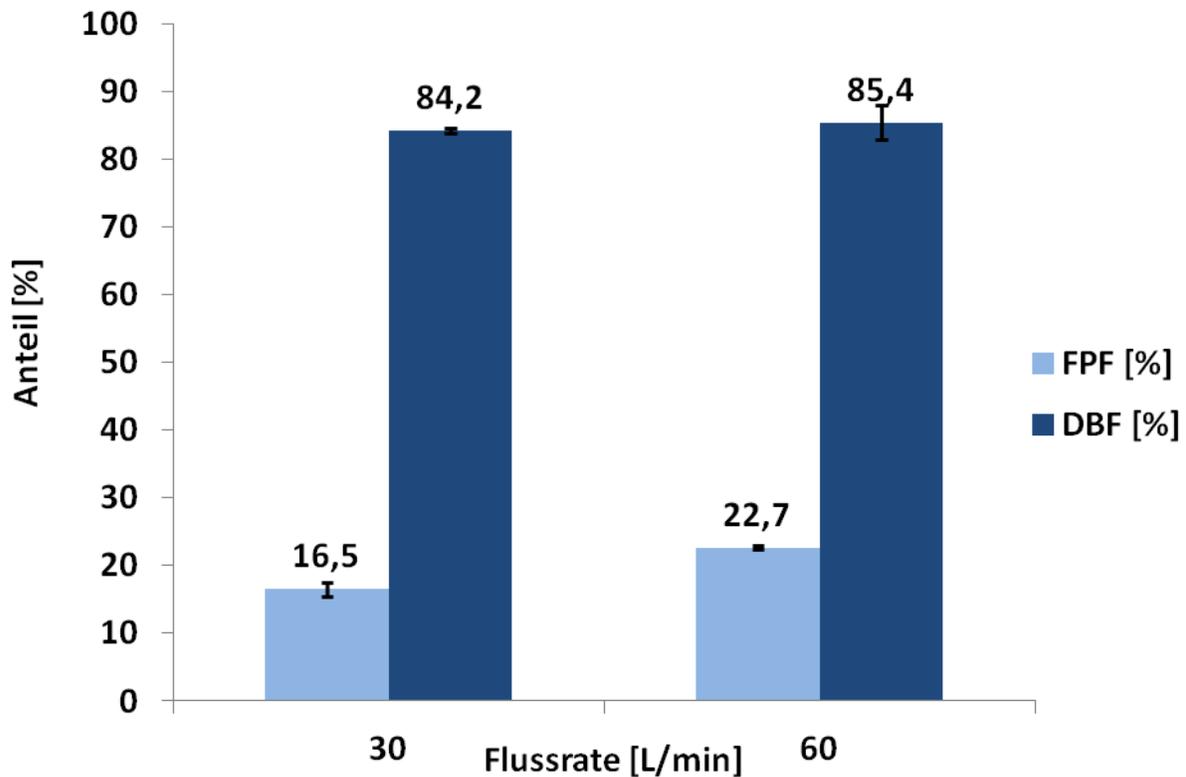


Diagramm 31 FPF [%] and DBF [%] aus NGI-Experimenten mit 50 mg Formulierung A in Abhängigkeit von der angelegten Flussrate [L/min].

Die DBF bzw. Entleerung erreicht einen Wert von über 80 %, während die FPF knapp über 20 % erreichen kann.

Diagramm 31 zeigt die aus den Experimenten ermittelte Fine Particle Fraction [%] und Delivered Blend Fraction [%] als Maß für Dispergierung der Formulierung A und Entleerung der Pulverkavität. Zwischen beiden Flussraten gibt es einen signifikanten Unterschied in der FPF (t-

Test $p = 0,008$) aber keinen signifikanten Unterschied bezgl. der DBF (t-Test $p = 0,292$). Des Weiteren bleibt bei 30 [L/min] mit 3,94 % des gesamten Wirkstoffs signifikant mehr Substanz im Mundstück zurück, als bei 60 [L/min] mit nur 1,98 % (t-Test $p = 0,049$). Auch der Anteil dessen, was von der Delivered Dose im rechten Winkel des Sample Induction Ports zurück bleibt, ist bei schwächerer Flussrate mit 54,7 % signifikant höher als bei schneller Flussrate mit 46,6 % (t-Test $p = 0,013$).

Anschließend wird das 40 mm lange Mundstück der 2. Generation zum einen bei einer maximalen Flussrate von 90 L/min also 4 kPa gemessen. Dies entspricht der Vorschrift des Pharm. Eur. 6.0 für die Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung von passiven Pulverinhalatoren. Zum anderen wird bei einer niedrigen Flussrate von 30 L/min gemessen, was einem Unterdruck von 0,5 kPa und in etwa der Vorschrift für Dosieraerosole entspricht. Zusätzlich wird ein Centerpoint von 60 L/min bzw. bei 2 kPa gewählt. Für jede Flussrate werden 3 Ausbringungen durchgeführt.

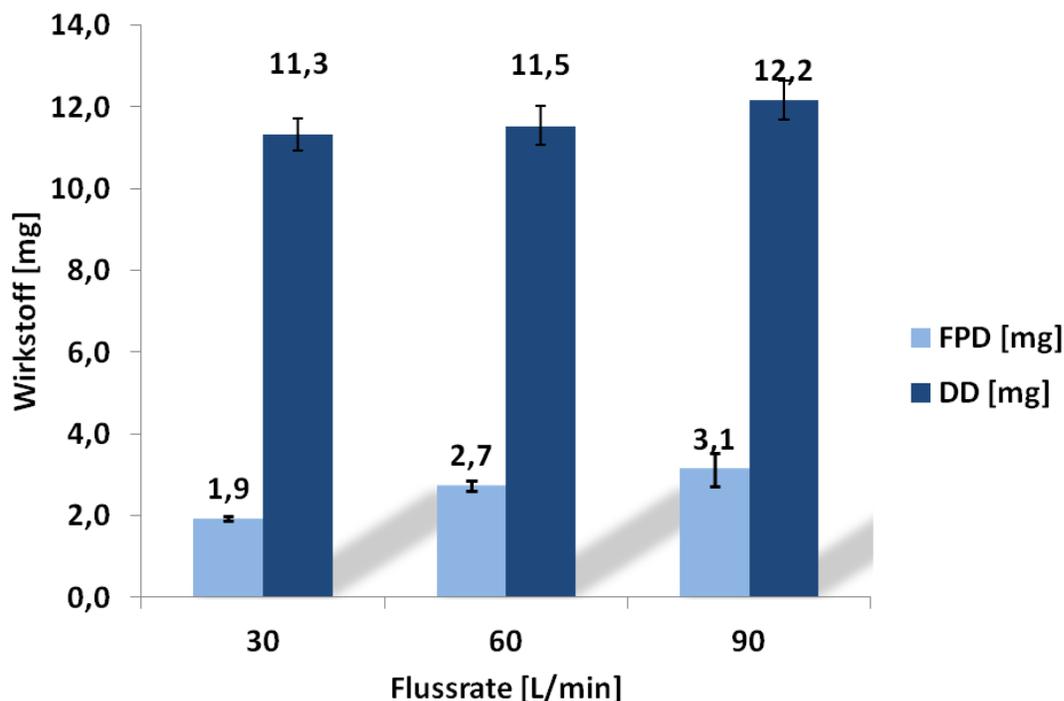


Diagramm 32 FPD [mg] und DD [mg] aus NGI-Experimenten mit 50 mg Formulierung A (16,25 mg Wirkstoff A) in Abhängigkeit von der angelegten Flussrate [L/min] unter Verwendung eines neuen Mundstücks.

Mit dem neuen Mundstück wird die Abhängigkeit bei einem angelegten Unterdruck von 0,5 - 4 kPa bzw. einer Flussrate von 30 - 90 [L/min] erneut gemessen.

Diagramm 32 zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Delivered Dose bei niedriger und mittlerer Flussrate (t-Test $p = 0,587$), aber doch leichte Unterschiede, wenn auch nicht signifikant, zwischen hoher und niedriger Flussrate (t-Test $p = 0,078$) und zwischen mittlerer und hoher Flussrate (t-Test $p = 0,181$). Weiterhin gibt das Test Rig eine Fine Particle Dose ab, die sich zwischen mittlerer und hoher Flussrate nicht signifikant unterscheidet (t-Test $p = 0,180$). Bei einer Flussrate von 30 L/min oder einem Unterdruck von 0,5 kPa wird immer noch 61,4 % (+/- 1,9% Standardabweichung) der mittleren FPD von 90 L/min ausgebracht.

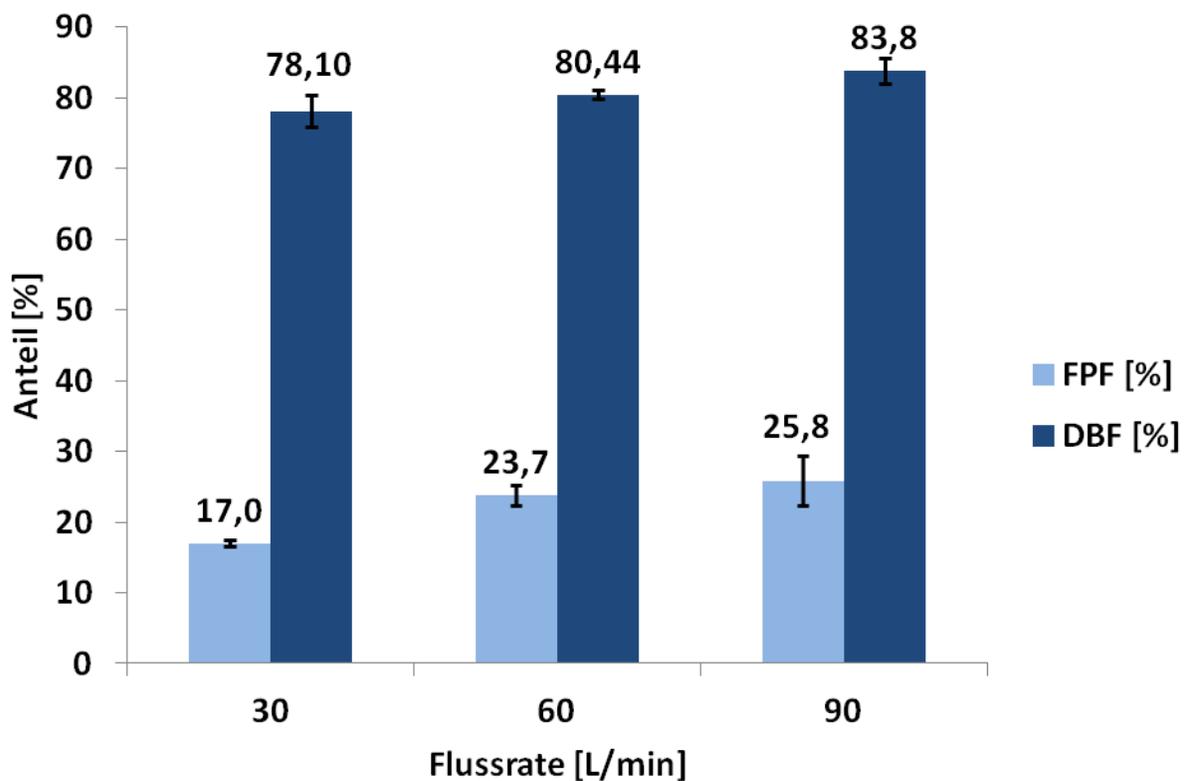


Diagramm 33 FPF [%] and DBF [%] aus NGI-Experimenten mit 50 mg Formulierung A in Abhängigkeit von der angelegten Flussrate [L/min] unter Verwendung eines neuen Mundstücks.

Die DBF bzw. Entleerung erreicht einen Wert von ca. 80 %, während die FPF auf bis zu 25,8 % steigen kann.

Die Fine Particle Fraction in Diagramm 33 zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die zugehörige Fine Particle Dose aus Diagramm 32. Zwischen 30 und 60 L/min besteht bereits ein signifikanter Unterschied (t-Test $p = 0,002$), der zwischen 60 und 90 L/min nicht mehr auftritt (t-Test $p = 0,400$). Die DBF unterscheidet sich signifikant zwischen hoher und mittlerer Flussrate (t-Test $p =$

0,039) und leicht aber nicht signifikant zwischen der mittleren und niedrigen (t-Test $p = 0,156$). Betrachtet man den Anteil an zurückbleibendem Wirkstoff im Mundstück, fällt auf, dass sich dieser Anteil von im Mittel 1,42 % (+/- 0,72%) bei 30 [L/min] auf 0,52 % (+/- 0,06%) und 0,46 % (+/- 0,10%) bei mittlerer und hoher Flussrate fällt, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied zu erzeugen (t-Test $p > 0,05$). Der Trend zu höheren Anteilen an im SIP impaktierenden Wirkstoff bei niedrigen Flussraten wiederholt sich. Diese Fraktion fällt von ca. 59 % der Delivered Dose bei 30 L/min auf ca. 34% bei 90 L/min.

5.1.9. Pulsierende Treibgasstöße

Der Inhalator wird mit einer Düse der 2. Generation, die einen Kanaldurchmesser von 0,5 mm besitzt, und einem 40 mm langen Mundstück der 2. Generation ausgestattet. Des Weiteren ist die Konfiguration des Inhalators linear, und wird mit 45 mg feiner Laktose ($D50 = 5\mu\text{m}$) in einer 3 mm tiefen ovalen Pulverkavität betrieben.

Zur Ermittlung der Effekte von pulsierten N_2 -Gasstöße, wird ein DOE-Versuchsplan erstellt mit Variation der Faktoren Anzahl Pulse n und der Verzögerung zwischen den Pulsen. Die Messpunkte sind in Tabelle 17 aufgeführt und wurden randomisiert je 3 x wiederholt. Die Einstellungen sind so gewählt, dass die Anwendungsdauer nicht länger als 1 Sekunde dauern würde. 4 Pulse und 225 [ms] ergeben zum Beispiel eine Gesamtzeit von 3×225 [ms].

Tabelle 17 Messpunkte der Versuchsreihe zur Charakterisierung der gepulsten N_2 -Gasstöße.

Exp Name	Pulse n	Delay [ms]
N1	1	-
N10	2	50
N7	2	225
N2	2	400
N11	3	165
N6	4	50
N8	4	225
N9	8	50
N5	8	125
N3	16	50

Ergebnisse der Delivered Dose Bestimmungen

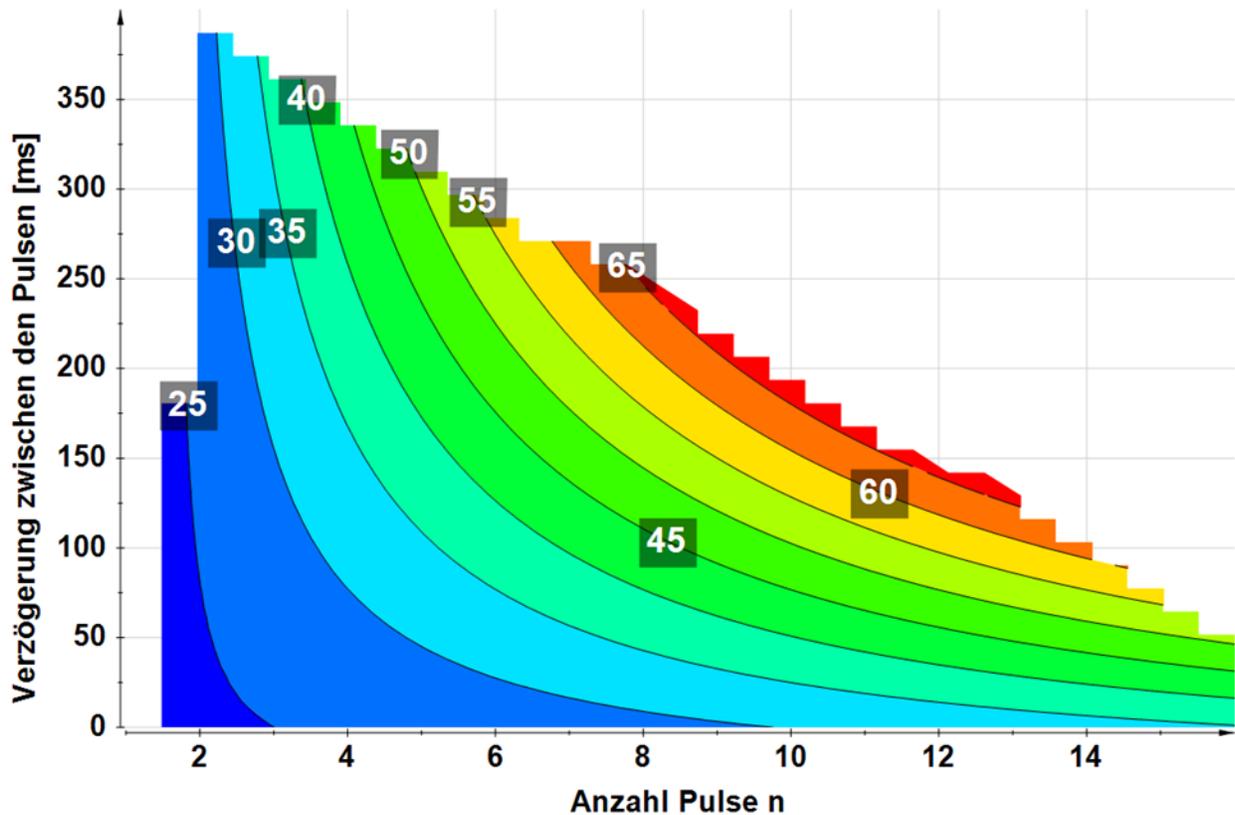


Diagramm 34 Contour Plot Delivered Blend Fraction (DBF) [%] in Abhängigkeit der Anzahl der Pulse n und der Verzögerung zwischen den Pulsen [ms].

Mit steigender Anzahl der Pulse und steigender Verzögerung zwischen den Pulsen verbessert sich die DBF.

Diagramm 34 zeigt einen deutlichen Trend zu einer besseren Entleerung mit steigender Anzahl der Pulse und steigender Verzögerung zwischen den Pulsen. Es wird ein Optimum bei jeweils mittlerer Einstellung der Faktoren erreicht, bei 4 Pulsen und maximaler Verzögerung von 350 ms und bei maximaler Pulsanzahl von 16 ms sowie geringer Verzögerung von 50 ms. Der Messbereich bei 200 ms Verzögerung und ca. 10 Pulsen ist außer Acht zu lassen, da diese Einstellung zu einer Anwendungsdauer von mehr als zwei Sekunden führen würde und nur vom Modell errechnet wurde. Die Korrelationskoeffizienten Q^2 gleich 0,745 und R^2 gleich 0,766 zeigen eine sehr gute Korrelation zwischen den Rohdaten und dem Modell.

Laserbeugungsmessung

Anschließend wurde ein vollfaktorieller DOE-Versuchsplan erstellt unter Variation des Drucks [bar] und der Anzahl der Pulse [n]. Die Verzögerungszeit [ms] wurde für jeden Messpunkt maximal gewählt, unter der Berücksichtigung, die Anwendungsdauer kleiner als 1 Sekunde zu halten. Die 5 Messpunkte wurden bei 2 bar/1 Puls, 2 bar/16 Pulse, 3,85 bar/9 Pulse und 5,7 bar/1 Puls sowie 5,7 bar/16 Pulse gewählt. Der Centerpoint wurde 3-mal wiederholt, die Eckpunkte 1-mal.

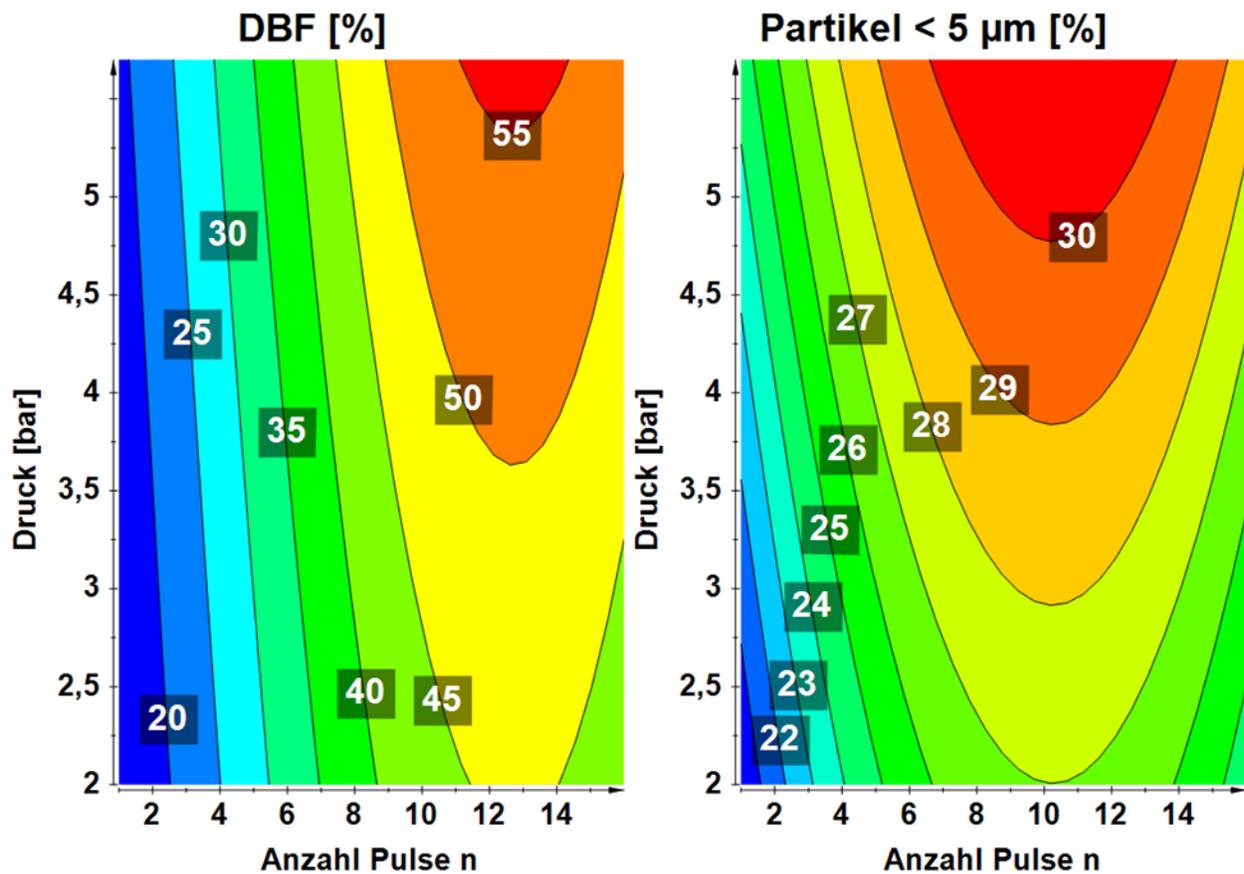


Diagramm 35 DBF [%] und Partikel 5 µm unter Variation des Drucks und der Anzahl der Pulse [n] als Response Contour Plot.

Der Effekt des Drucks wird mit steigender Anzahl der Pulse sowohl für die DBF als auch für den Anteil der Partikel < 5 µm geringer.

Der Einfluss der Pulse ist in dem Diagramm 35 für beide Kriterien gleichgerichtet und erreicht ein vorläufiges Optimum bei 7 – 14 Pulsen. Der Effekt des Drucks wird bei steigender Anzahl der Pulse deutlich geringer. Sowohl die Delivered Dose als auch der Anteil der Partikel kleiner als 5

μm steigen bei Erhöhung des Drucks an. Die Korrelationskoeffizienten Q^2 gleich 0,955 und R^2 gleich 0,978 verdeutlichen eine ausgezeichnete Korrelation zwischen den Rohdaten und dem Modell für die DBF[%]. Auch das Modell für die Partikel $< 5 \mu\text{m}$ zeigt ausreichend gute Werte ($Q^2 = 0,516$; $R^2 = 0,681$).

Next Generation Impaktor Ergebnisse

Für die Anwendung von gepulsten Gasstößen mit Treibgas, ist der weiter entwickelte Aufbau notwendig, der mit 50 mg Formulierung A anhand von Impaktorversuchen getestet wird. Es wird der gleiche Inhalatorprototyp verwendet und eine Flussrate von 30 L/min angelegt. Es wird hier anstatt wie bei der N_2 -Anordnung nicht mit der Anzahl der Pulse n , sondern mit der Öffnungszeit des Magnetventils gearbeitet. Je kürzer die Öffnungszeit ist, desto mehr Treibgasstöße oder Pulse werden generiert. Die technisch kürzest mögliche Verzögerung zwischen den Pulsen liegt bei 100 [ms] und wird als Minimum gewählt. Erneut wird ein vollfaktorieller DOE-Versuchsplan mit den 5 möglichen Messpunkten der Faktoren Verzögerung zwischen den Pulsen [ms] und Öffnungszeit des Magnetventils ms erstellt, welche je einmal wiederholt werden.

In Diagramm 36 abgebildet sind die Ergebnisse zur Fine Particle Fraction % und Delivered Blend Fraction %. Es ist nahezu kein Einfluss auf die Fine Particle Fraction % durch die Verzögerungszeit in dem gewählten Messbereich gegeben. Die Öffnungszeit des Magnetventils und damit die Anzahl der Treibgasstöße üben allerdings einen deutlichen Effekt aus und die FPF steigt mit kürzerer Öffnungszeit. Die DBF erfährt einen ähnlichen Einfluss wie in der N_2 -Gas Apparatur und es wird ein Optimum erreicht. Der Einfluss der Verzögerungszeit zwischen den Pulsen wird allerdings deutlich geringer bei geringer Magnetventilöffnungszeit. Die Korrelationskoeffizienten zur Fine Particle Fraction von Q^2 gleich 0,512 und R^2 gleich 0,783 zeugen von einer brauchbaren Korrelation zwischen den Rohdaten und dem Modell. Die für das DBF - Modell ermittelten Werte $Q^2 = 0,890$ und $R^2 = 0,947$ verdeutlichen eine sehr gute Korrelation.

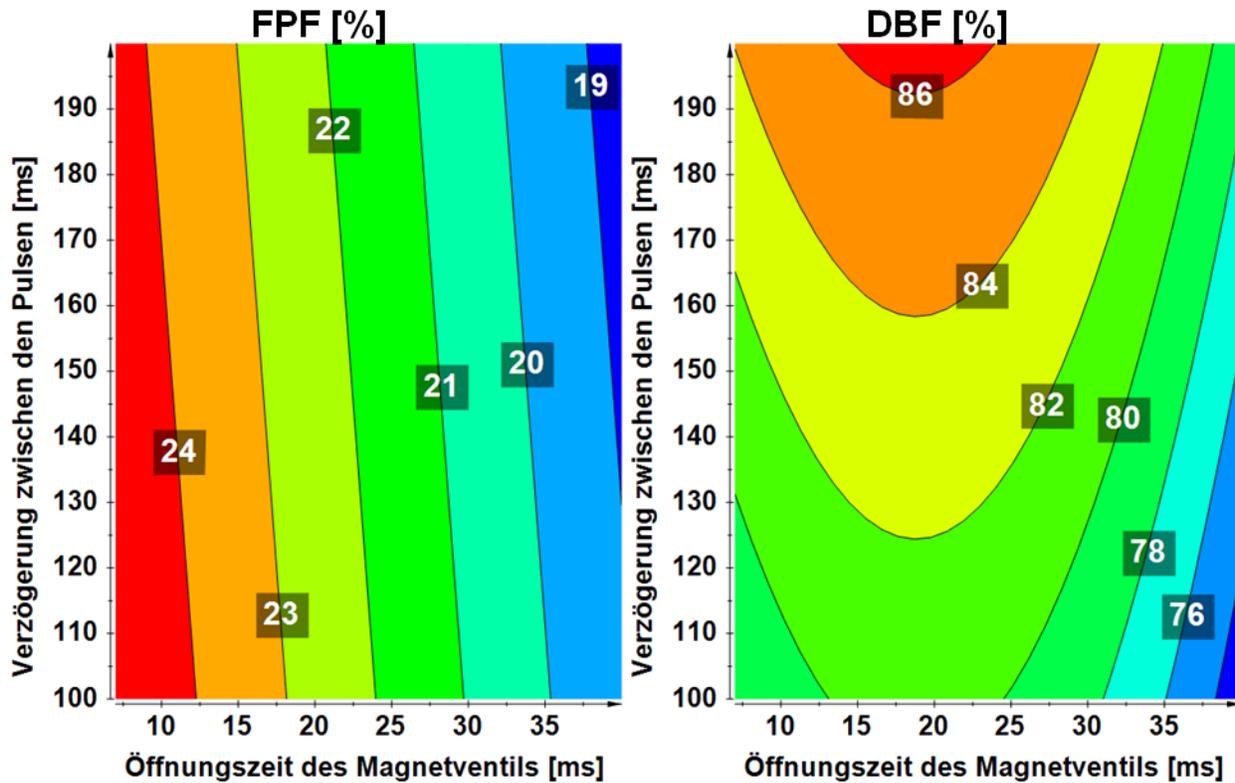


Diagramm 36 FPF [%] & DBF [%] der Ausbringung von 50 mg Formulierung A (16,25 mg Wirkstoff A) unter Variation der Verzögerung zwischen den Pulsen [ms] und der Öffnungszeit des Magnetventils [ms] als Response Contour Plot.

Es ist ein leichter Einfluss der Verzögerungszeit zwischen den Pulsen auf die DBF erkennbar. Eine deutliche Erhöhung der FPF erreicht man mit geringeren Öffnungszeiten des Magnetventils bzw. einer höheren Anzahl Pulse.

Diagramm 37 zeigt die Ergebnisse der Ausbringungen zur Fine Particle Dose. Es ist sowohl ein leichter Einfluss der Verzögerungszeit zwischen den Pulsen erkennbar, als auch ein deutlicher Effekt der geringeren Öffnungszeit des Magnetventils. Im Maximum wird eine FPD von über 3 mg erreicht und im Minimum werden Ergebnisse vergleichbar zur Anwendung ohne Pulsgeber erzielt. Die Korrelationsfaktoren zu dem Modell für die Fine Particle Dose sind mit $Q^2 = 0,601$ und $R^2 = 0,841$ in einem annehmbaren Bereich.

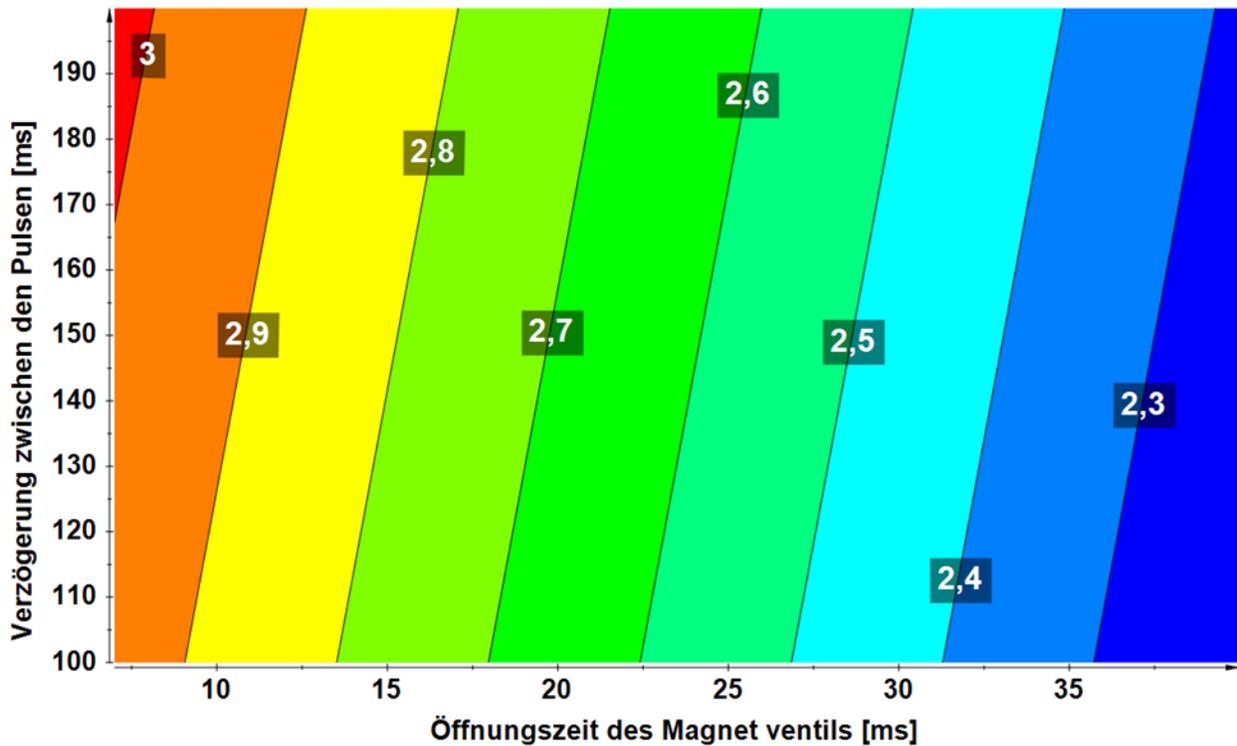


Diagramm 37 FPD [mg] der Ausbringung von 50 mg Formulierung A (16,25 mg Wirkstoff A) unter Variation der Verzögerung zwischen den Pulsen [ms] und der Öffnungszeit des Magnetventils [ms] als Response Contour Plot.

Es ist sowohl eine leichte Erhöhung der FPD durch eine kürzere Verzögerungszeit zwischen den Pulsen erkennbar, als auch eine deutliche Steigerung der FPD durch geringere Öffnungszeiten des Magnetventils.

Tauscht man die 3 mm tiefe, ovale Pulverkavität durch eine 4 mm tiefe aus, erhöht sich dessen Fassungsvermögen und es ist möglich 71 mg Formulierung A einzuwiegen. Diese Konfiguration wird mittels Pulsgeber, eingestellt auf 7 ms Öffnungszeit und 200 ms Verzögerung, 3-mal am NGI bei einer Flussrate von 30 L/min vermessen.

So erhält man eine mittlere Fine Particle Dose von 4,2 mg (+/-0,25 mg Standardabweichung), eine Fine Particle Fraction von 24,8 % (+/-0,9 % Standardabweichung) und eine Delivered Dose von 17,2 mg (+/-0,5 mg Standardabweichung) bei einer Delivered Blend Fraction von 88,27 % (+/-2,0 mg Standardabweichung).

5.1.10. Simulation ausgewählter Komponenten

Zur Strömungssimulation wird ein vereinfachtes Modell herangezogen. Der Dampfdruck des flüssigen Treibgases beträgt bei 20 °C 5,7 bar und steigt bei 25 °C auf 6,7 bar. Für die Simulation wird Luft angenommen, die konstant mit einem Druck von 6 bar aus dem Verdampfer strömt. Gleichzeitig fließt ein konstanter Luftstrom von 30 [L/min] durch die Einlassöffnungen des Mundstücks Richtung Ausgang, an dem ein Unterdruck von 1 kPa angelegt ist.

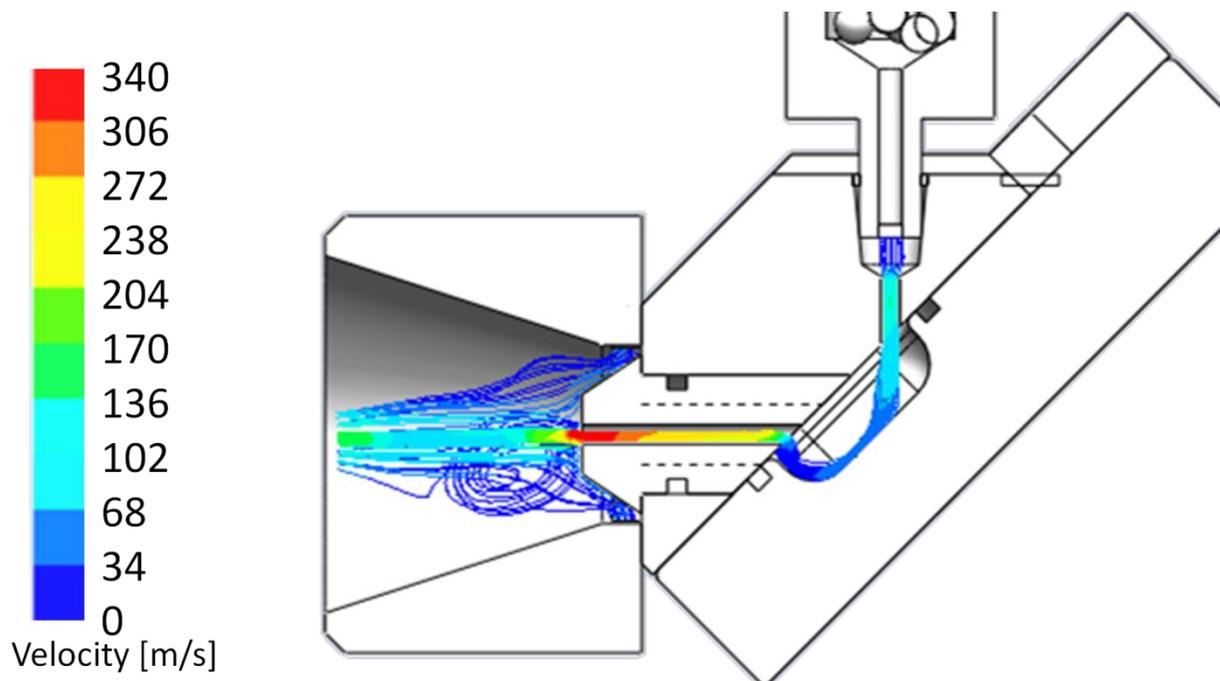


Bild 111 Schnittansicht der linearen Anordnung und durchführende, geschwindigkeitsanzeigende Vektoren einer Strömungssimulation durch eine 3/10 mm Düse und eines 16 mm Mundstücks mit 34° Conus.

Im Düsenkanal wird auf eine Maximalgeschwindigkeit von bis zu 340 m/s (rot) beschleunigt. Es sind Turbulenzen am Düsenausgang erkennbar.

Bild 111 zeigt eine Strömungssimulation durch den Querschnitt eines Test Rigs mit 3 mm tiefer ovaler Pulverkavität, einer 10/3 mm Düse und einem 16 mm Mundstück mit 34° Conus. Die vom Verdampfer ausgehende Strömung wird leicht durch den Einlasskanal beschleunigt, erreicht in der Kavität den Boden und tritt anschließend in den Düsenkanal ein. Dort wird das Gas auf bis zu 340 m/s beschleunigt. Anschließend reißt nach Verlassen des Kanals der Strom ab, verlangsamt sich und zusammen mit dem Luftstrom aus den Eingangsöffnungen des Mundstücks entstehen Turbulenzen. Die Geschwindigkeit des Luftstroms aus den

Eingangsöffnungen des Mundstücks ist um ein Vielfaches kleiner als der aus der Düse austretende Gasstrom.

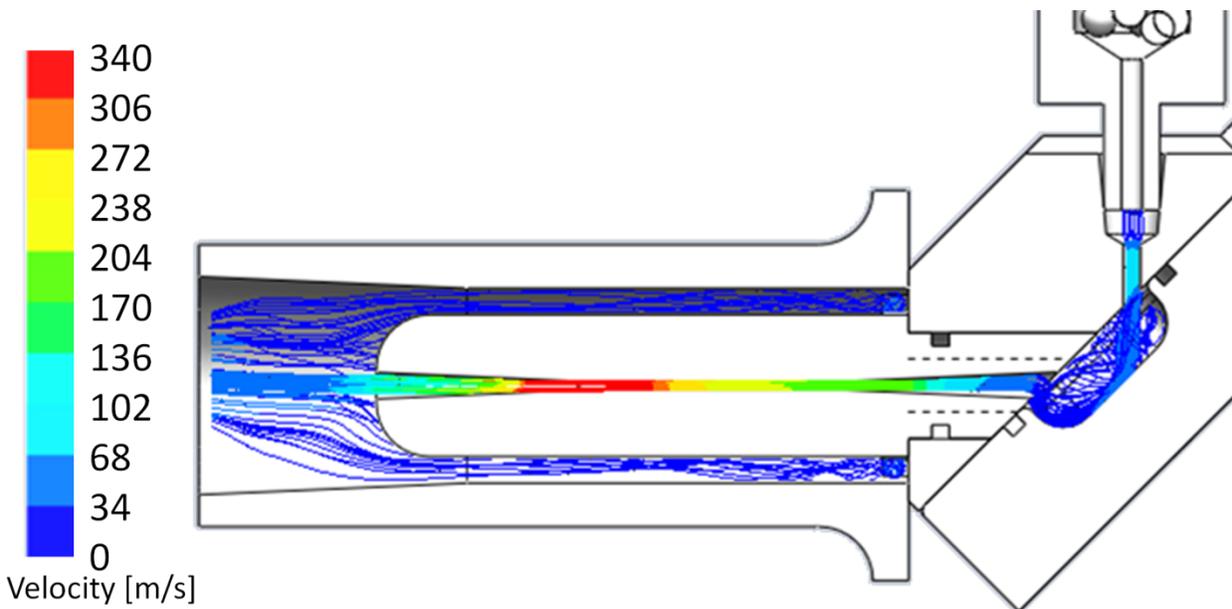


Bild 112 Schnittansicht der linearen Anordnung und durchführende, geschwindigkeitsanzeigende Vektoren einer Strömungssimulation durch eine Düse der 2. Generation mit 0,5 mm Durchmesser und eines 40 mm Mundstücks der 2. Generation.

Die maximale Geschwindigkeit von 340 m/s wird auch in der Düse der 2. Generation erreicht, allerdings ist der Übergang in das Mundstück weniger turbulent. In der Pulverkavität ist ein turbulenteres Strömungsbild zu sehen als in der vorherigen Abbildung.

Die in Bild 112 abgebildete Strömungssimulation zeigt ebenfalls einen Querschnitt durch eine ovale Pulverkavität. Allerdings ist hier die Düse durch ein Modell der 2. Generation mit einem Kanaldurchmesser von 0,5 mm ausgetauscht. Gleichermäßen ist das Mundstück durch das 40 mm lange Modell auch aus der 2. Generation ersetzt worden. Der Gasstrom wird erneut durch den Einlasskanal beschleunigt, erreicht den Boden der Pulverkavität, erzeugt allerdings ein deutlich turbulenteres Strömungsbild. Der Gasstrom wird in der Düse ebenfalls auf 340 m/s beschleunigt und tritt anschließend durch den konischen Auslasskonus laminar in den Hüllstrom des Mundstücks ein. Der Hüllstrom aus den Eingangsöffnungen des Mundstücks ist genauso um ein Vielfaches langsamer als der Gasstrom in der Düse.

5.2. Formulierung

5.2.1. Einfluss von Aerosil und grober Laktose

In dieser Versuchsreihe wird die Art der zugesetzten Laktose variiert und verschiedene Anteile Aerosil zugegeben. Als Ausgangsformulierung dient eine Pulvermischung aus 25 % Wirkstoff B mit 75 % der Laktose Respitose® ML003 (Partikelgrößenverteilung: D10 = 29 µm; D50 = 58 µm; D90 = 88 µm), nachfolgend Formulierung B S01 genannt. Des Weiteren wird eine Formulierung B S02 mit 25 % Wirkstoff B und 75 % Laktose Respitose® SV010 (Partikelgrößenverteilung: D10 = 50 µm; D50 = 105 µm; D90 = 175 µm) hergestellt. In den Formulierungen B S03 und B S04 wird der Rezeptur aus S02 noch 5 und 10 % feine Laktose bei entsprechender Reduzierung der Respitose SV010 zugegeben. Für die Formulierung B S05 wird der Formulierung B S02 1 % Aerosil beigemischt und für die Formulierung B S06 ein Anteil von 2,5 %. Die kombinierten Mischungen B S07 mit Zusatz von 5 % feiner Laktose, sowie 1 % Aerosil und B S08 mit 10 % feiner Laktose, und 2,5 % Aerosil werden ebenfalls in einer Formulierung aus 25 % Wirkstoff B und restlichem Anteil Respitose® SV010 hergestellt. Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse zur Bestimmung der Homogenität der Mischung. Allen 8 Formulierungen werden 10 Stichproben à 20 mg Einwaage entnommen und deren Wirkstoffgehalt mittels HPLC vermessen.

Tabelle 18 Wirkstoffkonzentration [%] und Homogenität anhand der Standardabweichungen in den Formulierungen

Formulierung		Konzentration Wirkstoff B [%]
S01	Mittelwert	24,2
MI003 Mischung	Stabw	2,4
S02	Mittelwert	22,5
SV010 Mischung	Stabw	5,9
S03	Mittelwert	23,1
5 % Feine Laktose, SV010 Mischung	Stabw	1,4
S04	Mittelwert	23,0
10 % Feine Laktose, SV010 Mischung	Stabw	3,1
S05	Mittelwert	23,8
1 % Aerosil, SV010 Mischung	Stabw	3,3
S06	Mittelwert	22,6
2,5 % Aerosil, SV010 Mischung	Stabw	5,2
S07	Mittelwert	24,6
5 % Feine Laktose, 1 % Aerosil, SV010 Mischung	Stabw	1,5
S08	Mittelwert	24,8
10 % Feine Laktose, 2,5 % Aerosil, SV010 Mischung	Stabw	1,9

Tabelle 18 zeigt, dass die Homogenität bei Formulierung S02 nicht gegeben ist. Darüberhinaus liegt auch Formulierung S06 nicht mehr im Toleranzbereich von +/- 3,7 (+/- 15%). Die Formulierungen werden trotzdem hinsichtlich ihrer aerodynamischen Eigenschaften charakterisiert.

Die Formulierungen werden je 3-mal mittels NGI bei 30 [L/min] vermessen. Zur Dispergierung wird 60 mg Formulierung in eine 3 mm tiefe, runde Pulverkavität gefüllt, und anschließend mit 50 µl verdampften Treibgas durch eine 22/15 mm Düse und ein 60 mm langes Mundstück mit 5°-Konus ausgebracht.

Vergleicht man die Respitose® ML003 Formulierung B S01 mit der Respitose® SV010 Formulierung B S02, fallen mehrere signifikante Trends auf. Die Fine Particle Fraction steigt sich im Mittel von 13,1 % mit der ML003-Laktose auf 38,5 % mit der SV010-Laktose. Die Entleerung fällt allerdings gleichzeitig von 33,5 auf 19,4 % und somit auch die Delivered Dose von 5,2 mg auf 3,0 mg. Aufgrund des besseren inhalativen Anteils erhält man letztlich mit der S02 Formulierung 1,13 (+/- 0,10) mg und mit der S01 Formulierung nur 0,66 (+/- 0,10) mg (t-Test $p = 0,0068$). Der Wirkstoffgehalt der zurückbleibenden Pulvermenge reduziert sich in keinem der beiden Fälle.

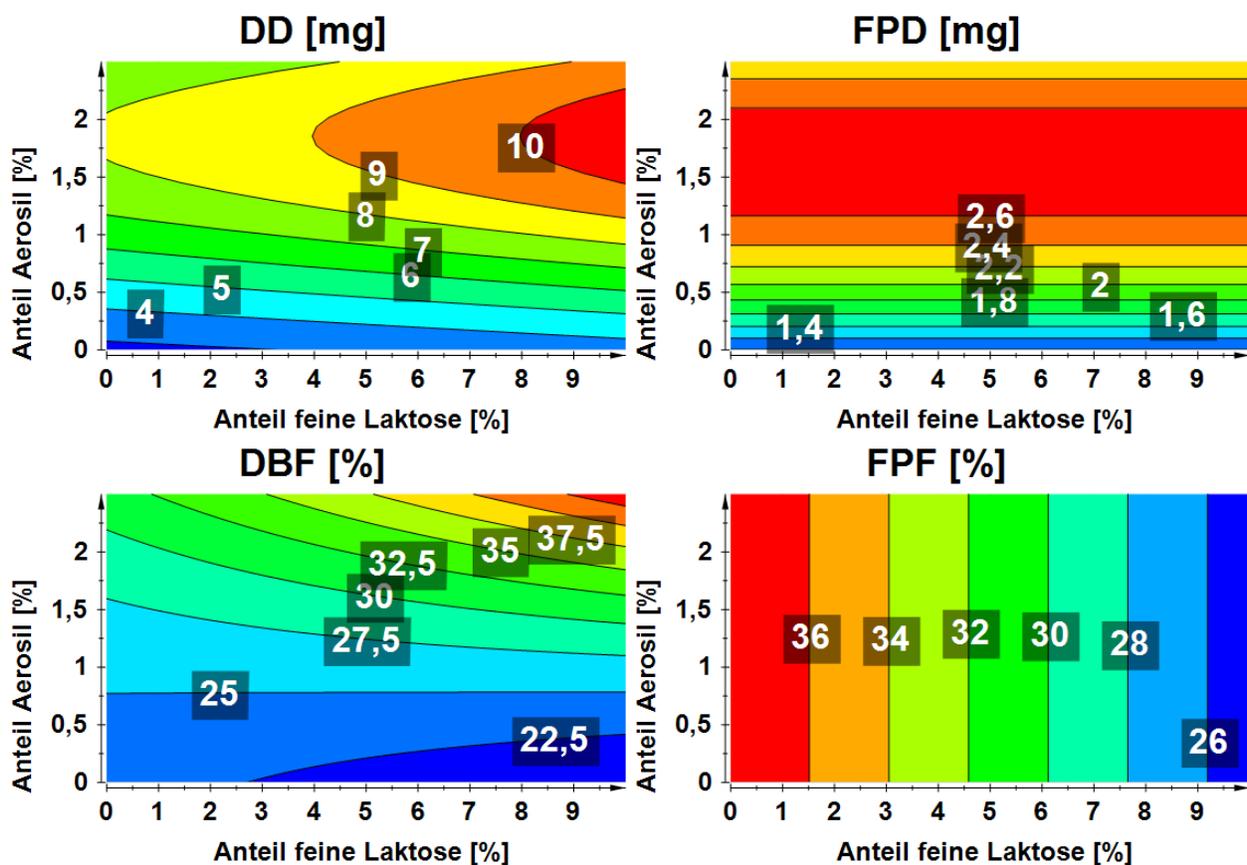


Diagramm 38 DD [mg], FPD [mg], DBF [%] und FPF [%] in NGI-Messungen mit den Formulierungen B S02-08 gemessen als Funktion des Anteils an Aerosil [%] und feiner Laktose [%] in einem Contour Plot.

Aerosil verbessert die Entleerung (DBF) und im selben Maß auch die DD. Bei gleichbleibender FPF steigt mit Erhöhung der DD auch die FPD. Die FPF kann durch Zugabe feiner Laktose reduziert werden.

Diagramm 38 zeigt die Ergebnisse in Abhängigkeit von Aerosil und feiner Laktose. Aerosil übt einen sehr starken Effekt auf die Delivered Blend Fraction und in Folge dessen auch auf die Delivered Dose. Da mit zunehmendem Anteil Aerosil die DD ansteigt erhöht sich somit auch die FPD. Da auch mehr Hilfsstoff abgegeben wird, bleibt die Fine Particle Fraction dagegen vom Aerosilanteil weitgehend unbeeinflusst. Die Fine Particle Fraction lässt sich signifikant durch den Anteil an feiner Laktose reduzieren und man misst den besten Wert von ca. 44 % mit der 1 % Aerosil Mischung ohne einen Zusatz feiner Laktose. Ansonsten übt die feine Laktose einen schwachen Effekt auf die Delivered Dose bzw. die Entleerung aus, wodurch in Kombination mit Aerosil ein Wert von knapp 10 mg erreicht wird. Die Qualität der Datenkorrelation reicht von sehr gut für die DD ($Q^2 = 0,830$; $R^2 = 0,906$) und FPD ($Q^2 = 0,925$; $R^2 = 0,942$) bis gerade noch ausreichend für DBF ($Q^2 = 0,404$; $R^2 = 0,696$) und FPF ($Q^2 = 0,417$; $R^2 = 0,613$).

Bemerkenswert ist außerdem die Reduktion des Wirkstoffgehalts der zurückbleibenden Formulierung. Hier erzielt die Formulierung B S06 mit nur 1 % Aerosilzusatz einen Wert von ca. 10 % anstatt der zu erwartenden 25 % Wirkstoff aus der Ausgangsformulierung. Sobald Aerosil zugesetzt ist, erreicht man auch in allen anderen Formulierungen einen reduzierten Wirkstoffgehalt. (Einzeldaten nicht gezeigt)

Anschließend werden jeweils 30 mg der Formulierungen B S01 und B S02 noch einmal mit dem HandiHaler®, einem Kapsel basiertem Gerät, bei 39 L/min bzw. einem Unterdruck von 4 kPa 3-mal ausgebracht.

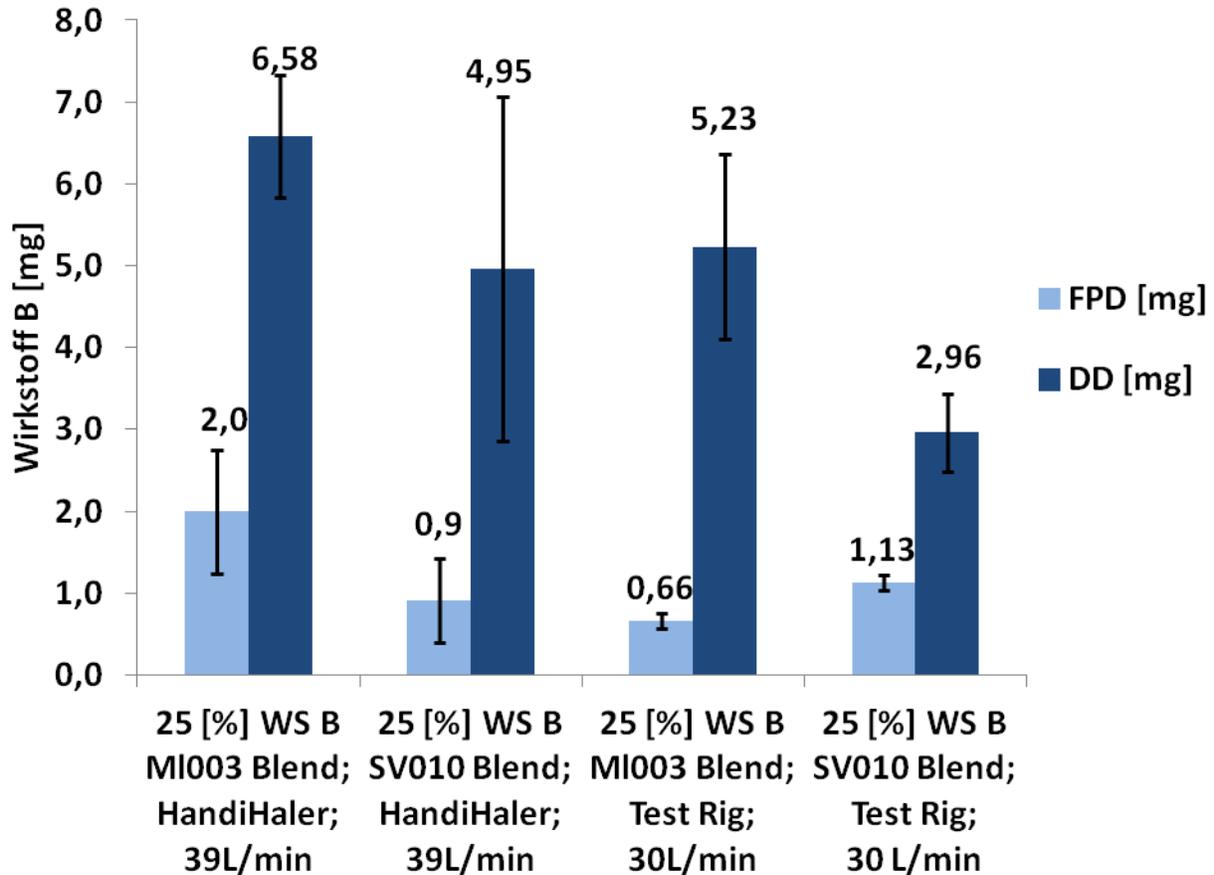


Diagramm 39 Vergleich der FPD [mg] und DD [mg] aus NGI-Messungen von HandiHaler® & Test Rig unter Variation der in den Formulierungen eingesetzten Laktosen ML003 und SV010.

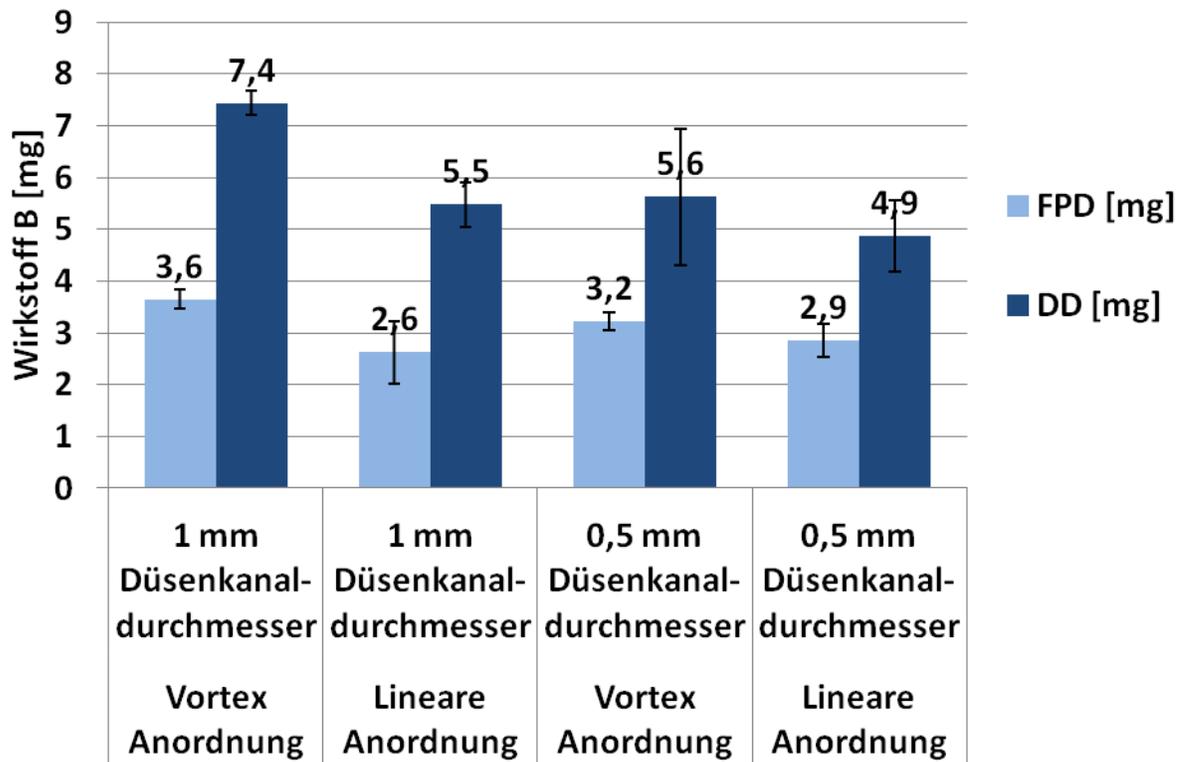
Trotz hoher Abweichungen in der DD zeigt sich ein gegensätzlicher Trend für die FPD-Ergebnisse. So erzielt man mit HandiHaler und MI003 Blend bessere FPD-Ergebnisse als mit HandiHaler und SV010 Blend. Dieser Trend dreht sich mit dem Test Rig um.

Diagramm 39 zeigt die so gemessenen Ergebnisse und vergleicht diese mit den vorher durchgeführten Experimenten am Test Rig. Vergleicht man die mit dem HandiHaler® erzielte Delivered Dose, so fällt die enorm große Abweichung mit der Laktose SV010 Mischung auf, mit im Mittel nicht signifikant niedrigeren Ergebnissen. Allgemein ist die Reproduzierbarkeit sehr gering. Mit der ML003 Formulierung erreicht man fast signifikant höhere FPD-Werte (t-Test $p = 0,054$) und gerade noch signifikant höhere Werte in der Fine Particle Fraction (t-Test $p = 0,044$)

auf einem Niveau von 95 %. Die Ergebnisse zur Fine Particle Dose zeigen bei Verwendung des Test-Rigs einen umgekehrten Trend. Mit der SV010 Formulierung erzielt man deutlich signifikant höhere inhalierbare Dosen als mit der ML003 Formulierung (t-Test $p = 0,001$). Die Entleerung bzw. die Delivered Dose ist signifikant kleiner (t-Test $p = 0,012$) und damit steigt auch die Fine Particle Fraction an (t-Test $p = 0,001$). Insgesamt werden mit dem Test-Rig niedrigere Werte erzielt, und man benötigt deutlich höhere Einwaagen von 60 mg gegenüber 30 mg im HandiHaler.

Im Anschluss durchgeführte, ergänzende Experimente sollen die 1 % Aerosil Formulierung B S05 mit einer veränderten Inhalatorkonfiguration untersuchen. Es wird die lineare Anordnung mit der Vortex-Anordnung verglichen, sowie neben der 15/22 mm Düse mit 1 mm Durchmesser auch eine solche Düse mit einem Durchmesser von 0,5 mm verwendet. Jede Konfiguration wird 2-mal am NGI bei einer Flussrate von 30 L/min mit 100 μ l verdampften Treibgas ausgebracht. Die lineare Anordnung wird mit 50 mg und die Vortex-Anordnung mit 60 mg in jeweils 3 mm tiefen Kavitäten betrieben.

Diagramm 40 zeigt, dass die Verwendung von 100 μ l Treibgas im direkten Vergleich zu den vorher gemessenen und beschriebenen 50 μ l eine deutlich höhere inhalierbare Dosis erzielt, da sich die Fine Particle Dose von 2,6 mg auf 3,6 mg bei Verwendung der Vortex Anordnung mit der 1 mm Kanaldurchmesser-Düse erhöht. Auch die Delivered Dose erhöht sich von 5,3 mg auf 7,4 mg. Vergleicht man die verschiedenen Konfigurationen in Diagramm 40 untereinander, so wird die höchste inhalierbare Dosis mit der Vortex Anordnung und dem 1 mm Düsenkanal-Durchmesser erreicht. Der Unterschied zur korrespondierenden linearen Anordnung ist allerdings nicht mehr ganz signifikant (t-Test $p = 0,075$). Die Delivered Dose ist hier mit 7,4 mg dagegen deutlich höher als die 5,5 mg (t-Test $p = 0,015$). Betrachtet man die zwei Anordnungen unter Verwendung der 0,5 mm Düse, sind bezüglich der FPD- und DD-Werte keinerlei signifikante Unterschiede mehr feststellbar. Die Delivered Dose schwankt jedoch deutlich mehr, und die relative Standardabweichung steigert sich um 20 % RSD von +/-3,2 % bei der Vortex-Anordnung mit 1 mm Düsenkanal-Durchmesser auf +/-23,3 % mit 0,5 mm Düsenkanal-Durchmesser.



Inhalator Konfiguration

Diagramm 40 FPD [mg] & DD [mg] ermittelt aus NGI-Experimenten in Abhängigkeit verschiedener Test-Rig-Konfigurationen.

In der Vortex Anordnung mit 1 mm Düsenkanaldurchmesser können in der Spitze bis zu 3,6 mg erzielt werden. Durch Einsatz des 0,5 mm Düsenkanaldurchmessers verschlechtert sich die Reproduzierbarkeit etwas.

Ein Vergleich der DBF von linearer und Vortex-Anordnung in Diagramm 41 ergibt für beide Düsenkanal-Durchmesser eine signifikant bessere Entleerung der linearen Anordnung (t-Test $p = 0,001$ für 1 mm und t-Test $p = 0,039$ für 0,5 mm). Die DBF ist in der linearen Anordnung bei 1 mm Düsenkanal-Durchmesser höher als bei 0,5 mm, allerdings nicht mehr signifikant auf einem Niveau von 95 % (t-Test $p = 0,089$). Die Werte für die Fine Particle Fraction sind allgemein auf einem sehr hohen Niveau und es wird in der Spitze bis zu 65 % gemessen. Die Vortex-Anordnung arbeitet mit der 0,5 mm Kanaldurchmesser-Düse sehr unreproduzierbar mit Schwankungen von +/- 50 % in der Ausbringung. In der linearen Anordnung werden mit der 0,5 mm Düse allerdings höhere Werte für die FPF erzielt, wenn auch nicht mehr signifikant (t-Test $p = 0,090$).

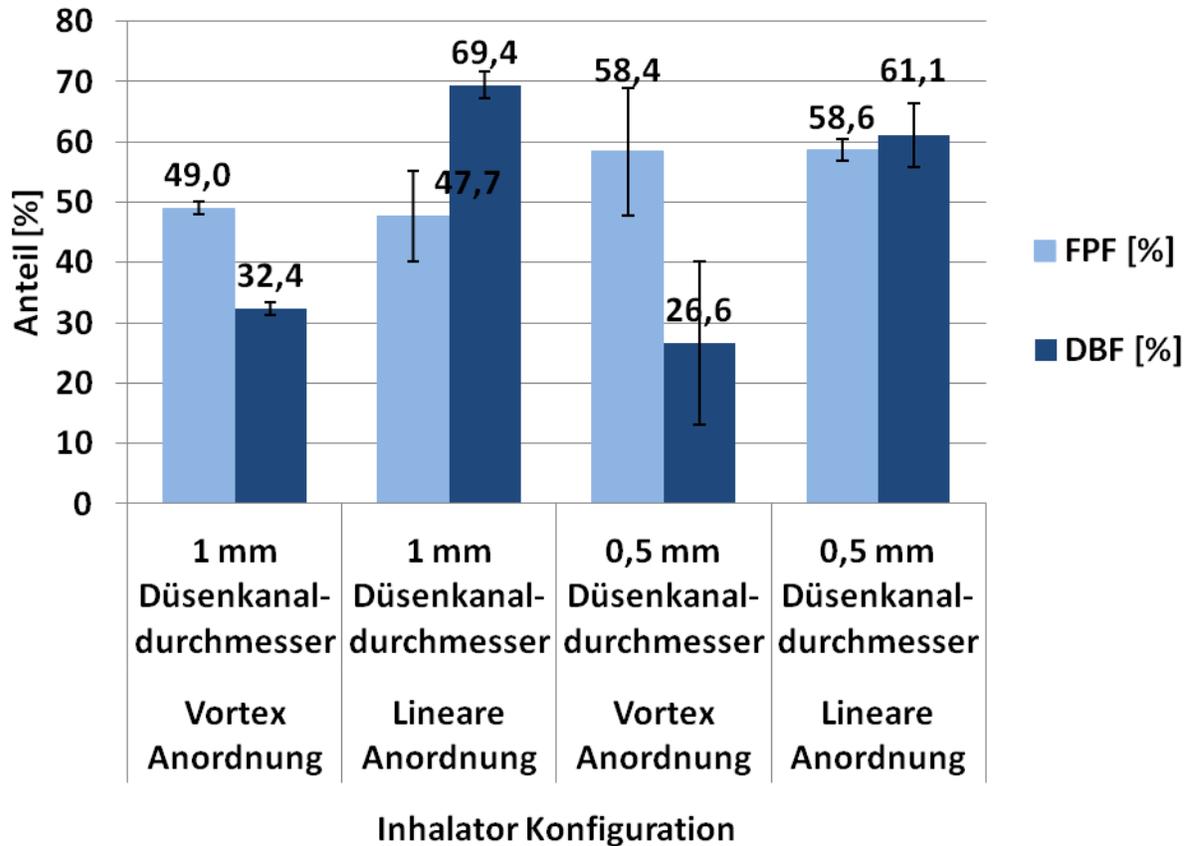


Diagramm 41 FPF [%] & DBF [%] ermittelt aus NGI-Experimenten in Abhängigkeit verschiedener Test-Rig-Konfigurationen.

Mit der linearen Anordnung erhält man eine bessere Entleerung und die 0,5 mm kann eine höhere Fine Particle Fraction bzw. Dispergierung erreichen.

Mit Fertigstellung der Düsen der 2. Generation werden diese ebenfalls mit Formulierungen B S02 und S05 charakterisiert. Zwischen den vorhergehenden Versuchen und diesen liegen ca. 6 Monate. Exemplarisch wird hier die ovale Düse mit einer Querschnittsfläche von 0,45 mm² besprochen. Für diese Experimente wird die lineare Anordnung mit einer 3 mm tiefen Pulverkavität, 100 µl verdampften Treibgas, und sonst gleichen Einstellungen wie zuvor gewählt. Die Ausbringungen von je 50 mg Formulierung B S02 ohne und S05 mit 1 % Aerosil erfolgen je 3-mal bei Flussraten von 30 und 60 L/min.

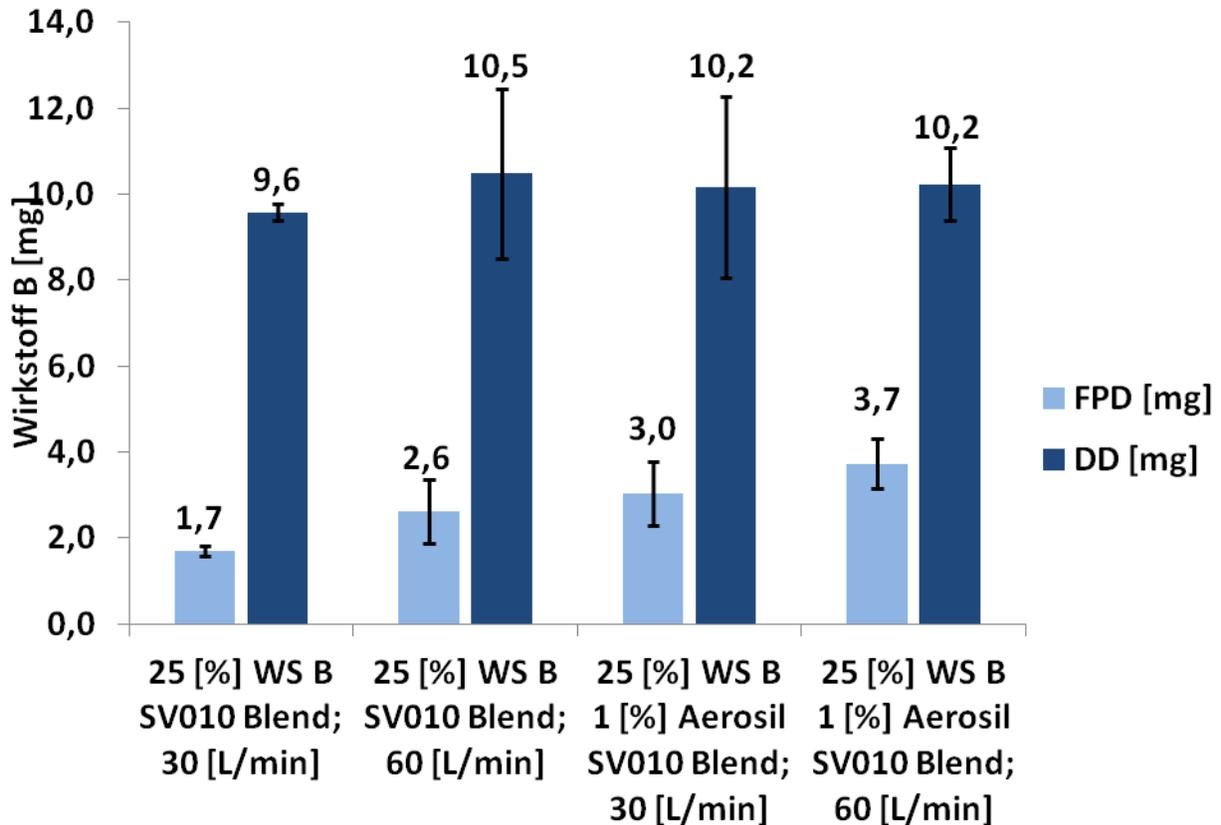


Diagramm 42 FPD [mg] & DD [mg] aus NGI-Messungen der Formulierungen B S02 und S05, ausgebracht mittels der ovalen Düse der 2. Generation in Abhängigkeit der Flussraten 30 und 60 [L/min]

Es zeigt sich, dass im Vergleich zu den vorhergehenden Messungen mit Düsen der 1. Generation die Schwankungen sehr hoch sind. Es werden deutlich höhere DD-Werte erzielt, bei in etwa gleich hohen FPD-Werten.

Die Schwankungen der Fine Particle Dose sowie der Delivered Dose, wie in Diagramm 42 gezeigt, sind unabhängig von der Inhalator-Konfiguration mit bis zu 20,7 % relativer Standardabweichung sehr hoch. Im Vergleich zu den Düsen der 1. Generation werden bei 30 L/min deutlich höhere Werte in der Delivered Dose erzielt, wenn auch nur in etwa gleich hohe Werte für die FPD erzielt werden können. Eine Flussratenabhängigkeit zeigt sich bei der Formulierung B S02 ohne Aerosilzusatz von durchschnittlich 65 %. Die Formulierung B S05 mit 1 % Aerosilzusatz wäre mit 82 % innerhalb der Toleranzgrenzen, jedoch unter Vorbehalt der starken Streuung von bis zu 24,4 % relativer Standardabweichung.

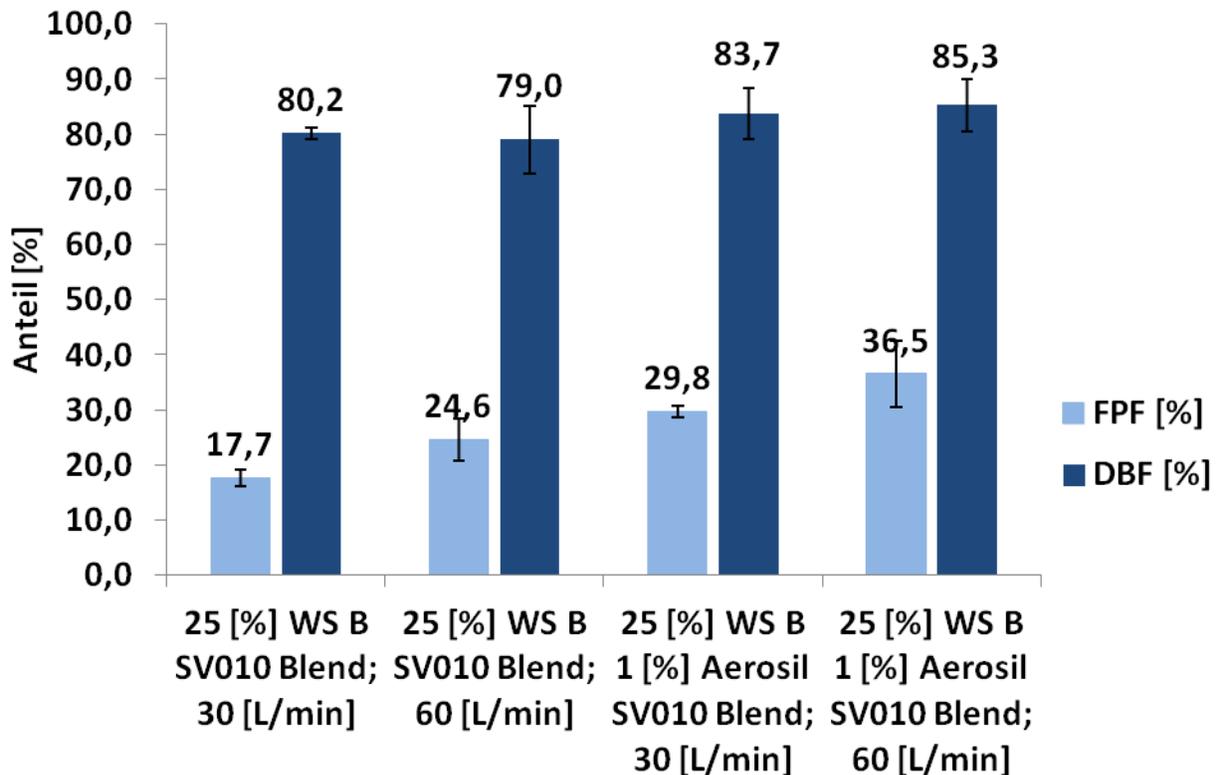


Diagramm 43 FPF [%] & DBF [%] aus NGI-Messungen der Formulierungen B S02 und S05, ausgebracht mittels der ovalen Düse der 2. Generation in Abhängigkeit der Flussraten 30 und 60 [L/min]

Im Gegensatz zur vorher abgebildeten stark schwankenden DD ist die DBF bzw. die Entleerung des Test-Rigs reproduzierbar.

Zieht man zusätzlich die Werte für FPF und DBF aus Diagramm 43 heran, wird deutlich, dass die Streuung für die reine Entleerung des Inhalators mit maximal 6 % relativer Standardabweichung eher gering ist. Die FPF ist für die Formulierungen mit Aerosilzusatz unabhängig von der Flussrate höher als ohne Zusatz, t-Test $p = 0,00017$ für den Vergleich der beiden Formulierungen bei 30 L/min, und t-Test $p = 0,043$ für den Vergleich der Formulierung ohne Zusatz bei 60 L/min mit der 1 % Aerosil Formulierung bei 30 L/min).

5.2.2. Formulierung BM

Die Formulierung BM besteht aus 98 % Wirkstoff und 2 % Additiv, die zusammen prozessiert wurden. In Folge dessen wird für einen solch hohen Wirkstoffanteil eine gute Dispergierbarkeit ermöglicht. Somit ist diese Formulierung sehr geeignet für Hoch-Dosis Anwendungen.

Um das Test-Rig mit der Formulierung BM zu charakterisieren, werden 3 verschiedene NGI-Experimente immer in der linearen Anordnung und dem 40 mm langen Mundstück der 2. Generation bei 30 [L/min] je 3-mal durchgeführt.

Für diese Formulierung eignet sich auch eine kleine, tropfenförmige Pulverkavität, die nur ein Fassungsvermögen von 21 mg hat. Diese wird mit einer Düse der 2. Generation, die einen Innenkanaldurchmesser von 0,5 mm hat, kombiniert und mit 50 µl verdampften Treibgas betrieben.

In einem weiteren Experiment wird die Konfiguration entsprechend Formulierung A verwendet. Eine 3 mm tiefe, ovale Pulverkavität wird mit der ovalen, 0,5 mm hohen und 1 mm breiten Düse der 2. Generation kombiniert und mit 50 mg Formulierung BM gefüllt. Im Anschluss wird das Gemisch mit 100 µl verdampften Treibgas ausgebracht.

Abschließend wird eine 4 mm tiefe ovale Pulverkavität mit 75 mg gefüllt und mit 100 µl verdampften Treibgas unter Verwendung des Pulsgebers ebenfalls durch eine Düse der 2. Generation mit 0,5 mm Kanal-Durchmesser zerstäubt. Der Pulsgeber wird mit einer Taktung von 200 ms Verzögerung und einer Öffnungszeit von 7 ms betrieben.

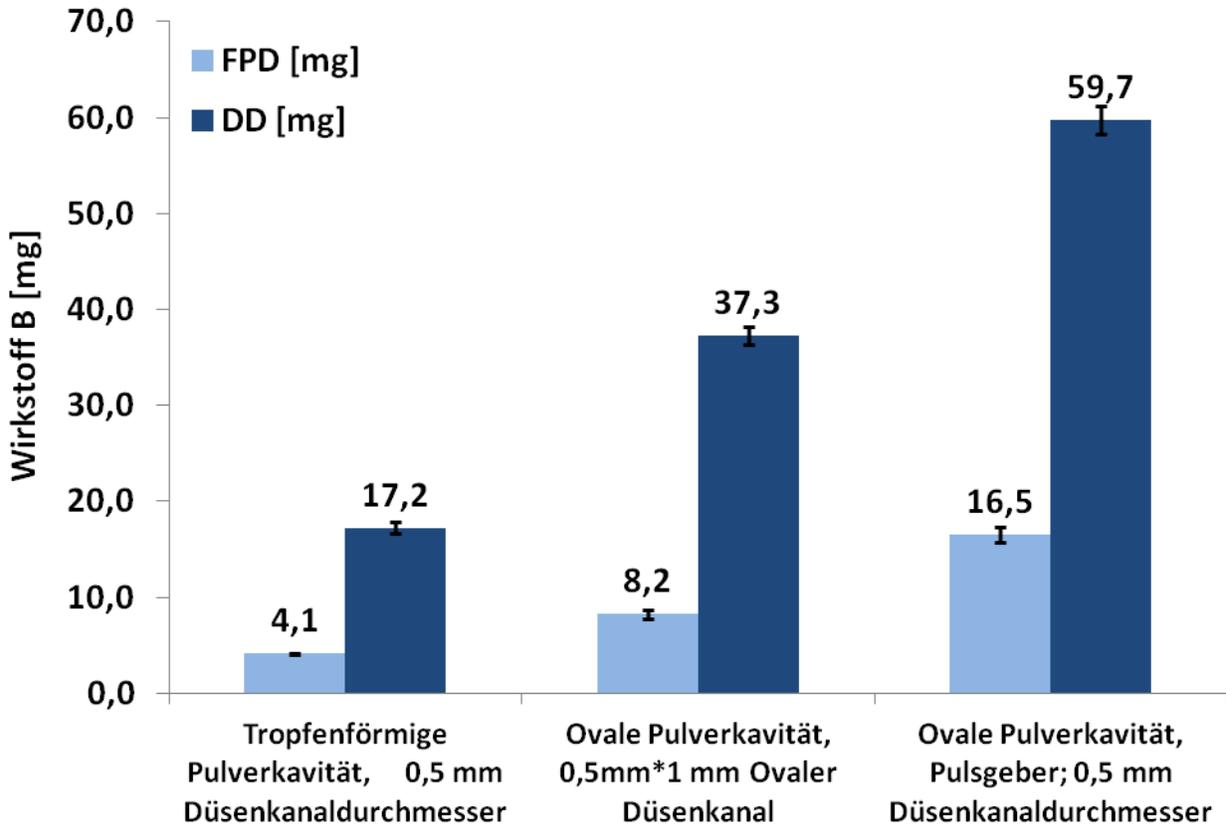


Diagramm 44 FPD [mg] & DD [mg] aus NGI-Experimenten mit unterschiedlichen Test-Rig Konfigurationen und der Formulierung BM

Je nach gewählter Konfiguration können FPD-Werte von 4,1 – 16,5 mg erzielt werden.

Die Ergebnisse aus Diagramm 44 zeigen, dass eine hohe inhalierbare Dosis schon mit der kleinen tropfenförmigen Kavität möglich ist. Hier wird eine FPD von 4,1 mg (+/-0,1 mg) bei einer DD von 17,2 mg erreicht. Die inhalierbare Dosis verdoppelt sich mit der zweiten Konfiguration auf 8,2 mg (+/- 0,4 mg) und noch ein weiteres Mal mit der dritten Konfiguration auf insgesamt 16,5 mg (+/-1,3 mg). Die Delivered Dose steigt dementsprechend auf ca. 60 mg an.

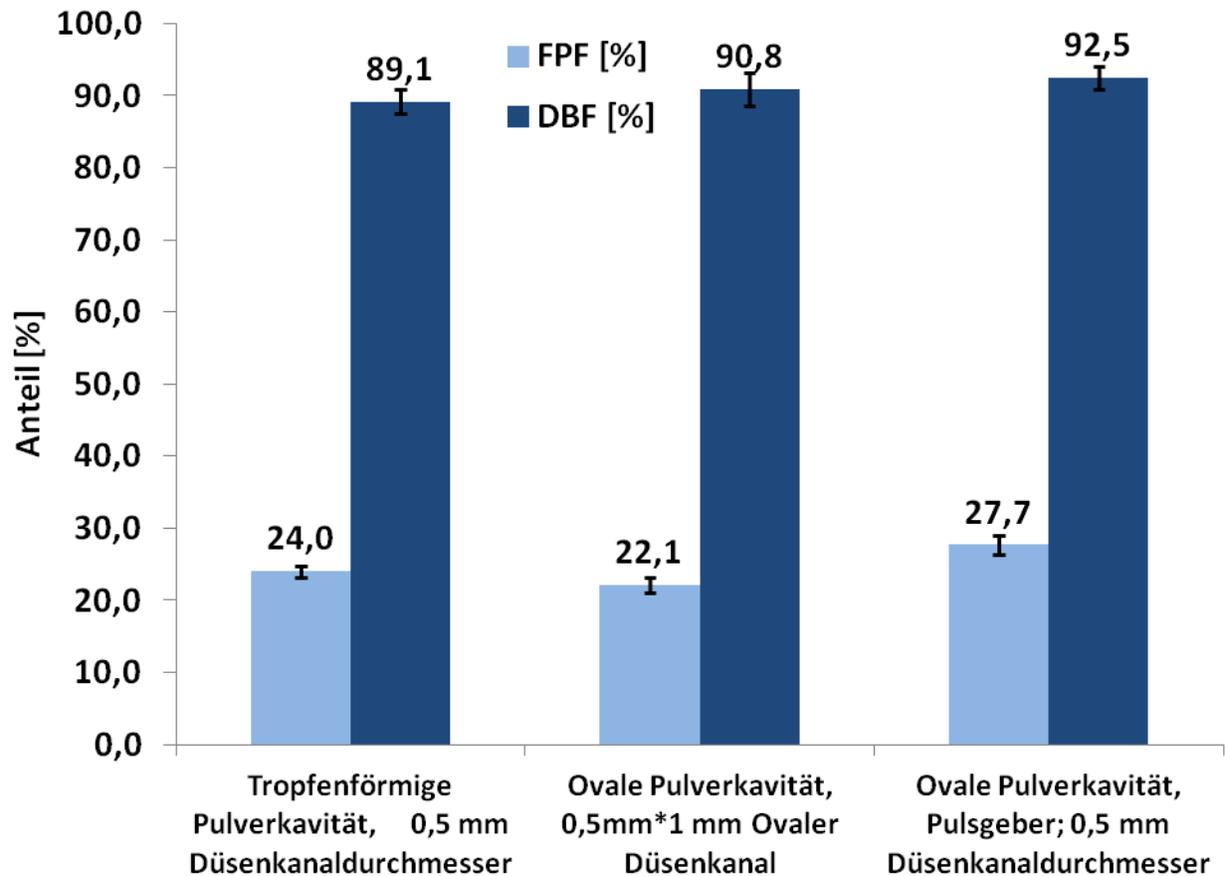


Diagramm 45 FPF [%] & DBF [%] aus NGI-Experimenten mit unterschiedlichen Test-Rig Konfigurationen und der Formulierung BM

Die Entleerung ist insgesamt auf einem sehr hohen Niveau von 90 %. Die FPF ist am niedrigsten bei Verwendung der ovalen Düse und kann mit dem kleineren Kanal der 0,5 mm Düse gesteigert werden. Eine zusätzliche Verbesserung ist mittels des Pulsgebers zu erreichen.

Diagramm 45 zeigt die zugehörigen Werte für die FPF und DBF an. Die Entleerung ist insgesamt auf einem sehr hohen Niveau. Sie wird zum Pulsgeber hin besser und unterscheidet sich signifikant zwischen der Konfiguration mit der tropfenförmigen Kavität und der Konfiguration mit Pulsgeber (t-Test $p = 0,032$). Die Fine Particle Fraction ist vergleichbar zu bereits vorher durchgeführten Versuchen mit anderen Formulierungen. Die Effizienz steigt von 22,1 % FPF der Konfiguration mit ovalen Düsenkanal auf 24,0 % FPF der tropfenförmigen Pulverkavität an (t-Test $p = 0,033$). Anschließend verbessert sich die Dispergierung weiter bis zu einem Wert von durchschnittlichen 27,7 % unter Verwendung der Konfiguration mit Pulsgeber (t-Test $p = 0,008$).

5.3. Dosierung

5.3.1. Flussratenabhängige Dosierung

Die verschiedenen Konfigurationen werden bezüglich ihrer Flussratenabhängigkeit untereinander verglichen. Dazu wird das zuvor mit dem NGI durchgeführte Experiment zu dem 40 mm langen Mundstück der 2. Generation mit 2 weiter entwickelten Konfigurationen durchgeführt und verglichen.

Der zuvor durchgeführte Versuch verwendet eine ovale 0,5 mm x 1 mm Düse der 2. Generation, eine 3 mm tiefe, ovale Pulverkavität, welche mit 50 mg Formulierung A gefüllt ist und mit 100 µl verdampften Treibgas betrieben wird.

In einem weiter entwickelten Versuch wird die ovale Düse durch eine Düse der 2. Generation mit 0,5 mm Durchmesser ersetzt und die Formulierung A mit Hilfe des Pulsgebers unter Verwendung von 100 µl Treibgas zerstäubt.

Abschließend wird die Formulierung A durch 21 mg Formulierung BM in einer tropfenförmigen Pulverkavität ersetzt und mit 50 µl verdampften Treibgas durch eine 0,5 mm Düse der 2. Generation ausgebracht.

Alle Konfigurationen werden je 3-mal bei 30; 60 und 90 L/min, bzw. 0,5; 2 und 4 kPa ausgebracht.

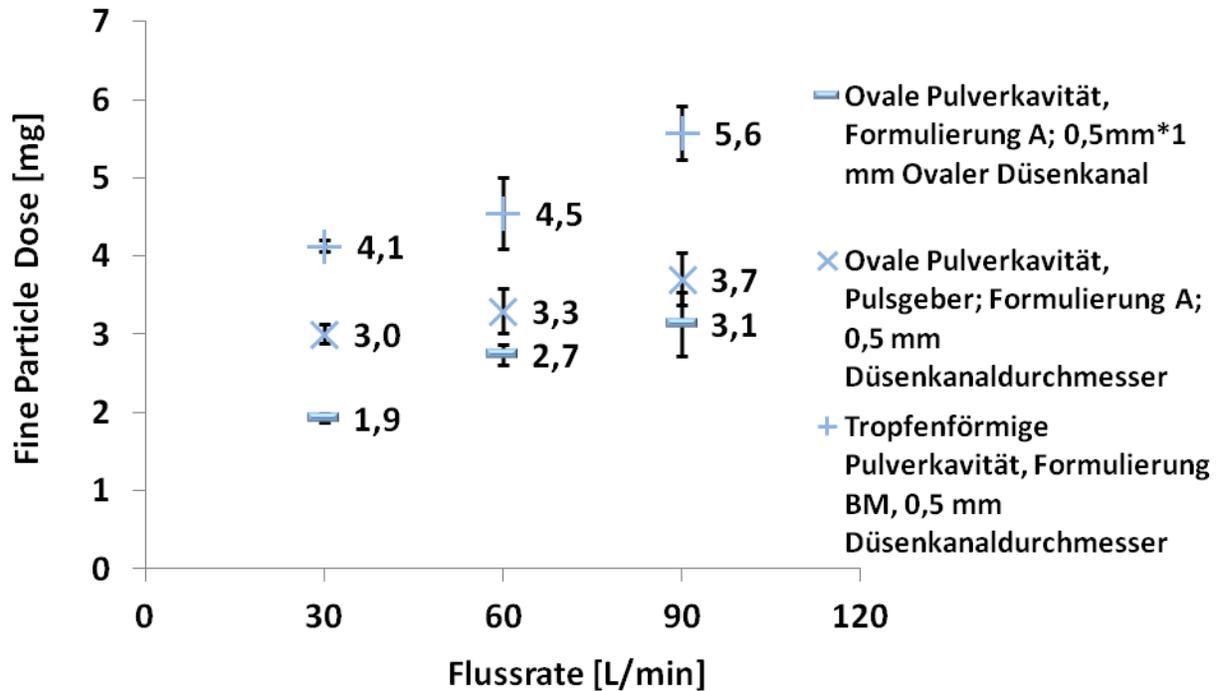


Diagramm 46 FPD [mg] verschiedener Test-Rig-Konfigurationen in Abhängigkeit ihrer Flussrate [L/min]

Die niedrigste Flussratenabhängigkeit in der Fine Particle Dose erreicht die mittlere Konfiguration mit Pulsgeber in einem Verhältnis von niedrigster zu höchster Flussrate von 81,1 %. Die Konfiguration mit tropfenförmige Pulverkavität erreicht hier ein Verhältnis von 74,1 %. Die oberste Konfiguration mit den niedrigsten FPD-Werten erhält immer noch eine Abhängigkeit von 61,4 %.

Die Ergebnisse zur Fine Particle Dose aus Diagramm 46 sind für die erste Konfiguration mit ovalem Düsenkanal bereits in 5.1.8 beschrieben. Bezgl. der Delivered Dose gibt es keine signifikanten Unterschiede und bei einer Flussrate von 30 L/min erhält man immer noch eine FPD von 61,4 % (+/- 1,9 % Standardabweichung) der FPD bei 90 L/min.

Die 2. Konfiguration erzielt mit der Verwendung des Pulsgebers über einen sehr weiten Bereich eine hohe inhalierbare Dosis. So beträgt das Verhältnis von mittlerer FPD bei 30 L/min zur FPD bei 90 L/min 81,1 % und von 60 zu 90 L/min 89,1 %. Die Unterschiede zwischen 90 zu 60 und 90 zu 30 L/min sind mit t-Test $p = 0,043$ und t-Test $p = 0,014$ signifikant. Zwischen 60 und 30 L/min besteht kein signifikanter Unterschied mehr (t-Test $p = 0,085$). Des Weiteren ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezgl. der Delivered Dose.

Die mit der tropfenförmigen Pulverkavität erzielten inhalierbaren Dosen sind innerhalb des angestrebten Toleranzbereichs. Bei 30 L/min werden noch 74,1 % und bei 60 L/min noch 81,6 % der FPD von 90 L/min ausgebracht. Die Unterschiede in der Fine Particle Dose sind deutlich

signifikant (t-Test $p = 0,001$ und $p = 0,018$), wohingegen sich für die Delivered Dose keine signifikanten Unterschiede ergeben.

Im Vergleich der drei Varianten fällt auf, dass mit der Formulierung BM bei sehr niedriger Flussratenabhängigkeit die höchsten Dosen erzielt werden und mit dem Pulsgeber die geringste Flussratenabhängigkeit gemessen wird.

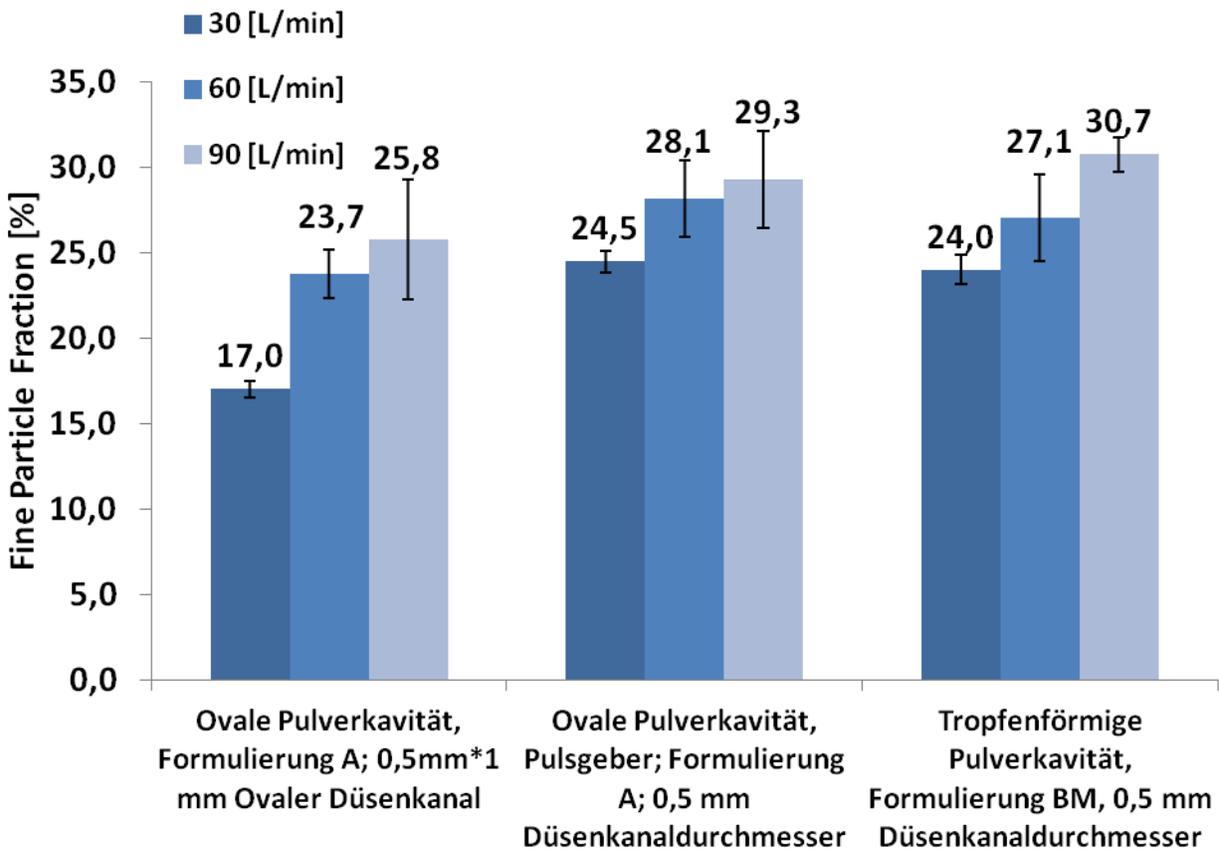


Diagramm 47 FPF [%] verschiedener Test-Rig-Konfigurationen in Abhängigkeit ihrer Flussrate [L/min]

Die Konfigurationen mit 0,5mm Düsenkanaldurchmesser liegen auf dem gleichen Niveau für die Fine Particle Fraction. Die Düse mit ovalem Düsenkanal erzielt etwas tiefere Flussraten und hat einen sehr starken Anstieg der FPF von 30 auf 60 L/min.

Diagramm 47 zeigt die Fine Particle Fraction aus den Ergebnissen dieser Versuche. Mit der Düse mit ovalen Düsenkanal kommt es zu einem signifikanten Anstieg des inhalativen Anteils von 30 auf 60 L/min (t-Test $p = 0,002$), aber nicht mehr von 60 auf 90 L/min (t-Test $p = 0,400$).

Dies verhält sich fast genauso mit der Pulsgeberkonfiguration mit einem p-Wert von 0,027 für den Übergang von niedriger auf hohe Flussrate. Der Unterschied zwischen mittlerer und hoher Flussrate ist nicht mehr signifikant mit $p = 0,087$ t-Test.

Für die tropfenförmige Pulverkavität gilt ein signifikanter Unterschied zwischen 90 und 60 L/min (t-Test $p = 0,040$), sowie kein signifikanter Unterschied mehr zwischen 30 und 60 L/min (t-Test $p = 0,060$). Darüberhinaus lassen sich keinerlei signifikanten Unterschiede zwischen Pulsgeberkonfiguration und tropfenförmiger Variante messen.

Abschließend wird ein zusätzlicher Vergleich mit der Formulierung A im HandiHaler® durchgeführt. Die Kapseln werden mit 35 mg Pulver gefüllt und bei Flussraten von 39 L/min und 20 L/min am Next Generation Impaktor vermessen. Diese Flussraten entstehen durch einen angelegten Unterdruck von 4 bzw. 1 kPa.

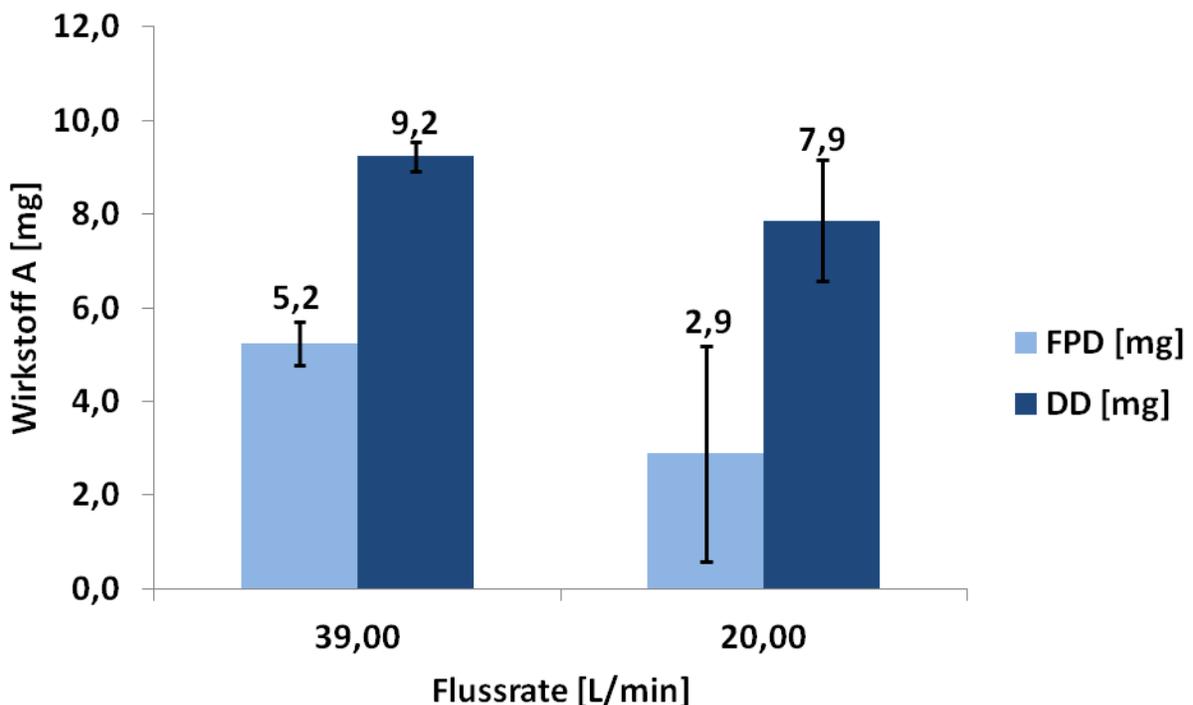


Diagramm 48 FPD [mg] & DD [mg] aus NGI-Ausbringungen von 35 mg Formulierung A (11,4 mg Wirkstoff A) mittels HandiHaler® in Abhängigkeit der Flussrate.

Bei 39 L/min werden sehr hohe inhalierbare Dosen von 5,2 mg gemessen. Bei niedrigerer Flussrate entstehen hier sehr starke Schwankungen.

Die in Diagramm 48 abgebildeten Ergebnisse zeigen die so gemessene Fine Particle Dose und Delivered Dose. Der HandiHaler® erreicht bei 39 L/min mit der vergleichsweise geringen Wirkstoffmenge von etwa 11,4 mg eine inhalierbare Dosis von 5,24 mg (+/-0,5 mg Standardabweichung). Zusammen mit einer Delivered Dose von 9,2 mg ergibt sich dementsprechend ein inhalierbarer Anteil von ca. 58 %.

Operiert man anschließend bei niedriger Flussrate misst man mit dem auf Kapselvibration basierten Gerät eine mittlere FPD von 2,9 mg bei einer Standardabweichung von 2,3 mg, was einer relativen Standardabweichung 79,9 % entspricht. Beschreibt man die Resultate auf andere Weise, so erhält man z. B. für den Median 2,1 mg, das 25 %-Quantil 1,09 mg und das 75 %-Quantil 5,5 mg.

5.3.2. Rachenmodell- und atemprofilabhängige Dosierung

Für eine weitere Charakterisierung der verschiedenen Konfigurationen werden zusätzliche Messungen mittels Rachenmodellen und daran angelegten Atemprofilen durchgeführt. Die unter Material & Methoden beschriebenen Atemprofile werden entsprechend verwendet.

Als erstes wird die Konfiguration mit ovaler 0,5 mm hoher Düse der 2. Generation, einer 3 mm tiefen ovalen Pulverkavität und dem 40 mm langen Mundstück der 2. Generation vermessen. 50 mg Formulierung A werden mit 100 µl verdampften Treibgas je Atemprofil und Modell 3-mal ausgebracht.

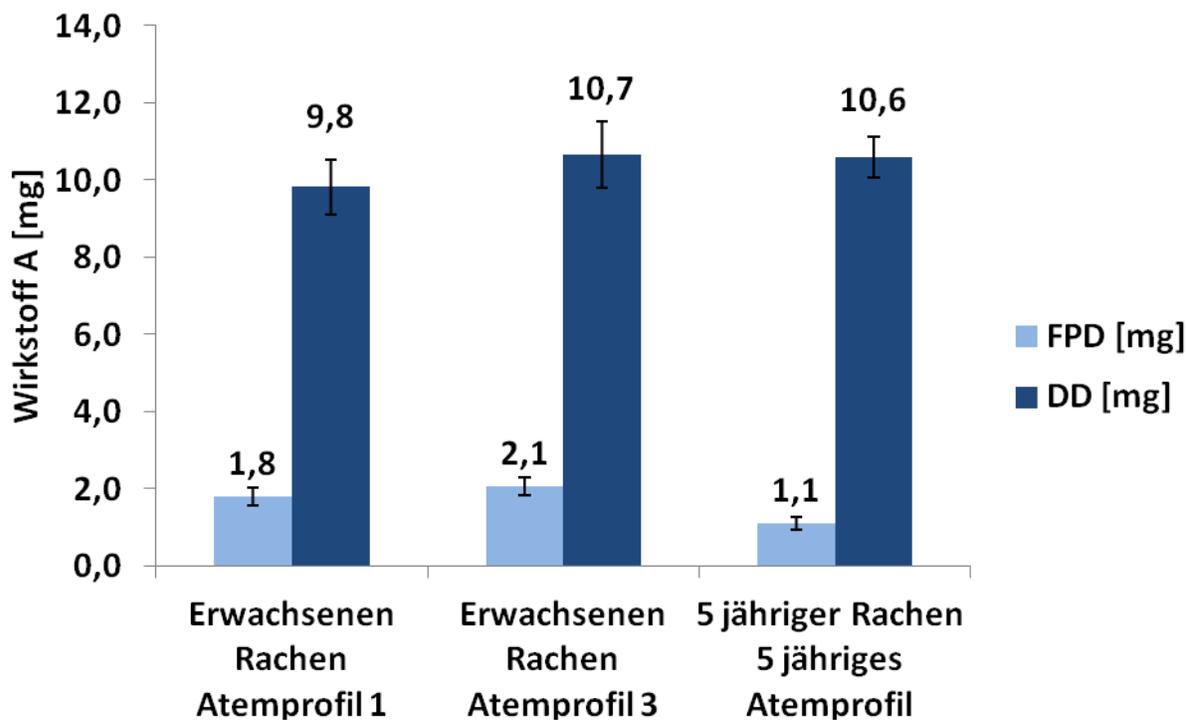


Diagramm 49 FPD [mg] und DD [mg], ermittelt aus 50 mg mittels Test-Rig ausgebrachter Formulierung A (16,25 mg Wirkstoff A), in Abhängigkeit von 3 verschiedenen Atemprofilen und passendem Rachenmodell.

In der Messapparatur mit Erwachsenen Rachen werden in etwa die gleichen FPD-Ergebnisse erzielt wie in der Arzneibuchmethode mit 30 L/min. Das Atemprofil 3 mit der höheren Flussrate und dem größeren Inhalationsvolumen erzielt leicht bessere Ergebnisse. Mit dem Rachenmodell eines 5 jährigen Kindes kann noch in etwa die Hälfte der FPD im Erwachsenenrachen erzielt werden.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Delivered Dose zwischen allen 3 gemessenen Varianten aus Diagramm 49. Im Mittel ist die Delivered Dose bei Atemprofil 1 etwas kleiner als bei Atemprofil 3. Die gravimetrisch bestimmte Entleerung des Test-Rigs lag hier bei 73,6 % (+/- 2 %) für Profil 1 im Gegensatz zu Profil 3 mit 82,1 % (+/- 5,5 %). Bei einer durchschnittlichen Wiederfindung des Wirkstoffs von 88,2 % ergibt sich für diese zwei Profile ein Anteil von 68,1 % und 74,9 % Delivered Dose an der wiedergefunden Menge von 14,3 mg Wirkstoff. Ursache für die schlechtere Entleerung ist wahrscheinlich die Auslöseapparatur, welche bei Herabdrücken der Kartusche mehr Kraft ausübt als dies bei der händischen Arzneibuch-Ausbringung der Fall ist. Bei einer nicht idealen Führung der Treibgaskartusche in dem modularen Test-Rig kann eine undichte Verbindung zwischen Ventilstamm der Treibgaskartusche und Anschlussplatte des Test-Rigs entstehen. Dadurch ist es möglich, dass Treibgas nicht durch die Düse sondern am Ventilstamm austritt und nicht mehr für die Ausbringung zur Verfügung steht. Weiterhin ist zu

beobachten, dass die Fine Particle Dose bei Verwendung des stärkeren Atemprofil 3 im Mittel leicht ansteigt. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (t-Test $p = 0,118$). Des Weiteren halbiert sich die inhalierbare Dosis in etwa bei Verwendung des Kinderrachens.

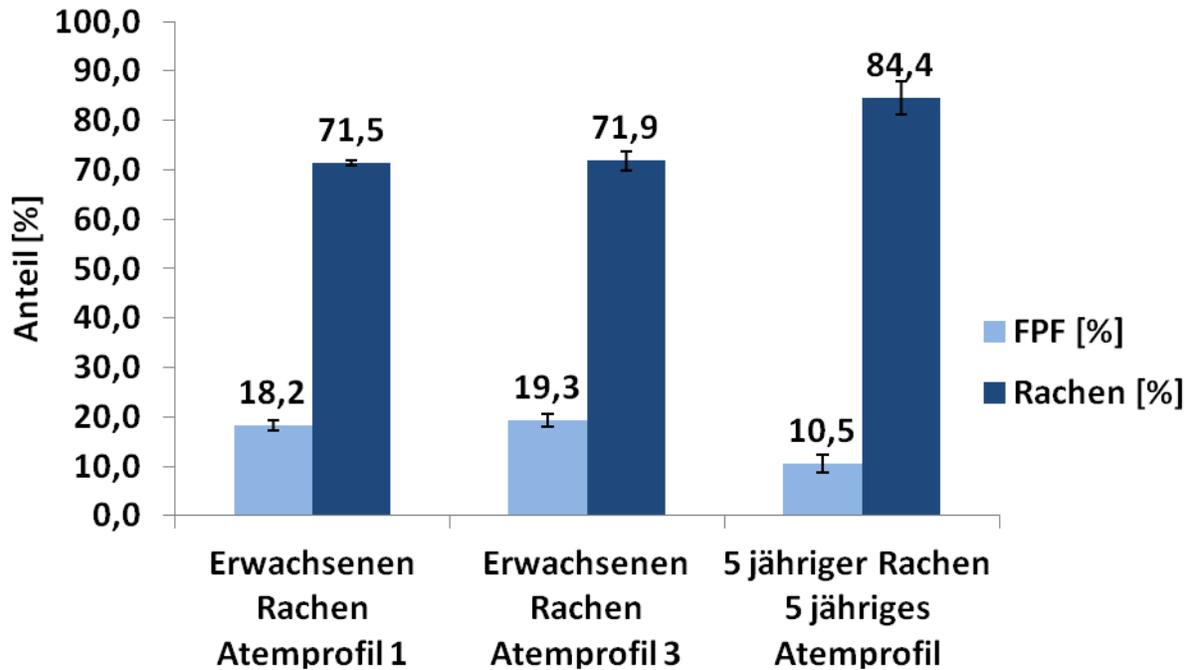


Diagramm 50 FPF [%] und Wirkstoffdeposition im Rachen [%], ermittelt aus 50 mg mittels Test-Rig ausgebrachter Formulierung A (16,25 mg Wirkstoff A), in Abhängigkeit von 3 verschiedenen Atemprofilen und passendem Rachenmodell.

In der Messapparatur mit Erwachsenen Rachen werden in etwa die gleichen FPF-Ergebnisse erzielt wie in der Arzneibuchmethode mit 30 L/min und sind vergleichbar zu den korrespondierenden FPD Ergebnissen. Der im Rachen impaktierende Anteil ist sehr hoch und in dem kleineren 5 jährigen Rachen wird noch einmal 10 % mehr abgeschieden.

In Diagramm 50 ist ein leichter, erneut nicht signifikanter, Anstieg der korrespondierenden FPF-Werte von Atemprofil 1 zu 3 erkennbar. Die einhergehende Rachendeposition ist ebenfalls auf einem gleichen Niveau von über 70 %. Im Kinderrachen impaktiert ein größerer Anteil Wirkstoff, welcher in etwa dem inhalierbaren Anteil im Vergleich zum Versuch mit erwachsenen Rachen fehlt.

Zusätzlich wird der Erwachsenen Rachen noch mit dem HandiHaler® und 2 passenden Atemprofilen untersucht. 35 mg Formulierung A werden in eine Kapsel gefüllt und mit beiden Atemprofilen je 3-mal ausgebracht.

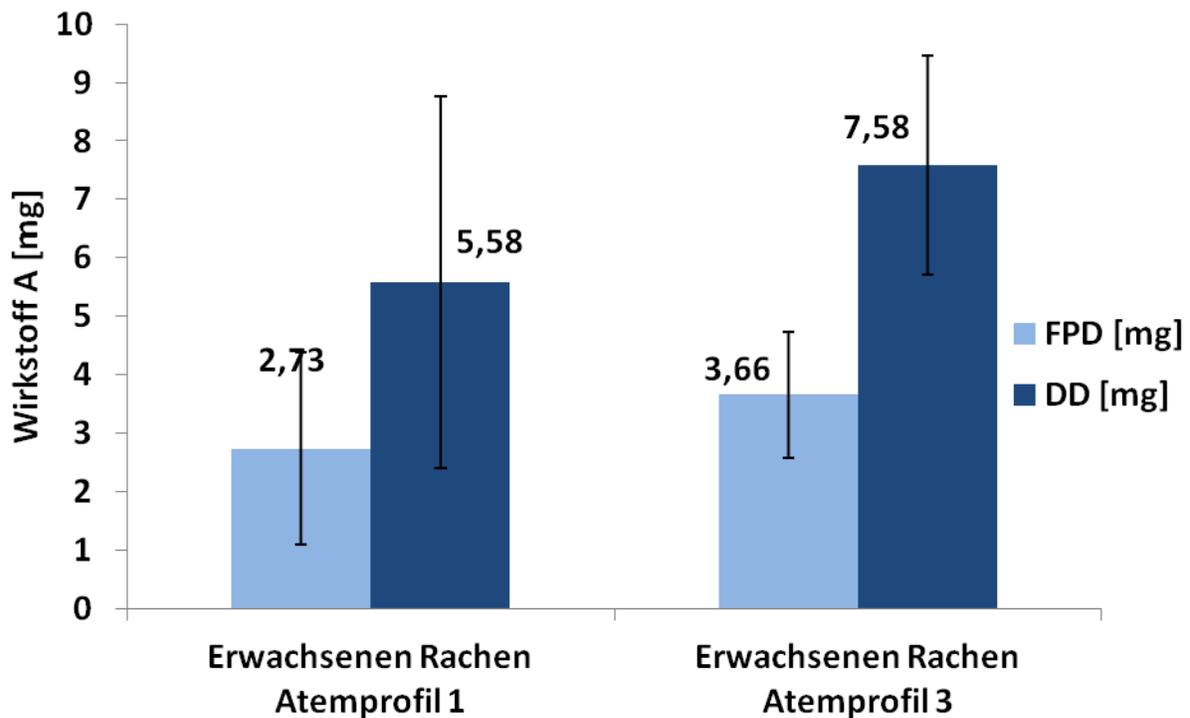


Diagramm 51 FPD [mg] und DD [mg], ermittelt aus 35 mg mittels HandiHaler® ausgebrachter Formulierung A (11,4 mg Wirkstoff A), in Abhängigkeit von 2 verschiedenen Atemprofilen und dem Rachenmodell eines Erwachsenen.

In den durchgeführten Messungen mit HandiHaler® zeigt sich, dass mit der höheren Flussrate und dem größeren Inhalationsvolumen aus Atemprofil 3 eine höhere FPD und DD erzielt werden, bei gleichzeitig leicht besserer Reproduzierbarkeit.

Es ist in Diagramm 51 kein signifikanter Unterschied feststellbar. Jedoch ist im Mittel mit schwächer werdendem Atemprofil ein Trend zu einer kleineren FPD und DD erkennbar. Die relative Standardabweichung weist allgemein sehr hohe Werte auf und wird von Atemprofil 1 zu 3 kleiner. Bei Atemprofil 1 liegt dies bei ca. 60 % relativer Standardabweichung für beide Parameter, und sinkt auf ca. 30 für FPD bzw. 25 % für DD.

Diagramm 52 zeigt die zugehörigen Werte zur Fine Particle Fraction und Rachendeposition. Es sind auch hier keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Allerdings zeigt die Verteilung der Messwerte eine durchschnittliche relative Standardabweichung von 13 % für FPF und 9,2 % für die Rachendeposition.

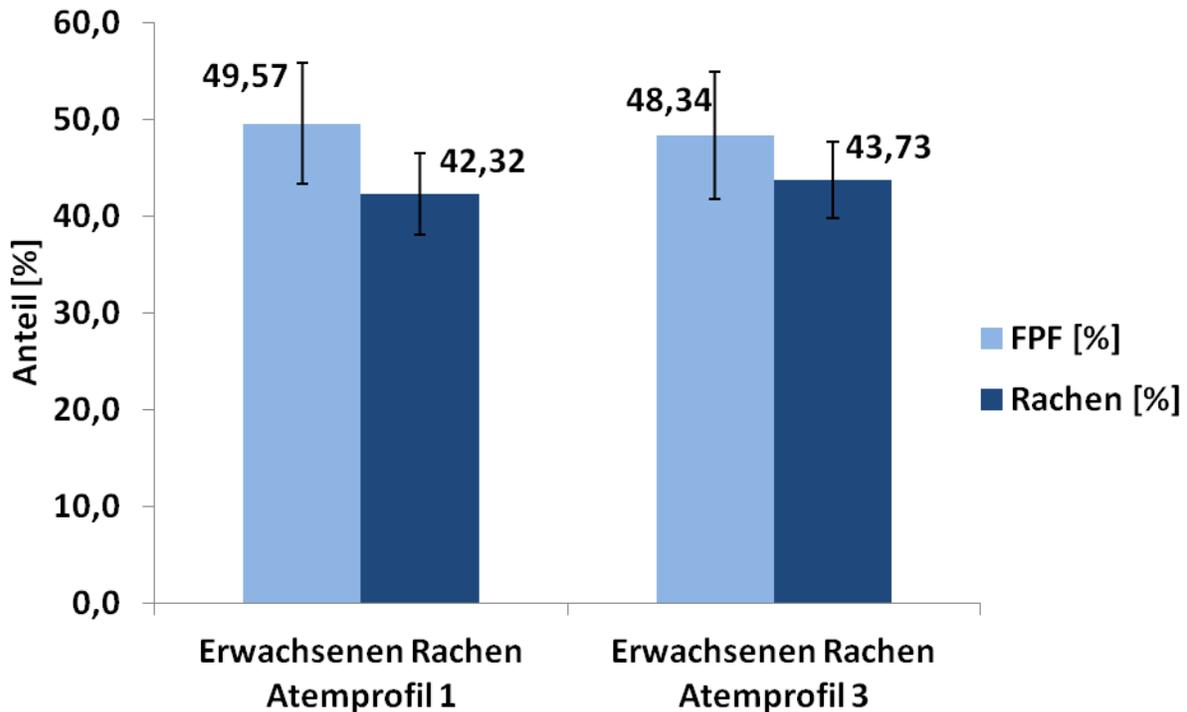


Diagramm 52 FPF [%] und Wirkstoffdeposition im Rachen [%] ermittelt aus 35 mg mittels HandiHaler® ausgebrachter Formulierung A, in Abhängigkeit von 2 verschiedenen Atemprofilen und dem Rachenmodell eines Erwachsenen.

Die Fine Particle Fraction und Rachenfraktion wird im Vergleich zu den vorher abgebildeten FPD- und DD- Ergebnissen sehr reproduzierbar gemessen. Desweiteren fällt auf, dass die Rachenfraktion sehr viel niedriger ist und die FPF gleichzeitig deutlich höher ist als bei dem untersuchten Test-Rig.

Auch untersucht wird die Konfiguration des Test-Rigs mit 21 mg Formulierung BM in einer tropfenförmigen Pulverkavität, welche mit 50 µl verdampftem Treibgas durch eine Düse der 2. Generation mit 0,5 mm Kanaldurchmesser und einem 40 mm langen Mundstück der 2. Generation zerstäubt wird. Um einen Effekt durch das nachträgliche Reinigen des Test-Rigs nach jeder Ausbringung bei kurzer Anwendungsdauer zu ermitteln, wird das Atemprofil 1 3-mal mit Spülen und 3-mal ohne Spülen gemessen. Ergänzend wird noch ein Versuch mit Atemprofil 3

durchgeführt und abschließend 3-mal getestet, welche inhalierbare Dosis bei einem Kinderrachen zur Verfügung gestellt werden kann.

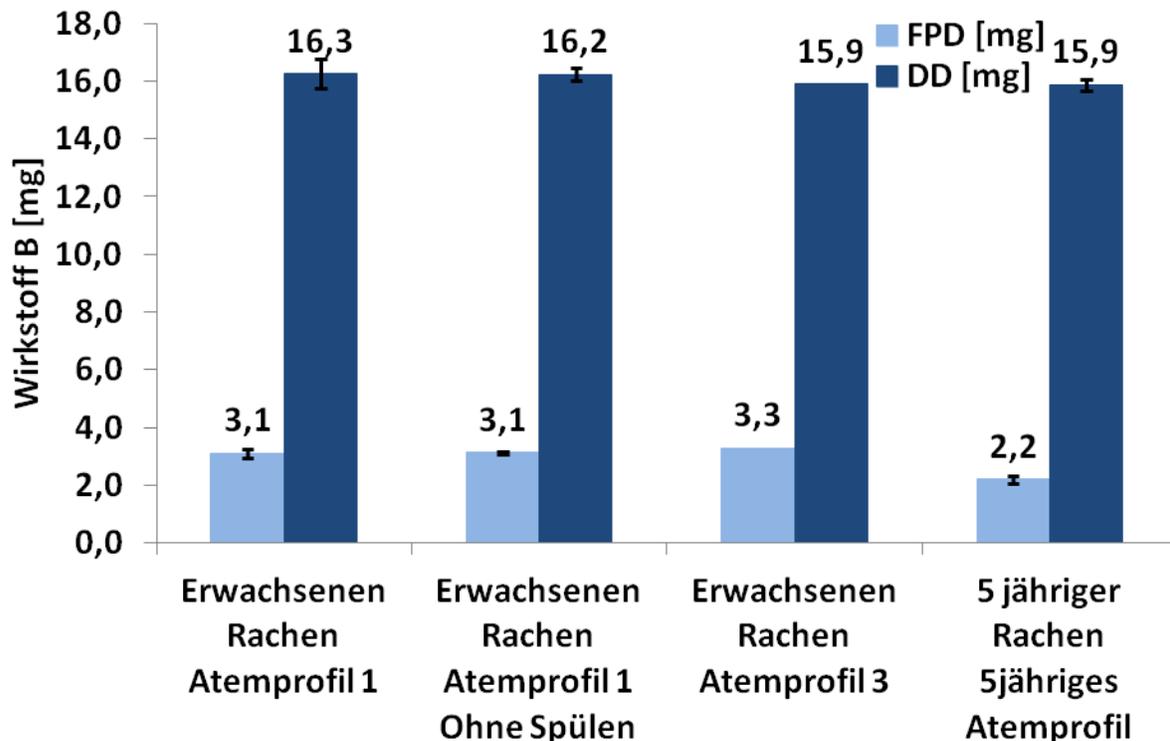


Diagramm 53 FPD [mg] und DD [mg], ermittelt aus 21 mg mittels Test-Rig ausgebrachter Formulierung BM, in Abhängigkeit von 3 verschiedenen Atemprofilen, passendem Rachenmodell und Methode.

Die verwendete Konfiguration zeigt keinen Unterschied, ob zwischen den Ausbringungen ein Reinigungsschritt durchgeführt worden ist. Die FPD ist für den Erwachsenen Rachen durchgehend auf dem gleichen Niveau. Die Düse der 2. Generation mit 0,5 mm Kanaldurchmesser lässt sogar zu, dass im 5 jährigen Rachen noch 2/3 der FPD, die bei Verwendung des erwachsenen Rachens gemessen wird, erzielt werden.

In Diagramm 53 zeigen sich keine signifikanten Einflüsse auf die Delivered Dose. Ein Effekt des Spülens auf die Ausbringung ist bei 3 Anwendungen ebenfalls nicht vorhanden. Die inhalierbare Dosis erreicht im Kinderrachen noch ca. zwei Drittel der Erwachsenenendosis. Die relativen Anteile liegen in etwa bei 20 % FPF am Erwachsenen Rachen und bei knapp 14 % für den Kinderrachen und sind damit signifikant besser als bei der Anwendung mit Formulierung A und der Düse mit ovalem Kanal (t-Test $p = 0,017$).

Die Eigenschaften des Pulsgebers sollen in Kombination mit dem Test-Rig mit 0,5 mm Kanaldurchmesser Düse der 2. Generation, einer 4 mm tiefen ovalen Pulverkavität und dem 40 mm langen Mundstück der 2. Generation vermessen werden. 70 mg Formulierung A werden mit 100 µl verdampftem Treibgas 3-mal je Atemprofil ausgebracht.

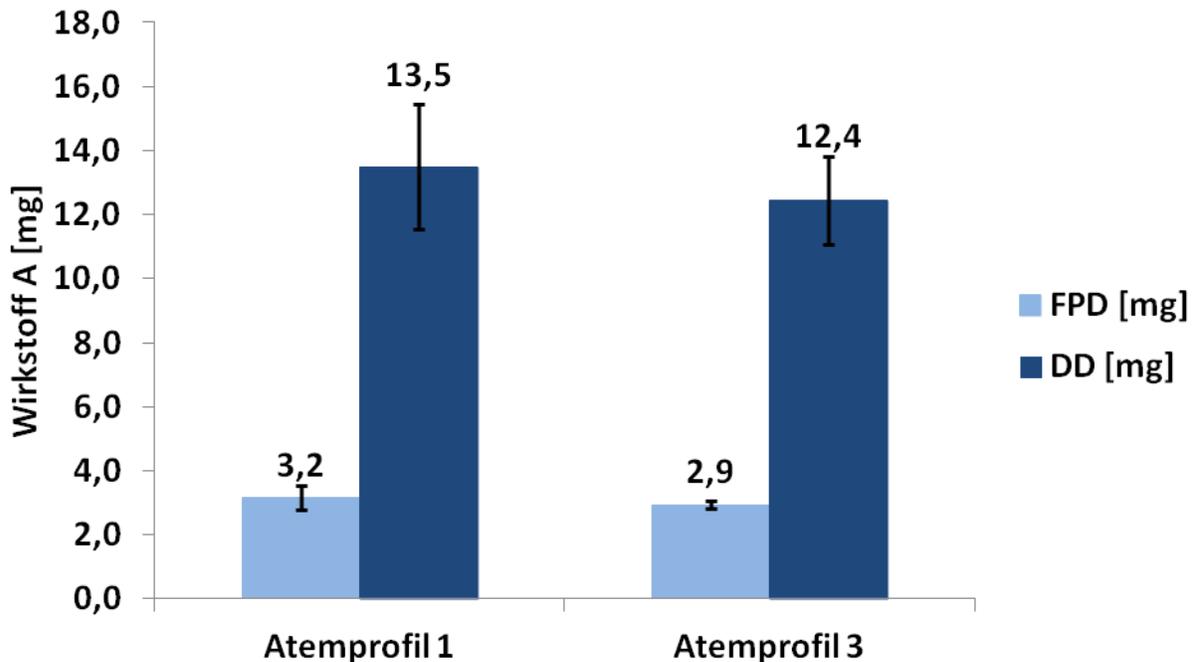


Diagramm 54 FPD [mg] und DD [mg], ermittelt aus 70 mg mittels Pulsgeber-Test-Rig ausgebrachter Formulierung A (22,8 mg Wirkstoff A), in Abhängigkeit von 2 verschiedenen Atemprofilen mit dem Rachenmodell eines Erwachsenen.

Die FPD, die die Rachengeometrie passiert, liegt für beide Atemprofile bei 3 mg und deutlich auf dem gleichen Niveau, möglicherweise mit kleinem Trend zu höheren Werten bei Atemprofil 1.

Auch in Diagramm 54 sind keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Die Entleerung ist mit 70-80 % allerdings geringer als ca. 90 % in den Messungen mit konstanter Flussrate und Sample Induction Port (Einzeldaten nicht gezeigt) (vgl.). Eine mögliche Ursache liegt evtl. darin, dass sich der Aufbau als sehr umständlich und fehlerlastig entpuppt, da die Steuerung zwischen Lungensimulator, Pulsgeber und Auslösen der Kartusche nicht automatisch funktioniert. Dies macht zusätzliche Handgriffe erforderlich und das Test-Rig ist somit nicht einwandfrei zu bedienen. Darüberhinaus übt hier auch die Auslöseapparatur eine stärkere Kraft auf die Verbindung zwischen Ventilstamm der Kartusche und Anschlussplatte des Magnetventils aus. Hierdurch kann es auch zu Undichtigkeiten kommen, die dazu führen, dass Treibgas unkontrolliert an der Anschlussverbindung entweicht und nicht für die Ausbringung zur

Verfügung steht. Dennoch wird eine inhalierbare Dosis von ca. 3 mg erzielt, also nur 1 mg Verlust im Vergleich zur Standardmessung. Darüberhinaus erreicht man mit Atemprofil 1 im Mittel sogar eine höhere FPD als mit Atemprofil 3.

Diagramm 55 zeigt die zugehörigen Werte zur Fine Particle Fraction und der Deposition im Rachen. Die FPF ist im Vergleich zu den anderen gemessenen Werten mittels Rachenmodell signifikant erhöht und erreicht fast 24 % (t-Test $p = 0,005$). Die Deposition im Rachen ist dementsprechend auch niedriger.

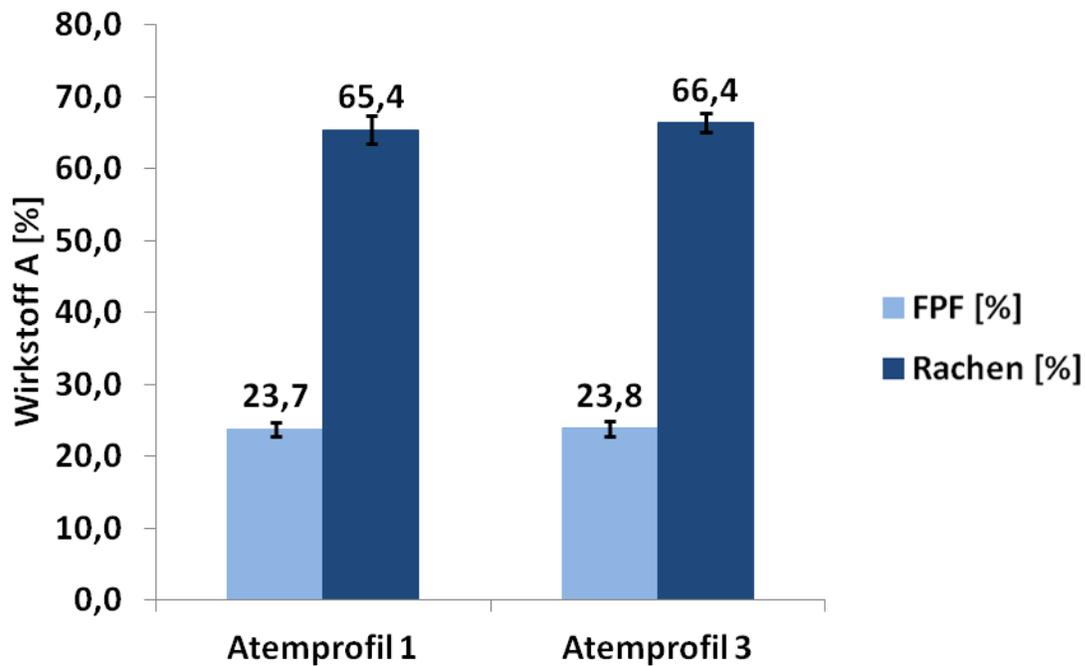


Diagramm 55 FPF [%] und Wirkstoffdeposition im Rachen [%], ermittelt aus 50 mg mittels Pulsgeber-Test-Rig ausgebrachter Formulierung A, in Abhängigkeit von 2 verschiedenen Atemprofilen und passendem Rachenmodell.

Die Fine Particle Fraction liegt für beide Atemprofile auf dem gleichen Niveau von knapp 24 %. Von allen Test-Rig Konfigurationen wird hier die niedrigste Rachendeposition erzielt.

6. Diskussion

6.1. Konstruktion

6.1.1. Einlass- und Düsenkanaldurchmesser

Um erste Daten der Eigenschaften des Labor Test-Rigs zu erhalten, werden zuerst die grundsätzlichen Dimensionen, wie Kanaldurchmesser oder die Einwaage variiert und ihr Einfluss auf relevante Größen wie die Fine Particle Dose quantifiziert.

Gravimetrische Bestimmung

Die Delivered Blend Fraction (DBF) als auch die Delivered Dose (DD) erhöht sich, je weniger die Entleerung behindert wird, also je größer der Düsenkanaldurchmesser wird (vgl. Diagramm 4 und Diagramm 5). Ein ebenfalls logischer Trend ist die zunehmende Entleerung bei größeren Füllmengen feiner Laktose. Es kann in der Vortex-Anordnung nur ein bestimmter Anteil zurückbleiben, da die Kavität nur begrenzten Platz bietet, in welchem das Pulver überhaupt die Möglichkeit hat, nicht zu entweichen. Die Verkleinerung des Einlasskanaldurchmessers und damit die Reduktion des Treibgasvolumenflusses zeigt eine Verringerung der Delivered Dose. Die Delivered Blend Fraction nähert sich allerdings bei kleinem Düsenkanaldurchmessern einem Plateau, und der Einfluss kleiner werdender Einlasskanaldurchmesser ist praktisch nicht mehr vorhanden. Da der kleine Kanaldurchmesser den Treibgasstrom drosseln und so die Sprühzeit für einen leichteren Inhalationsvorgang verlängern soll, könnte diese Anordnung noch nützlich sein, ohne eine schlechtere Entleerung zu erhalten.

Ergebnisse der Laserbeugungsmessung

Die Dispergierung der feinen Laktose steigt eindeutig mit kleiner werdendem Düsenkanaldurchmesser an (vgl. Diagramm 6). Dies funktioniert vor allem sehr anschaulich bei einem großen Einlasskanaldurchmesser von 1 mm, bei welchem der erreichte Volumenfluss des einströmenden Treibgases am höchsten sein muss. Der kleine Einlasskanaldurchmesser arbeitet wenig reproduzierbar in Bezug auf die Dispergierbarkeit der Teilchen, was zu großen

Schwankungen führt und die Korrelationskoeffizienten mangelhaft klein werden lässt. Das flüssige Treibgas kann möglicherweise die kleine 0,2 mm Bohrung in dieser Konstruktion nicht gleich bleibend gut bei jeder Anwendung durchströmen. Die Testmethode, die bereits im Abschnitt Material- und Methoden für diese Anwendung als nur eingeschränkt aussagekräftig bezeichnet wird, misst bei großen Einlasskanaldurchmessern sehr reproduzierbar. Für die Einwaage kann in dieser Versuchsreihe kein Einfluss festgestellt werden, was allerdings der Theorie widerspricht, dass bei weniger Pulvermasse pro Agglomerat eine größere Kraft bereitsteht, dieses zu dispergieren.⁽¹¹⁾

Überraschend erwies sich, dass der Einlasskanaldurchmesser keinen Einfluss auf die durch Laserbeugung ermittelte Sprühzeit hat (vgl. Diagramm 7). Dies verwundert, da es die eigentliche Intention eines kleinen Einlasskanaldurchmessers ist, den Treibgasstrahl zu drosseln, und so eine verlängerte Sprühzeit zu erzielen. Am effektivsten gelingt dies jedoch nur durch eine Verkleinerung des Düsenkanals und eine größere Pulvereinwaage. Wobei die gesamte Sprühdauer mit weniger als 100 ms bis maximal 240 ms generell sehr kurz ist. Die für diese Messung nur akzeptabel berechneten Gütekriterien des DOE deuten ebenfalls darauf hin, dass der Inhalator bei kleinem Durchmesser wenig reproduzierbar dispergiert, und nicht dass die Methode einen großen Messfehler aufweist.

Ergebnisse der Hochgeschwindigkeitskameraaufnahmen

Im Gegensatz zu den Laserbeugungsmessungen zeigen die Hochgeschwindigkeitskameraaufnahmen allerdings, dass bei einem Einlasskanaldurchmesser von 0,2 mm sich das Pulver bis zu 1 Sekunde lang im Kreis bewegt (vgl. Diagramm 8). Bei einem Einlasskanaldurchmesser von 1 mm dauert der Wirbelstrom wiederum nur circa 200 ms. Dieser Wert wird auch als Sprühzeit von der Laserbeugungsapparatur gemessen (vgl. Diagramm 7). Letztlich könnte das bedeuten, dass der Großteil der Pulverformulierung das Test Rig bei erstem Einwirken des Treibgases verlässt und ein verlängertes Einwirken auf diese Art keinen großen Einfluss auf die Ausbringung hat.

Next Generation Impaktor Ergebnisse

Die nicht signifikant bessere Entleerung der Formulierung A bei höherer Flussrate und einem Einlasskanaldurchmesser von 0,2 mm ist möglicherweise auf die bereits zuvor gemessene schlechte Reproduzierbarkeit zurückzuführen (vgl. Diagramm 9). Theoretisch sollte hier kein Unterschied bestehen, jedoch kann sich bei nicht ausreichender Dichtigkeit des Systems auch Sekundärluft der angelegten Pumpe durch den Inhalator ausbilden. Rein rechnerisch landet die Wirkstoffdifferenz der größeren Delivered Dose direkt im Impaktor, was wiederum auf eine verbesserte Dispergiereffizienz des Test-Rigs bei höheren Flussraten deuten würde. Oder aber das Aerosol wird bei höheren Flussraten besser in die richtige Richtung befördert. Bei einem Einlasskanaldurchmesser von 1 mm ist keine flussratenabhängige Entleerung zu messen. Die Verteilung der Delivered Dose ist jedoch sehr interessant, da bei 30 L/min signifikant mehr Wirkstoff A im SIP impaktiert als bei 60 L/min. Der weiter transportierte Anteil landet hauptsächlich im Präseparator und in geringen Mengen auch im Impaktor selbst. Hier ist ebenfalls die Frage nach dem Mechanismus interessant, da eine verbesserte Effizienz durch eine höhere Flussrate prinzipiell unerwünscht ist und dieses Gerät nach Möglichkeit unabhängig vom Inhalationsvorgang des Patienten dosieren soll.

Betrachtet man die Fine Particle Fraction in Diagramm 10 fällt erneut ein Trend zu besseren Ergebnissen bei höheren Flussraten auf, was mit der vorhergehenden Diskussion übereinstimmt. Der Einlasskanaldurchmesser bei 1 mm scheint den anderen Kanalgrößen überlegen zu sein, da dort immer bessere Werte erzielt werden können, obwohl bei schwacher Flussrate die Reproduzierbarkeit sehr gering ist. Insgesamt werden jedoch nur inhalierbare Anteile von 10 – 20 % erreicht, was dem Anforderungsprofil von ca. 30 % noch nicht gerecht wird, da möglichst wenig im Rachen impaktieren sollte (≤ 70 % vgl. Tabelle 2).

Die letztlich aus diesen Versuchen resultierende Fine Particle Dose zeigt die gleichen Trends und liegt auch bei 1 mm Einlasskanaldurchmesser noch nicht sicher bei über 2 mg (vgl. Diagramm 11). Die Flussratenabhängigkeit liegt aufgrund der zuvor besprochenen Auswertung erwartungsgemäß außerhalb des veranschlagten Toleranzbereichs, mindestens 70 % der Fine Particle Dose bei hoher Flussrate auch bei niedriger Flussrate zu erreichen. Die Konfiguration

mit kleineren Einlasskanaldurchmessern schneidet durchwegs etwas schlechter ab und hat auch keine Vorteile in absoluten Zahlen hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Fine Particle Dose.

Ergebnisse der Laserbeugungsmessung

Die zur Klärung des Mechanismus der Flussratenabhängigkeit zusätzlich ausgeführten Laserbeugungsmessungen mit feiner Laktose zeigen absolut deckungsgleiche Ergebnisse bezgl. der Dispergierung bei unterschiedlichen Flussraten und 1 mm Einlasskanaldurchmesser. Der leichte, jedoch nicht signifikante Unterschied bei 0,2 mm Einlasskanaldurchmesser lässt sich möglicherweise aufgrund der auftretenden Schwankungen erklären (vgl. Diagramm 12).

In Bild 113 - Bild 115 ist eine Grafik dargestellt, die die 2 möglichen Bewegungsrichtungen von Wirkstoffpartikeln im Aerosol innerhalb eines Sample Induction Ports anzeigt. Die Wirkstoffpartikel sind auf einer Strömungsbahn, die der Austrittsgeschwindigkeit aus der Düse folgt und gegen die Wand des SIPs gerichtet ist. Die angelegte Flussrate der Pumpe ist je nach Geschwindigkeit mehr oder weniger in der Lage, diese von ihrer Flugbahn abzulenken und um den rechten Winkel hinab Richtung Impaktor zu ziehen. So vermag eine Flussrate von 60 [L/min] das Partikel besser abzulenken als eine Flussrate von 30 [L/min], was letztlich zu einer höheren Fine Particle Dose führt. Voraussetzung hierfür ist eine höhere Austrittsgeschwindigkeit des Partikels am rechten Winkel als dies durch die angelegte Flussrate erreicht wird. Sollte die Austrittsgeschwindigkeit niedriger als die angelegten Flussraten sein, so würde man mit 30 [L/min] einen höheren inhalierbaren Anteil erzielen als mit 60 [L/min]. Dies ist der Fall, wenn durch die Flussrate erst beschleunigt wird und der so entstehende Impuls die Partikel gegen die Wand führt.

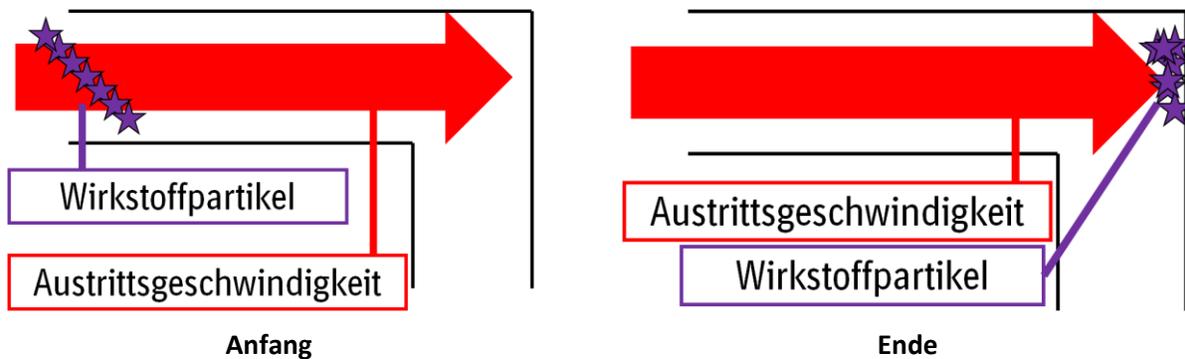


Bild 113 Mögliche Bewegungsrichtung von Wirkstoffpartikeln bei einer Applikation mit Test Rig im Sample Induction Port die erfolgen kann, wenn keine Flussrate angelegt ist. Die Partikel folgen der sehr hohen Austrittsgeschwindigkeit und impaktieren an der Wand des Sample Induction Ports.

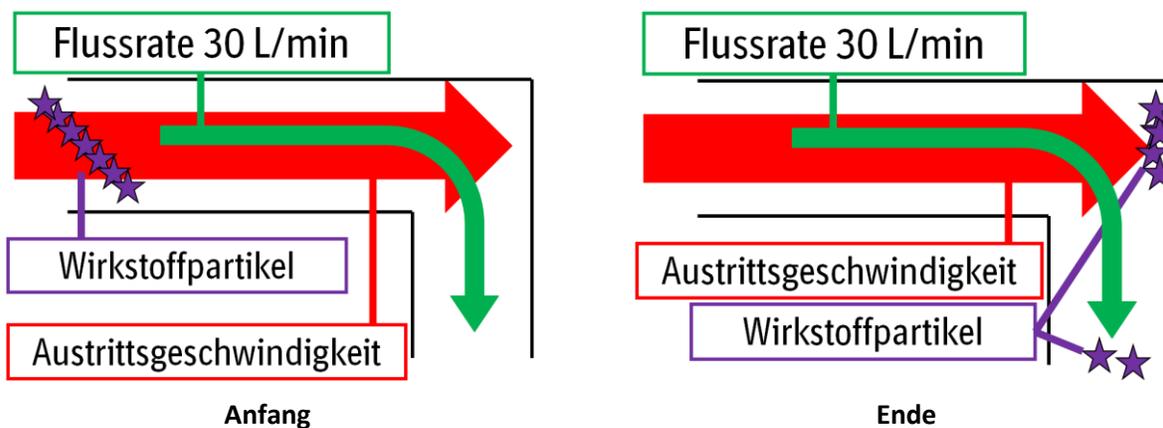


Bild 114 Eine Flussrate von 30 L/min erfasst einen gewissen Anteil der Wirkstoffpartikel und führt diese durch rechten Winkel des Sample Induction Ports. Der Hauptteil der Wirkstoffpartikel folgt allerdings der vielfach höheren Austrittsgeschwindigkeit aus der Düse des Test Rigs.

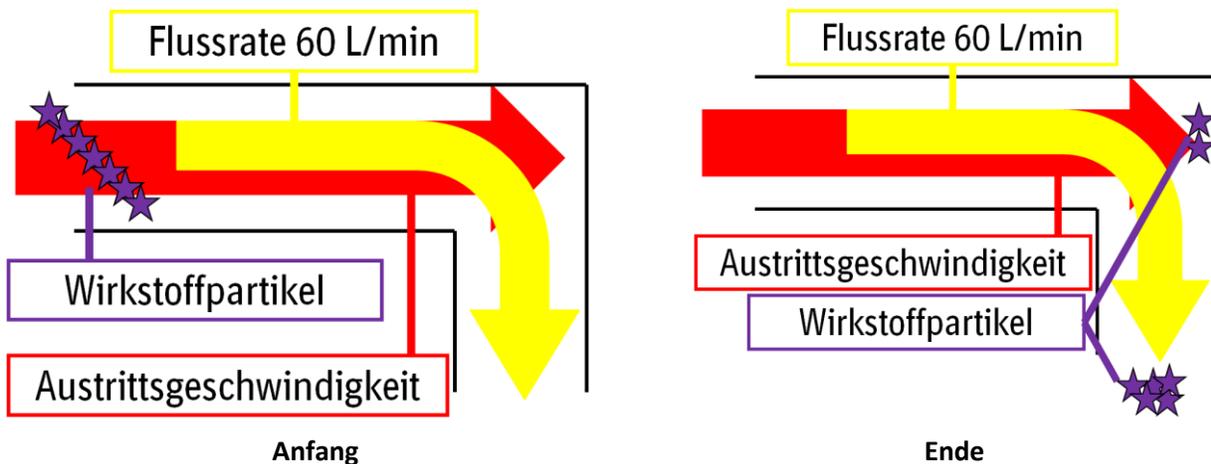


Bild 115 Eine Flussrate von 60 L/min erfasst einen höheren Anteil der Wirkstoffpartikel und führt diese durch rechten Winkel des Sample Induction Ports. Da die Austrittsgeschwindigkeit des Aerosols aus der Düse immer noch um ein vielfaches höher sein muss, gibt es immer noch einen unbestimmt hohen Anteil an einzelnen, freien Wirkstoffpartikeln der nicht von der Flussrate abgelenkt wird und an der Wand impaktiert.

6.1.2. Flüssiges und verdampftes Treibgas

Da ein Volumen von 50 µl flüssigem Treibgas niemals in der Lage wäre, mit einem Volumen von in etwa 200 µl Pulver eine Suspension zu bilden, und befürchtet wird, dass die Formulierung auf diese Art verklumpt wird, soll in diesen Versuchen eine Verbesserung der Effizienz des Test-Rigs durch Verdampfen des Treibgases erzielt werden.

Die aufgenommenen Videos und die zugehörigen Ausschnitte von Bild 97 -104 zeigen deutlich, dass keine größeren Agglomerate mehr mit verdampftem Treibgas gebildet werden. Außerdem ähnelt die Verwendung von flüssigem Treibgas hier beinahe einem Granulationsprozess, der in diesem Fall unerwünscht ist und zu schlechteren Ergebnissen führen könnte.

Die im Anschluss erfolgten Next Generation Impaktor Ausbringungen beweisen auch einen Einfluss des Verdampfers auf die allgemeine Effizienz des Test-Rigs (vgl. Diagramm 13). Die Delivered Dose ist deutlich weniger streuend und die Fine Particle Dose sogar signifikant erhöht. Den Bildern nach zu urteilen, wäre ein weitaus stärkerer Effekt zu erwarten gewesen. Allerdings bedeutet ein abgestelltes Partikelwachstum eben nicht unbedingt eine verbesserte Dispergierung. Die Fine Particle Fraction der ausgebrachten Formulierung A kann dennoch durch den Einsatz des Verdampfers messbar erhöht werden (vgl. Diagramm 14). Dies liegt an der Tatsache, dass bei verdampftem Treibgas kein Verklumpungsprozess mit der Formulierung beobachtet wird. Ein eventueller Nachteil des Verdampfers, der durch sein vergrößertes Volumen theoretisch in der Lage ist, den Druck zu senken, fällt dementsprechend auch nicht ins Gewicht. Es ist mit Sicherheit darauf zu achten, dass der Treibgasstrom nicht gedrosselt wird, ansonsten könnte eine solche Konstruktion eine effektive Dispergierung auch verhindern.

Die ebenfalls bei der Weiterentwicklung des Mundstücks durchgeführten Messungen mit flüssigem Treibgas verdeutlichen noch einmal die Überlegenheit des Verdampfers. Aufgrund dieser Werte gibt es keine Rationale mehr die Arbeit mit flüssigem Treibgas fortzuführen, da eine bessere Dispergierung nur in der Laserbeugung mit feiner Laktose sichtbar war.

6.1.3. Optimierung der Düsenkanallänge und Parameter zur Pulverkavität

Die Intention dieser Experimente ist es eine effizientere Deagglomeration zu erreichen und dazu den Einfluss der Düsenkanallänge auf die Aerosolbildung zu bestimmen. Zusätzlich wird in dieser Versuchsreihe die Größe der Pulverkavität und deren Befüllung variiert, um auch hier eine ideale Einstellung der Dimensionen zu erzielen.

Die unter Verwendung des Verdampfers gravimetrisch bestimmten Werte zur Delivered Blend Fraction der feinen Laktose bestätigen die ersten Ergebnisse. Je mehr die Kavität beladen ist, desto besser wird sie entleert. Die neu eingesetzten, unterschiedlich tiefen Pulverkavitäten zeigen in der ganz flachen 1 mm tiefen Ausführung eine deutliche schlechtere Entleerung (vgl. Diagramm 15). Ab 2 mm Tiefe werden diese aber zu zwei Drittel entleert und es ist keine Steigerung mehr möglich, da durch die auftretenden Zentrifugalkräfte ein fixer Anteil der eingewogenen Pulvermenge in der Kavität verbleibt. Ein größeres Treibgasvolumen ist hilfreich, um eine leichte Verbesserung der DBF zu erzielen, aber eine komplette Entleerung ist aus oben genannten Gründen ausgeschlossen.

Die Laserbeugungsmessergebnisse zeigen, dass der Anteil der Partikel $< 5 \mu\text{m}$ vom Füllungsgrad der Kavität beeinflusst wird (vgl. Diagramm 16). Dies widerspricht der Theorie, dass kleinere Mengen Pulver eigentlich leichter zu zerstäuben sind.⁽¹¹⁾ Da das Messsystem nur bedingt für diese großen Pulvermengen geeignet ist, könnte es auch möglich sein, dass bei einer größeren Partikellast der relative Anteil unterschiedlich bestimmt wird. Da durch die Laserbeugung nur ein Ausschnitt des Aerosols vermessen wird, ist die so genommene Stichprobe eher zu klein. Die Messpunkte werden in der Auswertung bei den Punkten der höchsten optischen Konzentration genommen, also den Zeitpunkten in denen der Sensor größtmöglich bedeckt ist und sich eventuell die meisten Partikel im Strahl befinden (vgl. 4.4.3 Laserbeugungsmessung). Je kleiner die Partikel sind, desto größer muss deren Anzahl sein, um eine hohe optische Konzentration zu erreichen. Dies führt bei genau diesen Messpunkten möglicherweise zu einem hohen relativen Anteil. So dass die Experimente mit unterschiedlich eingesetzten Mengen feiner Laktose

bezüglich ihres gemessenen Anteils an Partikeln $< 5 \mu\text{m}$ nicht vergleichbar sind. Andernfalls ist es vielleicht auch ein Sonderfall der mit der eingesetzten feinen Laktose auftritt. Um letztlich eine abschließende Aussage treffen zu können, wird dieser Effekt mittels Impaktor nachgemessen (vgl. Diagramm 29 S. 143). Da mit der Tiefe der Pulverkavität auch die eingesetzte Menge Pulver variiert, ist hier der gleiche Trend zu beobachten.

Die Düsen-Eintauchtiefe in das Mundstück übt einen beträchtlichen Effekt auf die Dispergierung aus. So kann mit einem längeren Kanal der Anteil der Partikel $< 5 \mu\text{m}$ von 40 % auf im Mittel fast 70 % gesteigert werden (siehe Diagramm 16). Zusätzlich vermessene Werte mit einer 2 mm tiefen und vollen Pulverkavität zeigen, dass sich in der Konstellation mit dem Mundstück ein Optimum bei 9 mm und 15 mm Düsen-Eintauchtiefe einstellt (vgl. Diagramm 17). Es ist aufgrund dieses Ergebnisses nicht erkennbar, ob sich die Agglomerate in einem längeren Düsenkanal besser auftrennen oder ob diese nur besser aus dem Mundstück transportiert werden können.

Die daher zusätzlich ausgeführten Messungen ohne Mundstück zeigen, dass durch die Düsenkanallänge allein die Dispergierung linear ansteigt (vgl. Diagramm 18). Es werden allerdings nur niedrigere Werte als bei der Anwendung mit Mundstück erreicht. Theoretisch ist es logisch, dass eine bessere Dispergierung in einem längeren Kanal erzielt werden kann, da das Aerosol länger den dort auftretenden hohen Geschwindigkeiten ausgesetzt ist und nach den Ergebnissen der Simulation beschleunigt wird. Des Weiteren können dort auftretende Scherkräfte vermehrt einwirken und die Agglomerate zerteilen.⁽⁸⁾

Auch ist das verwendete Mundstück möglicherweise unvorteilhaft, da die 15/22 mm Düse mit dem Mundstück keine besseren Werte als die 9/16 mm Düse erreicht, obwohl es dies eigentlich sollte, wenn man den Versuch ohne Mundstück konsequent interpretiert.

6.1.4. Lineare Anordnung

Als Alternative zu den runden Pulverkavitäten, die eine Vortexbildung bevorzugen, kommen ovale Pulverkavitäten in Frage. Diese führen zu einer linearen Anordnung von Einlass und Auslasskanal und bilden keine zyklonartige Strömung aus. Hiermit soll eine bessere Entleerung des Pulvers gewährleistet und der Effekt der im runden Blister auftretenden Zentrifugalkräfte bestimmt werden.

Es zeigt sich in Diagramm 19, dass die lineare Anordnung eindeutig Vorteile in der Entleerung der Kavität besitzt. So sind hier mit der feinen Laktose als Testformulierung Entleerungen von mehr als 80 % erreichbar, was von einem Qualitätssicherungsaspekt aus vorteilhaft ist. Nimmt man eine Toleranz von +/- 10 % an, so gibt es in einem Toleranzbereich von 50 – 70 % Entleerung 2 Möglichkeiten diesen zu verfehlen. Entweder kann die Entleerung zu hoch oder zu niedrig werden und für beide Szenarien existiert jeweils eine bestimmte Eintrittswahrscheinlichkeit. Ein Toleranzbereich von 80 – 100 % kann dementsprechend nur unterschritten werden. Unter der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit für eine zu niedrige Entleerung in beiden Fällen gleich groß ist, hat man auf diese Art die Wahrscheinlichkeit außerhalb der Spezifikation reduziert. Außerdem kann es die Produktentwicklung erleichtern, nur in eine Richtung optimieren zu müssen. Darüberhinaus kann eine verbesserte Entleerung auch eine Reduktion der Stückkosten (Cost of Goods) zur Folge haben, da weniger Arzneistoffformulierung benötigt werden würde, um die gleiche inhalierbare Dosis bereit zu stellen.

Im direkten Vergleich von Vortex- und Linearer Form wird beides Mal eine gleich guter Anteil von Partikel < 5 µm erreicht (vgl. Diagramm 20). Dies ist verwunderlich, da die Wirbel induzierende Vortexform durch ihre Zentrifugalkräfte eigentlich eine höhere Energie zur Deagglomeration bereitstellen sollte als die lineare Form. Möglicherweise ist die Zentrifugalkraft nicht ausreichend hoch genug, um die Partikel der feinen Laktose aufzutrennen. Auch die Richtung der Vektoren, welche die Kraft ausüben, ist bei einer Zentrifugalkraft erst einmal gleichgerichtet. So dass die Agglomerate und auch die kleinen Teilchen unter den

vorherrschenden Bedingungen nicht mehr fein aufgetrennt werden können, da ihre Massen zu nahe bei einander liegen und beide Male gegen die Wand der Kavität gedrückt oder Richtung Düsenkanal befördert werden.

Die zusammenfassenden Ergebnisse in Diagramm 21 würden diese These unterstützen, denn wie bereits in der Hochgeschwindigkeitskamera sichtbar, entstehen bei flüssigem Treibgas größere Granulate. Diese werden in der Vortexform abgetrennt und somit könnte der sehr hohe relative Anteil an Partikel $< 5 \mu\text{m}$ entstehen. Die korrespondierenden Ergebnisse der lineareren Form sind dementsprechend beinahe nur halb so hoch. Ob dies auch zu einer höheren Fine Particle Dose führen würde ist an dieser Stelle nicht abschließend geklärt. Ebenso ist interessant, dass bei Verwendung einer Anschlussplatte aus Kunststoff, bei der praktisch kein nennenswerter Anteil Treibgas durch Wärmeübertragung verdampft wird, keine so hohen Werte mehr erzielt werden können. Bei Verwendung des Verdampfers zeigen sich hier keine Nachteile und die lineare Form schneidet in dieser Konfiguration im Mittel am besten ab.

6.1.5. O-Ring-Verschluss

Während der Experimente kann beobachtet werden, wie bei Einschalten der Pumpe unregelmäßig Pulver aus der Kavität entweicht. Der Ventilstamm der Treibgaskartusche ist mit einem Loch versehen, durch welches die Luft durch den Einlasskanal in die Pulverkavität und anschließend durch den Düsenkanal strömen kann. Diese Öffnung lässt sich durch einen O-Ring einfach verschließen und es ist von Interesse, inwiefern sich die Eigenschaften des Inhalators auf diese Art verändern.

Die Dispergierung an sich wird laut den Laserbeugungsmessungen aus Diagramm 22 nicht durch den O-Ring-Verschluss beeinflusst. Die Interpretation der Ergebnisse ist daher unabhängig vom Loch im Ventilstamm.

Versucht man den durch das Test-Rig-System strömenden Fluss gezielt zu nutzen, kann man die Fine Particle Dose mit Verlängern der Zeit bis zur Auslösung der Kartusche deutlich steigern (vgl. Diagramm 23). Je länger man wartet, desto mehr nähert man sich auch den zuvor gemessenen

Werten an. Insgesamt bleibt man jedoch unter den Erwartungen, vor allem wenn man mit einbezieht, dass eigentlich eine verbesserte Düse und Mundstück verwendet wird. Die korrespondierenden Impaktorexperimente ohne O-Ring waren bei niedriger Flussrate auch nur sehr schwach reproduzierbar, sowohl in der Verteilung der Delivered Dose als auch in der Entleerung der Kavität selbst. Im direkten Vergleich der später gemessenen Werte zur Verbesserung des Mundstücks erzielt man mit O-Ring bei gleichem Mundstück und Düse eine um 1 mg schlechtere Fine Particle Dose und eine um im Mittel 2,5 mg geringere Delivered Dose (vgl. Diagramm 13 und Diagramm 25). Im direkt hintereinander gemessenen Vergleich ist der Unterschied in der Fine Particle Dose bei einer kurzen Verzögerungszeit weniger ausgeprägt (siehe Diagramm 24). Die Delivered Dose ist ohne O-Ring allerdings im Mittel erhöht, und es wird wiederum eine höhere Variabilität gemessen.

Um eine verbesserte Ausbringung und Dispergierung der Arzneistoffformulierung zu erreichen, ist die gezielte Kombination aus der angelegten Flussrate bzw. der Atemluft und flüssigem Treibgas theoretisch zu überlegen. Die eingesetzten Mengen Treibgas erreichen bei Raumtemperatur und Normaldruck nur ein Volumen von 14 – 28 ml. Patienten atemen bei der Anwendung eines passiven Pulverinhalators schnell mehr als 1 L ein. Dies ist ein deutlich größeres Verteilungsvolumen, um die Partikel darin zu dispergieren. Dieser Nachteil des aktiven, treibgasbetriebenen Systems könnte durch die Kombination aus durch den Inhalator strömender Atemluft und flüssigem Treibgas eventuell ausgeglichen werden. Allgemein lässt sich jedoch festhalten, dass ein Einfluss des Atemflusses auf die Aerosolbildung in diesem Gerät prinzipiell unerwünscht ist und daher auch nicht weiter verfolgt wird.

6.1.6. Optimierung der Mundstückgeometrie

Da die Ausgangsgeometrie des Mundstücks in den Versuchen zur Optimierung der Düsenkanallänge einen Vergleich zwischen der 9/16 mm und der 15/22 mm Düse nicht möglich machte, da es wahrscheinlich aufgrund seiner geringen Länge keinen Einfluss mehr für die Aufnahme des Aerosols ausüben konnte, ist hier folglich eine Verbesserungsmöglichkeit vorhanden.

Durch ein engeres Mundstück im Bereich des Düsenauslasses wird die Geschwindigkeit des angelegten Flusses, der die Düse umströmt, erhöht. So kann das mit hoher Geschwindigkeit austretende Aerosol erfolgreicher und mit möglicherweise schwächer ausgeprägten Turbulenzen beim Übergang in das Mundstück aufgenommen werden (vgl. Diagramm 25).

Je länger das Mundstück wird, desto mehr Zeit bleibt, um das Aerosol der Flussrate anzupassen und es um den rechten Winkel des Sample Induction Ports zu transportieren. Hier wird ein Optimum bei einer Mundstücklänge 60 mm erreicht (vgl. Diagramm 26). Nachteil eines längeren Mundstücks ist allerdings auch die erhöhte Fraktion, die an Wirkstoff zurückbleibt. Die Vor- und Nachteile entsprechen ab einer Länge von über 60 mm denen eines bereits zuvor besprochenen Spacers oder Präseparators. Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine gelungene Optimierung der Mundstücksgeometrie. So wird die Fine Particle Dose insgesamt von 1,3 mg auf über 2 mg verbessert.

6.1.7. Weiterentwicklung der Düsengeometrie

Um die Effizienz der Dispergierung zu verbessern, wird in den Düsen der 2. Generation versucht mit Hilfe kleinerer Düsenkanaldurchmesser und somit kleineren Querschnittsflächen ein höheres Schergefälle zu erzielen. Dieses soll eine höhere Kraft auf das zu zerstäubende Aerosol einwirken lassen.

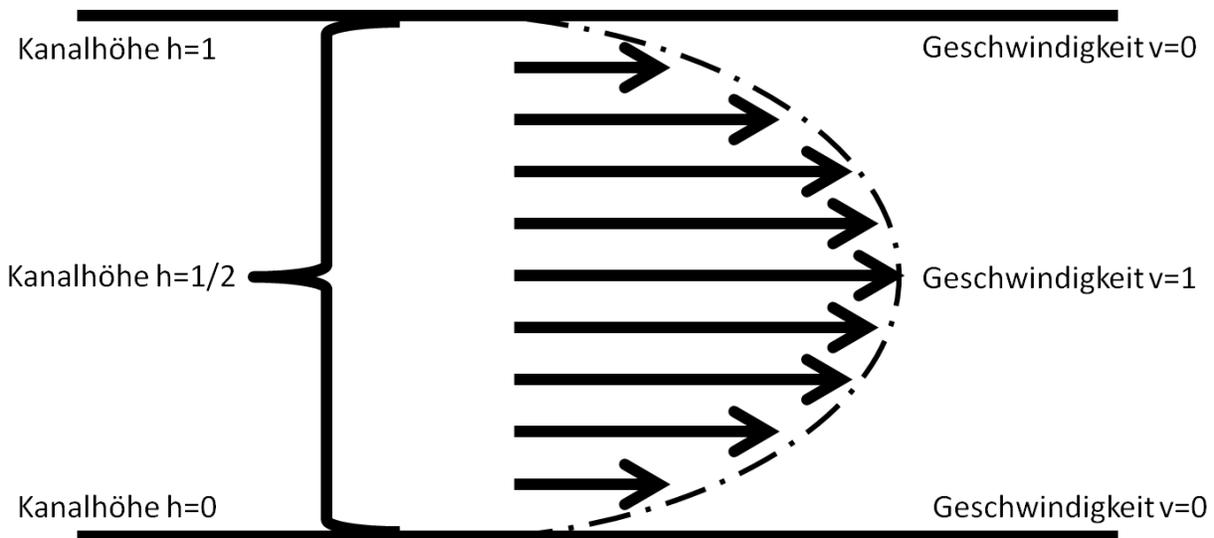


Bild 116 Prinzip der Scherung

In diesem Schichtmodell der Strömung durch einen Kanal ist in der Mitte des Kanals die Schicht mit der höchsten Geschwindigkeit. Am Rand des Kanals erreichen aufgrund der Reibung an den Wänden die dort strömenden Schichten eine minimale Geschwindigkeit bzw. einen Stillstand. Die zwischen Kanalmitte und –Rand liegenden Schichten gleiten voneinander ab und an deren Grenzflächen entsteht eine Scherfläche, die genutzt werden kann um Agglomerate zu dispergieren.

Geht man bei der Strömung des Treibgases von einem Schichtmodell aus, bei der bedingt durch die Reibung an der Wand ein Geschwindigkeitsgradient entsteht, so erhält man in der Mitte des Kanals die höchste und an den Rändern die niedrigste Strömungsgeschwindigkeit (vgl. Bild 116). Die dazwischen liegenden Schichten gleiten voneinander ab und üben aufeinander Scherkräfte aus. Die im Aerosol dispergierten Agglomerate werden dadurch von unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten erfasst und können so weiter aufgetrennt werden. In Abhängigkeit von der Reynoldszahl können auch turbulente Strömungen auftreten, die ihrerseits auch Einfluss ausüben. Gleichung 14 zu Folge kann man diesen Effekt erhöhen, in dem man die Geschwindigkeit erhöht oder die Kanalhöhe verkleinert. Der Druck ist konstant und baut die Geschwindigkeit auf. Diese erreicht in dem Kanal maximal Schallgeschwindigkeit und daher kann die Scherkraft nur durch Verkleinern des Kanals erhöht werden. Allerdings funktioniert dies nur bis zu dem Punkt an dem die Reibung bzw. der Strömungswiderstandes in dem Kanal zu hoch wird und die Geschwindigkeit stark abfällt.⁽⁸⁾

$$F_{\text{Scherkraft}} = \mu \frac{dv}{dh} \cdot A$$

Gleichung 14 Scherkraft F

- μ: dynamische Viskosität
- dv: Geschwindigkeitsgradient
- dh: Kanalhöhe
- A: Fläche entlang derer die Kraft wirkt

Um gleichzeitig eine quantitative Entleerung zu erreichen, ist dem Kanal für einen leichteren Eintritt des Pulvers ein konischer Zulauf vorgeschaltet. Da in dem Düsenkanal das Aerosol eine vielfach höhere Geschwindigkeit als die angelegte Flussrate im Mundstück erreicht, befindet sich zusätzlich noch ein konischer Ausgang am Ende der Düse, um auftretende Turbulenzen beim Austritt und Übergang zu reduzieren.

Die Ergebnisse der Düsenoptimierung aus Diagramm 27 zeigen zwei klare Trends einer besseren Fine Particle Fraction und einer schlechteren Delivered Blend Fraction mit steigendem Strömungswiderstand und kleiner werdender Querschnittsfläche des Düsenkanals.

Die Düsengeometrie ähnelt einer Lavaldüse, in welcher bei ausreichend hohem Druck an der engsten Stelle Schallgeschwindigkeit erreicht wird und bei Eintritt in den Austrittskonus mit größer werdenden Durchmesser Überschallgeschwindigkeit.⁽¹¹⁴⁾ Es kann also laut Theorie in dem langgezogenen Kanal allerhöchstens Schallgeschwindigkeit auftreten, durch welche die Agglomerate zerstäubt werden, weil durch die Länge des Kanals die Geschwindigkeit eher abgebremst als beschleunigt wird. Der Unterschied in der Fine Particle Fraction lässt sich dementsprechend nicht durch eine höhere Geschwindigkeit in engeren Kanälen erklären.

Letztlich führt dies zu der Schlussfolgerung, dass durch das Verengen des Kanals und ein dadurch bedingtes Erhöhen des Strömungswiderstands, einerseits die Reibung gegenüber dem Gasstrom vergrößert wird. Dies hat zur Folge, dass in der Kavität selbst das Gas nicht so schnell entweichen kann und länger auf die Formulierung in Form einer turbulenten Strömung einwirkt. Andererseits wirkt im Kanal selbst die zuvor gezielt vergrößerte Scherkraft auf das Aerosol ein. Diese zwei Effekte lassen sich hier letztlich nicht von einander trennen und beide sind für die Steigerung der Fine Particle Fraction verantwortlich.

Mit dem kleiner werdenden Kanal steht allerdings auch weniger Raum und Volumen zur Verfügung, welcher benötigt wird, um Pulver und Gas zu transportieren. Daher sinkt auch die Entleerung der Kavität, da im Aerosol weniger Pulver mitgenommen werden kann.

Mit einer ovalen Form des engen Kanals kann die Ausbringung des Pulvers allerdings begünstigt werden. Der ovale Kanal hat im Vergleich zu den runden Kanälen einen größeren Umfang und damit eine größere Innenoberfläche. So steht gleich viel Raum im Inneren des Kanals zur Verfügung, um das Pulver zu transportieren und gleichzeitig wird mehr Reibung durch größere Wandfläche erzeugt. Leider tritt mit steigendem Strömungswiderstand dieser Effekt in dieser Kanalform nicht mehr auf, so dass es sich hier um einen Grenzfall handelt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass diese Kanalform sich aufgrund ihrer Eigenschaft als sehr geeignet für das Inhalationssystem erweist.

Die mit der runden Pulverkavität erzielten Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse bezgl. der Fine Particle Fraction (vgl. Diagramm 28).

Da das Vortex-System generell eine schwächere Entleerung zeigt, ist hier nicht der gleiche Trend für die mittlere Delivered Blend Fraction zu beobachten. Anstatt dessen bleibt diese konstant. Allerdings wird die Reproduzierbarkeit im Vergleich zur linearen Anordnung deutlich geringer. Aufgrund des höher werdenden Strömungswiderstandes kann das Treibgas nur langsamer aus der Pulverkavität entweichen. Wenn es gelingt, die Formulierung in Bewegung zu setzen, bildet sich der Vortex aus und die Entleerung erreicht ihr gewohntes Niveau. Da Pulver für inhalative Formulierungen üblicherweise nur sehr schlecht fließend sind, passiert es regelmäßig, dass das Treibgas sich einen direkten Weg zur Düse bahnt und dabei das Pulver zur Seite drückt (vgl. Bild 110). Daher ist die Vortex-Anordnung mit den Düsen der 2. Generation der linearen Anordnung unterlegen. Auch trotz der überdurchschnittlich guten Entleerung mit der Ovalen Düsenform wird mit der runden Pulverkavität eine schlechtere DBF und nur eine gleich gute FPF erzielt, da aufgrund der dort auftretenden Zentrifugalkräfte mehr Pulver zurück bleibt.

In einem weiterführenden Versuch soll der ideale Betrieb der Düsen ermittelt werden. Es soll geklärt werden, welche Füllmenge ideal für die Anwendung ist und ob ein langsames Auslösen der Kartusche vorteilhaft sein könnte. Eine eventuell langsamere Zufuhr des Pulvers in den Düsenkanal würde bedeuten, dass weniger Pulver zur gleichen Zeit zerstäubt werden müsste. Zusätzlich wird untersucht, ob ähnlich gute Werte auch mit einem kürzeren Mundstück erzielt werden können. Dieses würde theoretisch mit weniger Pulverrückstand belastet werden, was in einer länger anhaltenden Sauberkeit und damit auch einer besseren Hygiene bei einem wiederverwendbaren Gerät resultieren sollte.

Erwartungsgemäß führt das kürzere Mundstück zu einer etwas geringeren Fine Particle Fraction, hat allerdings Vorteile, da es geringere Pulverrückstände aufweist und so ohne oder mit weniger regelmäßiger Reinigung eher wiederverwendbar wäre (vgl. Diagramm 29).

Dass geringere Pulvermengen zu höheren inhalierbaren Anteilen führen ist logisch und folgt im Gegensatz zu den Laserbeugungsmessungen auch den zuvor angenommenen theoretischen Überlegungen. Je mehr Raum aneinander haftenden Partikeln zur Verfügung steht, desto eher besteht die Möglichkeit diese voneinander zu trennen. Leider ist in einer Hochdosis-Anwendung nur eine hohe Volumendichte möglich, da die verwendeten Kavitäten ansonsten noch größer würden und ein Mehrfachdosis-Inhalator immer unwahrscheinlicher zu realisieren wäre.

Auch der Versuch, das Pulver-Treibgasgemisch dem Auslasskanal etwas langsamer zuzuführen, ist vergebens und ein langsames Auslösen erzielt nur schlechtere Ergebnisse. Dieser Versuch bestätigt zudem die ersten Erkenntnisse, dass die Formulierung mit dem ersten eintreffenden Treibgasstrom zur Düse befördert wird und nicht mehr für ein weiteres Einwirken vorliegt. Somit nützt auch ein längeres Sprühen des Treibgases nichts. Im Gegenteil dazu wird durch das langsamere Freisetzen und die wohl resultierende langsamere Beschleunigung ein schlechteres Ergebnis ermittelt.

6.1.8. Weiterentwicklung der Mundstückgeometrie

Da der Strömungswiderstand des 30mm/5°-Mundstücks mit den neuen Düsen sehr hoch wird, und eine Benutzbarkeit für eine maximale Anwenderzahl möglich gemacht werden soll, ist ein neues Mundstück notwendig. Daher wird das vorher verwendete Mundstück durch das 40 mm lange Mundstück der 2. Generation ausgetauscht und am NGI vermessen. Da der Strömungswiderstand sich nun verringert hat, ist auch der Messbereich verschoben.

Vergleicht man die Ergebnisse der Mundstückoptimierung, so wird deutlich, dass eine generelle Flussratenabhängigkeit nicht auszuschalten ist (vgl. Diagramm 30-33). Berücksichtigt man den zugrunde liegenden Mechanismus, so können bei höheren Flussraten die Partikel im Aerosol besser von ihrer Bahn abgelenkt und um den rechten Winkel transportiert werden.

Durch die neue Konstruktion gelingt es aber den für die benötigte Flussrate erforderlichen Unterdruck deutlich zu senken. So werden die Ergebnisse des alten Mundstücks bei 7 kPa im neuen schon bei 2 kPa erreicht und im Mittel bis 4 kPa stabil gehalten. Ein Fluss von 30 L/min scheint die Partikel schlechter aus ihrer Bahn zu lenken als ein Fluss von 60 L/min, da hier ein sprunghafter Anstieg stattfindet (vgl. Diagramm 32). Dennoch ist man hier bei einem Druck von 0,5 kPa an einer der untersten Grenzen und verfehlt nur knapp den angestrebten Toleranzbereich für die Flussratenabhängigkeit. Es kann also davon ausgegangen werden, dass bei 1 kPa oder einem Fluss von 45 L/min der Toleranzbereich eingehalten werden würde. Insgesamt ist festzuhalten, dass mit dem Mundstück der 2. Generation die Anwendung für Patienten mit schlechterer Lungenfunktion eine korrekte Dosierung möglich ist und zudem das Inhalieren aufgrund des niedrigeren Strömungswiderstands angenehmer ist.

6.1.9. Pulsierte Treibgasstöße

Aus den vorangegangenen Versuchen ist bekannt, dass eine kleine Kanalquerschnittsfläche der Düsen den inhalierbaren Wirkstoffanteil erhöht. Allerdings sinkt damit auch die ausgebrachte Dosis und die Pulverkavität entleert sich nur noch zu ca. 60 %. Die Idee ist daher, den Treibgasprühstoß in mehrere kleine Stöße aufzuteilen, um einerseits mit jedem Stoß einen hohen inhalierbaren Feinanteil zu erhalten und andererseits eine quantitative Entleerung der Pulverkavität zu erreichen. Da diese Idee sehr aufwendig in der technischen Umsetzung ist, wird das Treibgas R134a durch komprimiertes N₂-Gas aus der Rohrleitung ersetzt und ein elektronisch gesteuertes Magnetventil eingesetzt. Es soll gezeigt werden, dass die Delivered Dose auf diese Weise erhöht werden kann und wie sich der Druck und die Pulsrate auf die Dispergierung auswirken. Um eine geringe Gesamtsprühzeit zu gewährleisten, ist bei der Versuchsplanung darauf geachtet worden, dass nicht länger als 1 Sekunde auf das Pulver eingewirkt wird.

N₂-Gasstöße

Die mit der N₂-Apparatur erzielten Ergebnisse aus Diagramm 34 zeigen, dass es ist eindeutig von Vorteil ist, die Verzögerungszeit zwischen den einzelnen Pulsen maximal möglich einzustellen. Aus den vorangegangenen Versuchen ist bekannt, dass mit dem ersten Einwirken des Treibgases die Formulierung durch die Düse austritt. Der überschüssige Teil, der das Test-Rig nicht verlässt, wird sich vorerst mehr in den äußeren Zonen der Kavität aufhalten, als im Hauptstrom des nächsten Treibgaspulses. Je länger man also zwischen den Pulsen wartet, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die restlichen Pulvermengen wieder zurück fließen und für eine erneute Ausbringung zur Verfügung stehen.

Die anschließend durchgeführten Laserbeugungsmessungen dienen dazu, einen Einfluss der N₂-Gasstöße auf die Dispergierung zu ermitteln. Je mehr Pulse verwendet werden, desto größer wird zum einen die Delivered Dose und erreicht mit 8 Pulsen ein Maximum bei 50 %. Zum anderen wird der Einfluss des Drucks auf die Dispergierung bei mehreren Pulsen schwächer (siehe Diagramm 35). Insgesamt erzielt auch ein geringerer Druck von bis zu 2 bar bei 10 Pulsen

ausreichend gute Ergebnisse. Beide Male wird ein Optimum bei 11-13 Pulsen und 5,7 bar erreicht. Dies könnte ein eventueller Vorteil für Alternativen zum Treibgas R134a sein, da diese nur geringere Dampfdrücke aufweisen. Einerseits passt es zur Theorie und den vorherigen Ergebnissen, dass mit kleiner werdender zu zerstäubender Pulvermenge die Deagglomeration verbessert wird und daher viele kleine pulsierte Treibgasstöße effektiver funktionieren. Andererseits wird mit steigender Pulszahl aber in erster Linie nur die Delivered Blend Fraction erhöht, womit auch das Ergebnis der Laserbeugung verfälscht werden könnte, da jetzt mehr Partikel in der Aerosolwolke vermessen werden. Allerdings ist die Ausbringung der Messpunkte bei 16 Pulsen und 5,7 bar höher als bei 16 Pulsen und 2 bar. Dadurch sollte eher der Anteil der Partikel $< 5 \mu\text{m}$ bei 5,7 bar höher gemessen worden sein. Letztlich kann hier nur eine Ausbringung am Impaktor Klarheit verschaffen, was für diese Arbeit aber unerheblich ist, da keine besseren Ergebnisse als mit dem Treibgas R134a zu erwarten wären und dieses für die inhalative Therapie zur Verfügung steht.

Next Generation Impaktor Ergebnisse mit Treibgas:

Allgemein schneidet das Treibgas R134a mehr als doppelt so gut ab wie ein einzelner Puls aus der Stickstoffleitung, was darauf hinweist, dass sich die Ergebnisse in absoluten Zahlen nicht direkt übertragen lassen. Ein Grund hierfür könnte sein, dass es bei Öffnen des Magnetventils zu einem Druckabfall kommt, der bei der Verwendung von flüssigem Treibgas nicht auftritt, da sich hier der Druck bei Auslösung erst aufbaut.

Die Steigerung der Fine Particle Fraction bestätigt den vorherigen Trend aus den Laserbeugungs-Experimenten, die mit N_2 durchgeführt wurden (vgl. Diagramm 36). Der schwache Einfluss der Verzögerungszeit ergibt sich aus dem gewählten bzw. nur eingeschränkt möglichen Messbereich. Dieser ist so klein gewählt, da sich zum einen das verwendete Magnetventil nicht kürzer verschließen lässt und man zum anderen bei längeren Zeiten riskiert, eine zu lange Sprühzeit zu erhalten. Das Auftrennen des einen großen Treibgasstoßes ist ein deutlicher Gewinn und erlaubt es sogar noch höhere Pulvermengen zu zerstäuben. Eine Implementierung in einen marktreifen Inhalator ist mit dem verwendeten Magnetventil allerdings teuer und setzt

ein wiederverwendbares Gerät voraus, welches nicht nach 1 -3 Monaten Anwendungsdauer entsorgt wird. Sollte man die derart höher erzielbaren Dosen tatsächlich benötigen, besteht hier grundsätzlich die Möglichkeit, weitere bereits besprochene elektronische Mechanismen zu verwirklichen, um die Compliance des Patienten zu verbessern.

6.1.10. *Simulation ausgewählter Komponenten*

Um ergänzende Daten für die Inhalatorentwicklung zu erhalten, bietet sich eine Strömungssimulation ausgewählter Konstruktionen an. Von besonderem Interesse sind die Bedingungen innerhalb des Düsenkanals und im Mundstückbereich.

Vergleicht man die zwei abgebildeten Strömungssimulationen aus Bild 111 und Bild 112 fällt auf, dass durch die Optimierung der Düsen- und Mundstück-Geometrie zur 2. Generation hin der Übergang von Düse zu Mundstück deutlich weniger turbulent ist. Anhand der errechneten Daten unterscheidet sich die Geschwindigkeit weniger stark am Übergang und so können Wirbel reduziert werden. Die maximal erreichte Geschwindigkeit liegt unabhängig vom Kanaldurchmesser bei 340 m/s, was in etwa der Schallgeschwindigkeit entspricht. Der Theorie zu Folge ist es bei einer Laval-Düse der Fall, dass bei Vergrößern des Kanalquerschnitts nach Erreichen der Schallgeschwindigkeit Überschallgeschwindigkeit auftritt. Da diese Düse der 2. Generation aber nicht einer echten Lavaldüse entspricht, sondern das Treibgas durch den langen Kanal einen hohen Widerstand überwinden muss und dementsprechend auch einer hohen Reibung ausgesetzt ist, tritt dieser Übergang hier nicht auf. Vielmehr kann die gesamte Menge Treibgas nicht auf einmal den engen Kanal passieren und staut sich vor Eingang der Düse auf. Dabei kommt es innerhalb der Kavität zu Turbulenzen, die ebenfalls hilfreich sein können, die Formulierung zu deagglomerieren.

6.2. Formulierung

6.2.1. Einfluss von Aerosil und grober Laktose

Um neben der Formulierung A noch weitere Erfahrungen zu sammeln, welche Formulierung für den Betrieb des Test Rigs vorteilhaft sind, wird in dieser Versuchsreihe der Einfluss gröberer Laktose studiert und zusätzlich der Effekt einer Zugabe von Aerosil untersucht. In der Literatur sind Pulverformulierungen beschrieben, die größere Laktose Carrier Partikel (Sweeper) verwenden, welche die Eigenschaft haben, als große Partikel durch Zentrifugalkraft von den kleineren Wirkstoffpartikeln abgetrennt und im Inhalator zurückgehalten werden.⁽⁹⁰⁾ Dieser Effekt könnte gerade in der Vortex-Anordnung vorteilhaft sein, da der Inhalator so weniger Pulver an den Patienten abgeben würde. Nachteilig könnte eine auftretende Entmischungstendenz dieser Formulierungen sein und ist aufgrund des Paranusseffekts unterschiedlicher Partikelgrößen zu erwarten, wird für diesen Versuch aber akzeptiert.

Da sich in diesem Test-Rig die Formulierung durch das Treibgas zur Düse bewegen muss, ist es für so eine Inhalatortechnik vermutlich vorteilhaft, wenn das Pulver leicht zu fließen beginnt. Dies ist bei inhalativen Formulierungen eigentlich ausgeschlossen und hat bereits in den Messungen zuvor zu Problemen wie ungleichförmiger Entleerung geführt. Daher wird mit dem Fließregulierungsmittel Aerosil versucht, eine besser fließende Formulierung zu entwickeln. Aerosil besteht aus einem sehr leichten Material (Silicaoxid) und hat einen Durchmesser von etwa 100 nm. Aufgrund dieser Eigenschaften wirkt es wahrscheinlich als Abstandhalter zwischen den kohäsiven Partikeln der Laktoseformulierungen und sorgt so für ein frei fließendes Pulver. Es werden darüberhinaus auch noch andere Mechanismen diskutiert. Die optimalen Fließeigenschaften erreicht man laut Literatur mit 0,5 - 1 % Zusatz von Aerosil.⁽¹¹⁵⁾

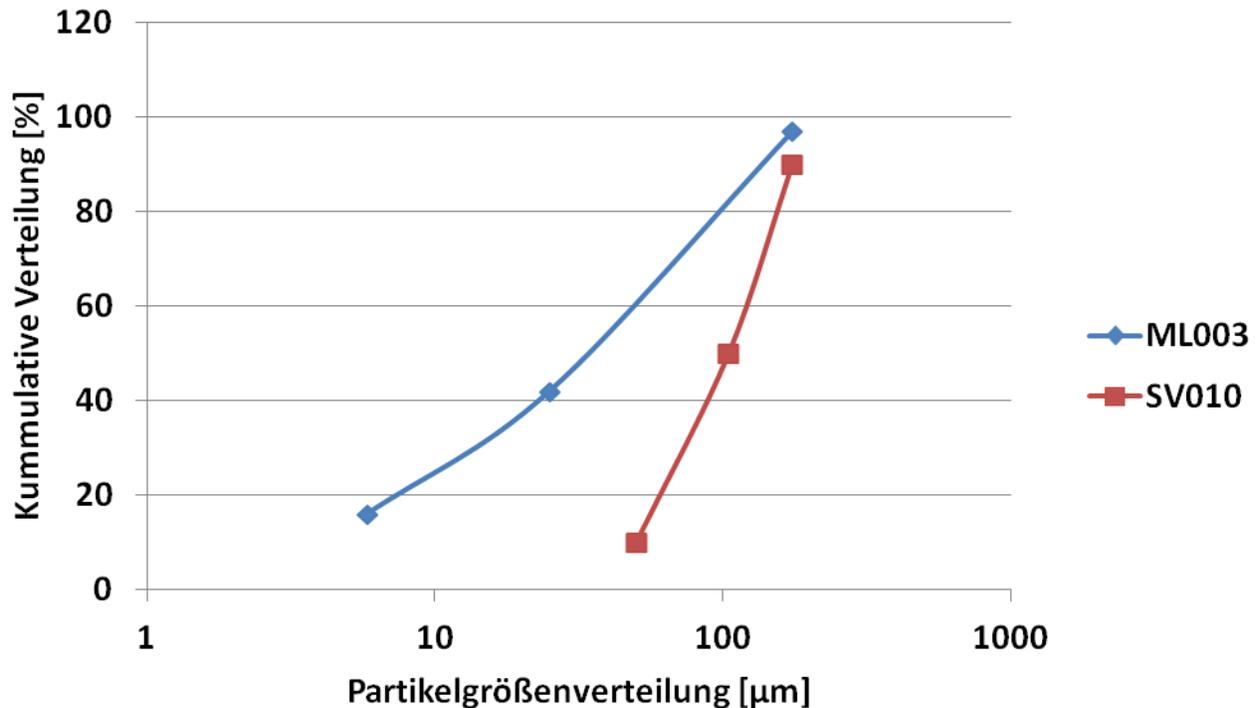


Diagramm 56 Kumulative Verteilung der beiden Laktoseprodukte.

Werte sind mit Laserbeugung ermittelt und aus den Spezifikationen entnommen und zeigen, die engere Verteilung und den größeren Partikeldurchmesser der Respitose® SV010 im Vergleich zur Respitose® ML003

Vorerst festzuhalten ist, dass durch die grobkörnige Laktose SV 010 die Dispergierung gegenüber der Sorte Respitose® ML 003 verbessert wird (vgl. Diagramm 56). Durch Zugabe von Aerosil wird eine klare Verbesserung der Delivered Dose und der Delivered Blend Fraction erreicht, was eindeutig für das Fließregulierungsmittel spricht (vgl. Diagramm 38).

Ein Einfluss auf die Fine Particle Fraction ergibt sich nur durch die Zugabe feiner Laktose, womit die Fine Particle Fraction verschlechtert wird. Eventuell könnte man diesen Effekt vermeiden, wenn man die feine Laktose mit der groben Laktose vormischt und erst im Anschluss den Wirkstoff untermischt. Da die kleinen Partikel generell eine sehr hohe Oberfläche haben und damit auch sehr hohe interpartikuläre Kräfte ausüben können, ist ein direktes in Kontakt bringen sicherlich unvorteilhaft. Allgemein wirken sich die feinen Laktosekörner auf das Verhältnis aus Anzahl der Partikeln und Gesamtoberfläche jedoch negativ aus.

Die Aerosilpartikel helfen bei der Ausbringung und ihre Zugabe hilft auch die Formulierung innerhalb des Wirbels aufzutrennen. Wenn man sich den Vorgang bildlich vorstellt, dass das Pulver durch das Treibgas in Richtung des Düsenkanals, der auch als eine Art Startrampe fungiert, geschoben wird, ist es konsequenterweise von Vorteil, wenn sich die Formulierung leichter in Bewegung setzt, als das sie sich durch zu hohe Reibung dagegen sperrt. Leider ist dieser Hilfsstoff nicht für die inhalative Anwendung zugelassen und möglicherweise auch nicht unbedingt dafür geeignet. Bei oraler Anwendung werden die Aerosilpartikel nicht nachweisbar resorbiert, aber da die Inhalation von Rußpartikeln beispielsweise im Verdacht steht gesundheitsschädlich zu sein und diese ebenfalls nicht wasserlösliche Nanopartikel darstellen, ist hier ein nicht kalkulierbares Restrisiko vorhanden. Nichts desto trotz zeigt die Zugabe eines Fließregulierungsmittels eine signifikante Verbesserung in der Effizienz des Inhalators und ist eine möglicher Ansatz, Verbesserungen zu erzielen.^(11,116)

Dass die groben Laktose-Körner eine bessere Dispergierung im Test-Rig verursachen, ist nachvollziehbar, wenn man sich vorstellt, dass die rollenden Sweeper-Partikel die Wirkstoffpartikel abwerfen. Ein Vorgang der bei der Anordnung des treibgasbetriebenen Systems auftreten kann. Warum sich dieser Effekt im HandiHaler® umkehrt kann nur vermutet werden (siehe Diagramm 39). Der denkbare Deagglomerations-Mechanismus ist hier die vibrierende Kapsel, in der die Pulverformulierung durchgerüttelt wird. Die Respitose® ML 003 ist für diesen Vorgang nach diesen Messwerten geeigneter, da immer noch eine signifikant höhere Fine Particle Fraction erzeugt wird, trotz der hohen Standardabweichungen. Ein Rollen der Partikel ist hier eher ein untergeordneter Vorgang und somit werden mit der SV 010 Laktose schlechtere Werte ermittelt. Dieser Erklärungsversuch bleibt allerdings rein theoretisch und erklärt nicht, warum die Respitose® ML 003 hier besser ist. Zusätzlich fällt auf, dass der Handihaler® in dieser Konfiguration bessere Ergebnisse bei geringeren Einwaagen erlangt.

Versucht man nun die Erkenntnisse zu nutzen und die Grenzen mit verschiedenen Konfigurationen auszuloten, erzielt man mit einem größeren Treibgasvolumen sehr hohe inhalierbare Dosen und allgemein sehr hohe Werte für die Fine Particle Fraction (vgl. Diagramm 40 und Diagramm 41). Die Delivered Blend Fraction ist mit der linearen Kavität eindeutig besser, und bestätigt die bereits im Konstruktionskapitel mit Formulierung A gemessenen Werte. Durch die Vortex-Anordnung kann allerdings auch hier kein höherer inhalierbarer Anteil erzielt werden, auch wenn sich aufgrund der Zentrifugalkräfte die Formulierung auftrennt. Mit dem kleinen 0,5 mm Kanal lässt sich hier die höchste Fine Particle Fraction erzielen, allerdings ist der Effekt hier nicht so ausgeprägt wie bei den Versuchen zur Formulierung A.

Die 6 Monate später ausgeführten Experimente mit den Düsen der 2. Generation fallen etwas enttäuschend aus, sind aber in der Folge ein logischer Effekt (vgl. Diagramm 42 und Diagramm 43). Trotz einer besseren Entleerung von über 20 % werden die erhofften Zuwachsraten für die Fine Particle Dose nicht erzielt, da im gleichen Maß die Fine Particle Fraction fällt. Dies passt zu den vorherigen Ergebnissen, dass mehr auf einmal ausgebrachtes Pulver schlechter dispergiert wird. Insgesamt erhält man zwar sehr hohe Dosen, jedoch sind die absoluten Werte hier starken Schwankungen ausgesetzt. Die vor den Experimenten befürchtete Entmischungstendenz macht sich möglicherweise hier bemerkbar, da durch das Test-Rig die Delivered Blend Fraction und die Fine Particle Fraction mit konstant kleinen Abweichungen bestimmt werden. Somit ist der Fehler eher in der Pulverformulierung als in der Leistung des Inhalator-Systems zu suchen. Abschließend bleibt festzuhalten, dass mit der durch Fließregulierungsmittel modifizierten Formulierung sehr hohe inhalierbare Dosen erzielt werden können.

6.2.2. Formulierung BM

Bei den üblichen Pulvermischungen, die Laktose als Trägerstoff verwenden, ist die Mengenverteilung so vorgegeben, dass weniger 25 – 50 % der Formulierung aus Wirkstoff besteht. Dies limitiert die Verwendung von hohen Wirkstoffmengen in einer Pulverkavität. So stehen bei 50 mg Einwaage einer 32,5 % wirkstoffhaltigen Formulierung A nur 16,3 mg Wirkstoff zur Zerstäubung bereit. Bei einer Entleerung von 80 % und einem inhalierbaren Anteil von ca. 20 % bleiben nur bis zu 2,6 mg inhalierbare Dosis. Eine Formulierung mit höherem Wirkstoffanteil wäre dementsprechend für ein solches System vorteilhaft. Allerdings sind diese tendenziell schwerer zu dispergieren, so dass der lungengängige Anteil bei der Applikation stark sinkt. Die Formulierung BM mit einem Anteil von 98 % Wirkstoff besitzt jedoch noch ausreichend gute Dispergiereigenschaften.

So sind enorm hohe inhalierbare Dosen zu erreichen, die alles in dieser Arbeit zuvor Gemessene übersteigen (vgl. Diagramm 44). Dies schafft Raum für Gedankenspiele, welche neuen Optionen sich daraus ergeben könnten. Die kleine tropfenförmige Pulverkavität ließe sich ideal in einen Mehrfachdosis-Inhalator geeigneter Größe implementieren. Darüberhinaus wird eine hohe Dosis von 4 mg schon mit einem rein mechanisch arbeitenden Gerät erreicht, ohne die Verwendung eines elektrischen Pulsgebers, was in vergleichsweise deutlich günstigeren Stückkosten resultiert. Bei Bedarf höherer Dosen kann mit der Pulsgeberanordnung und einer großen Pulverkavität über 16 mg Fine Particle Dose abgegeben werden, womit zumindest rein technisch einer Hochdosis-Inhalationstechnologie nichts mehr im Wege steht. Ob Patienten allerdings eine so hohe Lungendosis einatmen und anschließend tolerieren, kann im Umfang dieser Arbeit nicht geklärt werden. Die inhalierbare Dosis kann jedenfalls angeboten werden.

Zusätzlich fällt hier noch einmal die Reihenfolge der unterschiedlichen Dispergiereffizienz in den verschiedenen Konfigurationen auf (siehe Diagramm 45). Die ovale Düse mit einer maximalen Breite von 1 mm und einer Höhe von 0,5 mm erreicht mit durchschnittlichen 22,1 % FPF den niedrigsten Wert der 3 Varianten. Dieser Wert liegt auf dem gleichen Niveau, das diese Düse auch mit der Formulierung A erreicht (vgl. Diagramm 33, S. 147). Die 0,5 mm Düse schafft ohne Pulsgeber mit dieser Formulierung 24,0 % FPF und der Pulsgeber steigert die Effizienz noch einmal auf 27,7 %. Dies ist eine Reihenfolge, die auch während der Konstruktionsentwicklung ermittelt wird und diese Ergebnisse also bestätigt.

6.3. *Dosierung*

6.3.1. *Flussratenabhängige Dosierung*

Vergleicht man die unterschiedlich gemessenen Flussratenabhängigkeiten, kann man den Schluss ziehen, dass diese allesamt innerhalb des angestrebten Toleranzbereichs liegen.

Auffällig in Diagramm 46 ist, dass der Pulsgeber die geringste Flussratenabhängigkeit erzielt. Dies bedeutet, dass hier nicht nur mehr Pulver effizienter zerstäubt werden kann, sondern dass die entstehenden einzelnen Aerosolwolken in der Summe auch noch besser um den rechten Winkel des Sample Induction Ports transportiert werden können. Betrachtet man die Aerosolwolke als ein Ganzes, so hat eine kleinere Aerosolwolke eine geringere Masse und damit auch einen niedrigeren Impuls als eine größere Aerosolwolke. Je niedriger der Impuls, desto leichter lässt sich ein Partikel oder eben die Aerosolwolke von seiner Flugbahn ablenken und um die Ecke des SIP befördern. Theoretisch ist natürlich auch einfach möglich, dass die Partikel durch die kleineren Treibgasmengen auch etwas langsamer beschleunigt werden, was sich letztlich hier in diesem Effekt widerspiegelt, aber die Deagglomeration nicht weiter benachteiligt. Gegen diesen hier auftretenden Effekt spricht, dass sich die Fine Particle Fractions der verwendeten Konfigurationen nicht in dem Maß unterscheiden, wie dies für die Fine Particle Dose der Fall ist (vgl. Diagramm 47). Allerdings ist aus den Versuchen mit dem direkten Vergleich der Konfigurationen zur Formulierung BM bekannt, dass mit dem Pulsgeber höhere

Fine Particle Fraction Ergebnisse erreicht werden als ohne, was letztlich wiederum diese Theorie bestätigt.

Vergleicht man die zwei Düsen ohne Pulsgeber untereinander, so fällt der sprunghafte Anstieg der Fine Particle Dose aus einer ovalen Düse bei einer Flussrate von 30 auf 60 L/min auf. Diesen Effekt beobachtet man bei der runden Düse mit 0,5 mm Durchmesser nicht. Analog zu der oben besprochenen Theorie kann man darauf schließen, dass der auftretende Impuls der Partikel oder der Aerosolwolke mit der ovalen Düsenform höher ist und eine niedrige Flussrate von 30 L/min weniger in der Lage ist, diese von ihrer Flugbahn abzulenken, als dies mit der runden 0,5 mm Düse der Fall ist.

Der Vergleich zum HandiHaler® aus Diagramm 48 sagt grundsätzlich aus, dass dieser bei 4 kPa immer die besseren Ergebnisse erzielt und keine Konfiguration des Test-Rigs Schritt halten kann. Zieht man jedoch die ermittelten Werte bei 1 kPa bzw. 20 L/min heran, arbeitet der HandiHaler® mit der Formulierung A nicht mehr reproduzierbar. Dieses Problem entfällt beim treibgasbetriebene System, das daher auch besser für diese Anwendung geeignet ist, da eine breitere Patientenpopulation zuverlässiger behandelt werden könnte. An dieser Stelle sei erwähnt, dass diese Ergebnisse nicht übertragbar auf mit dem HandiHaler® vermarktete Produkte sind, sondern sich nur auf die Hochdosisanwendung mit der Formulierung A beschränken.

6.3.2. Rachenmodell- und atemprofilabhängige Dosierung

In dieser Versuchsreihe ist es insbesondere von Interesse, inwiefern sich das Depositionsverhalten bzgl. DD und FPD unter den sehr erschwerten Bedingungen ändert, und ob die in der Arzneibuchmethode gemessenen Dosierungen noch erzielt werden können.

Die zuvor gemessenen Flussratenabhängigkeiten wiederholen sich in etwa für die ovale Düse bei der Untersuchung mit Rachenmodellen und Atemprofilen (vgl. Diagramm 49). So wird mit Atemprofil 3, das einen Unterdruck von 4 kPa erreicht, kaum mehr ein besseres Ergebnis erzielt, als mit dem Profil 1 welches einen Unterdruck von bis zu 2 kPa erzeugt. Insgesamt verschlechtern sich die Werte für die Fine Particle Dose etwas auf in etwa das Niveau von 0,5 kPa im SIP. Grundsätzlich zeigt dies allerdings, dass eine Anwendung auch unter realistischeren Bedingungen erfolgreich ist und sogar die Anwendung im Kinderrachen vernünftige Ergebnisse und hohe inhalierbare Dosen erzielt. Die gleichzeitig gewonnenen Ergebnisse zur Delivered Dose legen allerdings nahe, dass der modulare Versuchsaufbau des Test Rigs an seine Grenzen stößt. Hier könnte ein weiterentwickeltes Gerät mit verbesserter Führung der Treibgaskartusche und fest miteinander verbundenen Komponenten Abhilfe schaffen.

Die im Rachen zurückbleibende Fraktion ist wie zu erwarten sehr hoch (vgl. Diagramm 50). Gerade bei der Anwendung für Kinder könnte man einen als Präseparator fungierenden Aufsatz nehmen, der z. B. mit einem rechten Winkel ausgestattet ist, und so große Teile abtrennt.

Der Vergleich zum HandiHaler® in Diagramm 51 zeigt erneut die enormen Unterschiede in der Reproduzierbarkeit der erzielten Ergebnisse, welche beim HandiHaler® unzureichend ist. Atemprofil 3 erreicht hier sogar insgesamt einen Unterdruck von 6 kPa und Atemprofil 1 auch die im Arzneibuch verwendeten 4 kPa. Aber aufgrund des geringeren inhalierten Volumens von nur 2,0 und 1,7 L, anstatt der im Arzneibuch verwendeten 4,0 L, kann dieses System nicht mehr reproduzierbar für diese Hochdosis-Anwendung mit dieser Wirkstoff-Formulierung arbeiten. Die Formulierung wird immer gleich gut dispergiert, egal wie hoch die Delivered Dose ist, und so ist es letztlich ein Entleerungsproblem der Kapsel bei hohen Dosen (vgl. Diagramm 52).

Aufgrund dieser Daten ist die ovale Düse von ihrer Dosiergenauigkeit her klar im Vorteil. Sie unterliegt allerdings in der absolut gemessenen höchstmöglichen inhalierbaren Dosis und der Rachendeposition. Auch die Anwendung bei 5-jährigen Kindern hat sich hier theoretisch als möglich erwiesen.

Mit der Formulierung BM und der tropfenförmigen Pulverkavität ergeben sich noch geringere Unterschiede (vgl. Diagramm 53). Die geringere Flussratenabhängigkeit der 0,5 mm Düse der 2. Generation erzielt im Kinderrachen sogar zwei Drittel der inhalierbaren Dosis des Versuchs mit Erwachsenenrachen.

Auch die nachfolgenden Pulsgebermessungen sind trotz der aufwendigen Messmethode interessant, da sich hier andeutet, dass sich der in Bild 113 - Bild 115 diskutierte Mechanismus der Flussratenabhängigkeit umkehrt (vgl. Diagramm 54 und Diagramm 55). Aufgrund der engeren Durchmesser der Strömungspassagen und stärkeren Turbulenzen an der Epiglottis im Inneren des Rachenmodells sind kleinere Geschwindigkeiten an dieser Stelle von Vorteil, um die Partikel weiter zu transportieren (vgl. Bild 117). Dieser Effekt hat sich bisher nicht gezeigt, da zuvor hohe Geschwindigkeiten vorteilhafter für das Durchqueren des Rachenraums sind. So könnte, bei vorausgesetzter besserer Aerodynamik der ausgebrachten Partikel, mit der 0,5 mm Düse und eventuell auch dem Pulsgenerator ein Zustand erreicht werden, bei dem sich die Abscheidung im Mund- Rachenraum oder an der Epiglottis die Waage halten, bzw. die Abscheidung an der Epiglottis die quantitativ höhere Bedeutung hat.

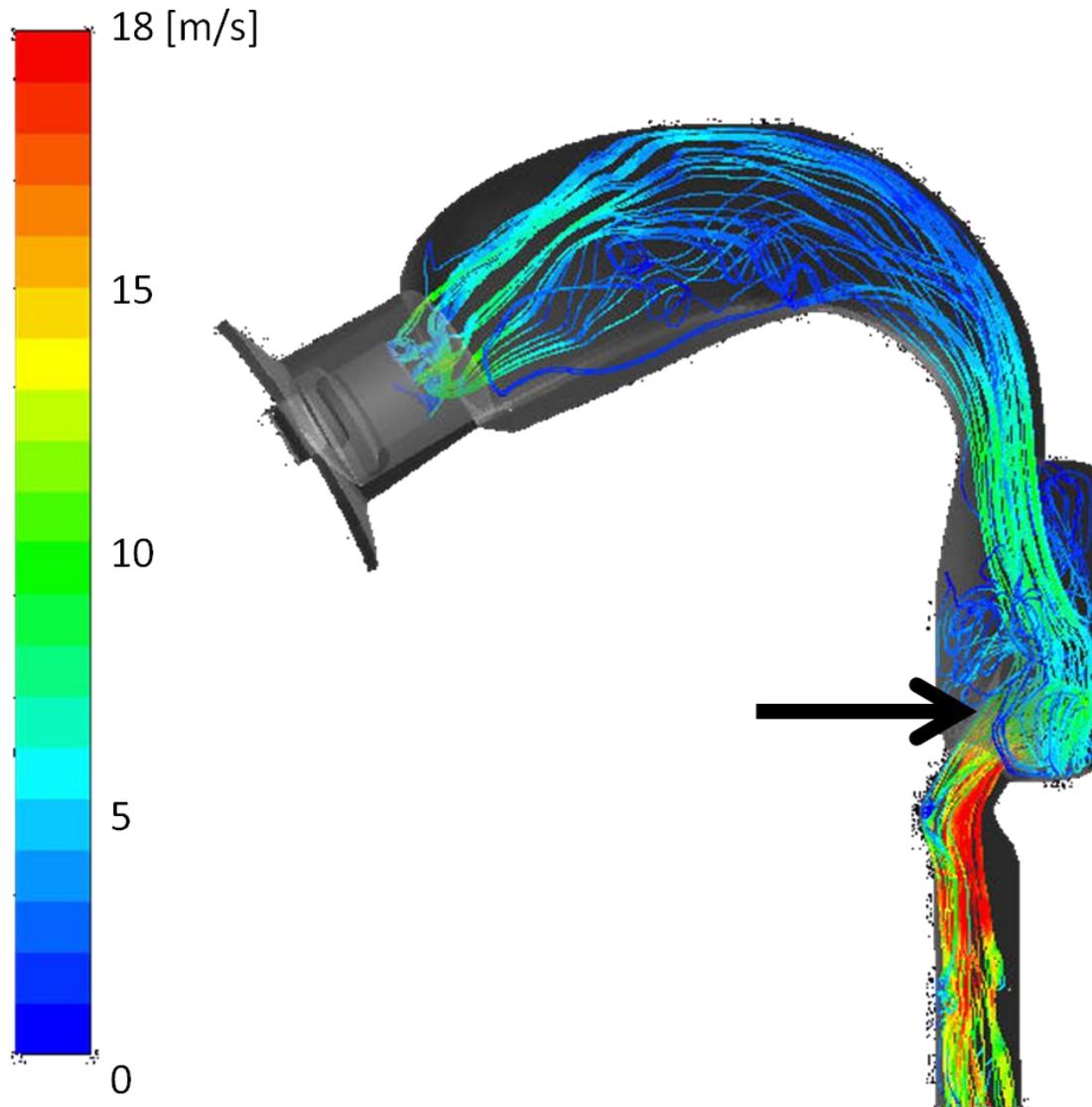


Bild 117 Strömungslinien [m/s] von 4 µm großen Partikeln aus einem Respiaten[®], der sich an einem Kinderrachen befindet und mit einer Flussrate von 20 [L/min] durchströmt wird.⁽¹¹³⁾

Der Pfeil zeigt auf die starken Verwirbelungen im Bereich der Epiglottis, eine Stelle an der besonders viel Wirkstoff abgeschieden werden kann und niedrigere Geschwindigkeiten vorteilhaft sind.

Abschließend lässt sich festhalten, dass in den schwierigeren Versuchsbedingungen nicht mehr ganz die gleich hohen Dosen erzielt werden können, wie in der Arzneibuchmethode. Trotzdem werden immer noch hohe Dosen verabreicht, bei einer außerordentlich hohen Dosiergenauigkeit.

7. Schlussfolgerungen & Ausblick

7.1. Zusammenfassung der Konstruktionsentwicklung

Zu Beginn der Inhalatorentwicklung steckt man in dem Dilemma, einerseits eine gute Entleerung der Kavität und andererseits eine gute Dispergierung zu benötigen, was sich zunächst ausschließt. So führen kleine Düsenkanaldurchmesser mit den dort auftretenden höheren Geschwindigkeiten zu einer besseren Deagglomeration, aber zu einer geringeren Ausbringung. Wechselt man auf größere Kanaldurchmesser für die Düse, so verhält es sich umgekehrt. Ein Drosseln des flüssigen Treibgasstroms führt nicht zu der erhofften längeren Sprühzeit, da das vorliegende Pulver bei erstem Einwirken aus dem Test-Rig austritt. Darüberhinaus arbeitet das System mit einem dafür notwendigen engeren Einlasskanaldurchmesser weniger reproduzierbar als bei weiter geöffnetem Einlass. Allgemein lässt die ursprüngliche Ausgangskonstruktion noch Wünsche offen, da die Impaktordaten auf noch unzureichende inhalierbare Dosen und eine zu hohe Flussratenabhängigkeit hindeuten. Die im Anschluss durchgeführten Laserbeugungsmessungen stellen klar, dass der Grad der Dispergierung bei unterschiedlichen Flussraten gleich ist. Der Unterschied entsteht dadurch, dass das Aerosol bei niedrigen Flussraten, aufgrund seiner hohen Geschwindigkeit, nur unzureichend von der Flugbahn abgelenkt und nicht ausreichend um den rechten Winkel des Sample Induction Ports transportiert wird. Diese Erkenntnis führt später zu einer Mundstückoptimierung, die das Aerosol vorteilhaft verlangsamen lässt und so den inhalierbaren Anteil erhöht.

Eine entscheidende Verbesserung kann mit Hilfe des verdampften Treibgases erreicht werden, wodurch das trockene Pulver nicht mehr durch flüssiges Treibgas verklumpt werden kann und die inhalierbare Dosis leicht verbessert wird. Überdies kann die Ausbringung mit größeren Treibgasvolumina noch zusätzlich erhöht werden. Des Weiteren schafft man es erfolgreich auf die Deagglomeration einzuwirken, indem man die Längen der Düsenkanäle optimiert. Wobei durch diese Maßnahme auch die Aufnahme des Aerosols in die Luftströmung innerhalb des Mundstücks verbessert wird.

Das Evaluieren der linearen Anordnung zeigt, dass die relative Entleerung der ovalen Pulverkavitäten besser ist, als in der runden Vortex-Anordnung. Aufgrund dieser und noch weiterer Messungen kann schließlich gefolgert werden, dass die in der Vortex-Anordnung auftretenden Zentrifugalkräfte nicht für die Deagglomeration der hier verwendeten Formulierungen genutzt werden können. Ein Auftrennen von sehr großen und kleinen Partikeln scheint hingegen möglich, wie Laserbeugungsversuche mit flüssigem Treibgas und den daraus entstehenden „Laktose-Granulaten“, sowie die späteren Versuche mit den größeren Laktose-Partikeln (Sweeper) zeigen. Dies ist allerdings nicht in geeigneter Weise für den Hochdosis-Inhalator mit seinen vielen Funktionsanforderungen umsetzbar, da schlechtere Entleerungen eine Wiederverwendbarkeit unwahrscheinlich machen und die Entmischungstendenzen der Kombination mit Sweeper-Partikeln ungeeignet für viele Formulierungen sind.

Das Einbringen des O-Ring-Verschlusses der Treibgaskartusche, um ein Einströmen der durch die Pumpe eingesaugten Luft zu verhindern, wirft die Arbeit gemessen an der erzielten Fine Particle Dose zurück. Allerdings sind die zuvor ermittelten grundlegenden Erkenntnisse dadurch nicht aufgehoben. Darüberhinaus ist nun eine Möglichkeit identifiziert, das Inhalationssystem reproduzierbarer arbeiten zu lassen und zusätzlich die Flussratenabhängigkeit zu senken. Mit Hilfe verengter und verlängerter Mundstücke kann auch die Fine Particle Dose erneut erhöht und das vorherige Ausgangsniveau erreicht werden.

Die neu konstruierten Düsen der 2. Generation erzielen eine deutlich bessere Ausbringung und ermöglichen durch die noch engeren Kanäle eine bessere Dispergierung. Der Sonderfall des ovalen Kanals bietet zudem eine ernsthafte Option in einen fertigen Inhalator implementiert zu werden. Das extra angepasste Mundstück der 2. Generation verwirklicht die Möglichkeit auch bei niedrigen Unterdrücken noch ausreichend hohe Flussraten zu erzielen, schafft eine geeignete Flussratenabhängigkeit und reduziert dabei noch die zurückbleibende Wirkstoffmenge. Dazu ist auch der Vergleich der Strömungssimulationen hilfreich, die den Verlauf der angelegten Flussrate und des Treibgasstoßes abbilden.

Des Weiteren ist die Erkenntnis wichtig, die Pulvermenge für einen Treibgasstoß nach Möglichkeit zu reduzieren, um eine verbesserte Deagglomeration zu erhalten. Dies führt letztlich zu der Idee einen einzelnen großen Treibgasstoß in mehrere kleinere Stöße mittels Pulsgeber und Magnetventil aufzutrennen. Diese pulsierten Treibgasstöße transportieren je Stoß weniger Pulver durch die Düse und verbessern so die Gesamtausbringung, sowie die Deagglomerations-Effizienz des Test-Rigs. Dank dieser Vorrichtung ist es möglich, mit insgesamt noch größeren Pulvermengen zu arbeiten und höhere inhalierbare Dosen zu erzielen.

7.2. *Erkenntnisse aus den Formulierungsexperimenten*

Ein größerer mittlerer Partikeldurchmesser des Laktosehilfsstoffs führt in den verwendeten Test-Rig-Konfigurationen zu einer verbesserten Deagglomeration. Besonders in der Vortex-Anordnung bietet sich hier die Möglichkeit durch die auftretenden Zentrifugalkräfte grobe Carrier Partikel von kleinen Wirkstoffpartikeln abzutrennen. Allgemein ist durch die Zugabe eines Fließregulierungsmittels die Ausbringung verbessert und es lässt darauf zurückschließen, dass ein erleichterter Fließbeginn vorteilhaft für gerade diesen Inhalatortyp ist.

Ein genereller Nachteil der herkömmlichen Laktose-Mischungen mit ihren in dieser Arbeit 25 – 32,5 % Wirkstoffanteilen ist der hohe Platzbedarf für große Dosen. Mit den hochkonzentrierten Formulierungen besteht jedoch die Möglichkeit geringe Pulvermengen in kleine Kavitäten abzufüllen und trotzdem eine hohe Dosis zu erhalten. Verarbeitet man Pulvermengen wie sie für die 32,5 % Laktose-Formulierung A üblich sind, lassen sich Dosen von über 16 mg erzielen, was eine sehr große Bandbreite an denkbaren Therapien zulässt.

7.3. *Dosierungsqualität des treibgasbetriebenen Pulverinhalators*

Die Vorteile des treibgasbetriebenen Pulverinhalators werden vor allem in der geringen Flussratenabhängigkeit und Variabilität der Dosierung im Vergleich zum passiven Inhalator deutlich, da diese Werte hier stets innerhalb der Toleranzgrenzen liegen. Auch unter erschwerten realistischeren Bedingungen bei der Vermessung mittels Rachenmodellen und Atemprofilen bestätigen sich die Ergebnisse. Das Test-Rig verbessert sich hier hinsichtlich der Flussratenabhängigkeit sogar noch einmal.

7.4. *Abschließende Beurteilung nach dem Design-Prozess*

Fasst man all die Ergebnisse zusammen und analysiert die gesammelten Erkenntnisse hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Ausführungsmöglichkeiten, lässt sich ein Gesamtkonzept für einen Inhalator erstellen. Prinzipiell sind hier drei verschiedene Entwürfe denkbar.

Entwurf 1: Ein aktiver, treibgasbetriebener, atemzugsausgelöster Mehrfachdosis-Inhalator, der Eingang in dem Designprozess ausgewählt worden ist.

Entwurf 2: Ein aktiver, treibgasbetriebener, atemzugsausgelöster Einfachdosis-Inhalator, der sich ebenfalls für eine Entwicklung anbietet und auf einen komplexen Mehrfachdosis-Mechanismus verzichtet, sondern manuell eingesetzte einzelne Pulverkavitäten.

Entwurf 3: Ein aktiver, treibgasbetriebener, atemzugsausgelöster, elektrisch gepulster Einfachdosis-Inhalator, der analog dem Entwurf 2 arbeitet nur die elektrischen Mechanismen mit integriert hat.

Bild 118 und Bild 119 zeigen noch einmal das Test-Rig, welches in die drei Entwürfe implementiert ist. Bild 120 zeigt entsprechend den Entwurf 1. In diesem ist die Atemzugsauslösung und ein Band von Pulverkavitäten aus Aluminium integriert. Die Kavitäten werden mit Hilfe der Peelingmethode geöffnet und stehen im Anschluss zur Zerstäubung bereit. Die nicht abgebildeten Entwürfe 2-3 haben keine Funktionen für einen Mehrfachdosis-Inhalator, und stellen dementsprechend nur die Elemente des Test-Rigs, die Atemzugsauslösung

und einen passenden Öffnungsmechanismus für auswechselbare Pulverkavitäten. Die drei Entwürfe sollen sich im Folgenden einer abschließenden Bewertung anhand der in der Planung aufgestellten Kriterien unterziehen.

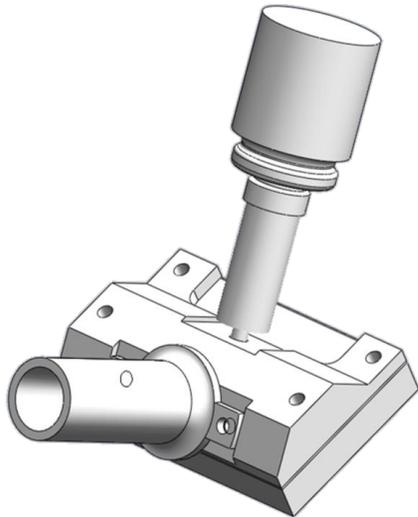


Bild 118 Lineare Anordnung

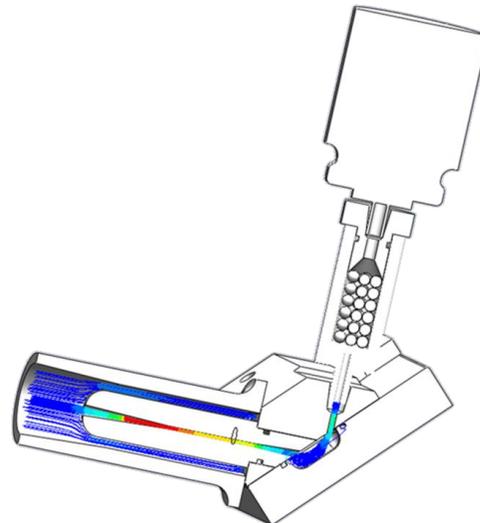


Bild 119 Schnittansicht der Linearen Anordnung

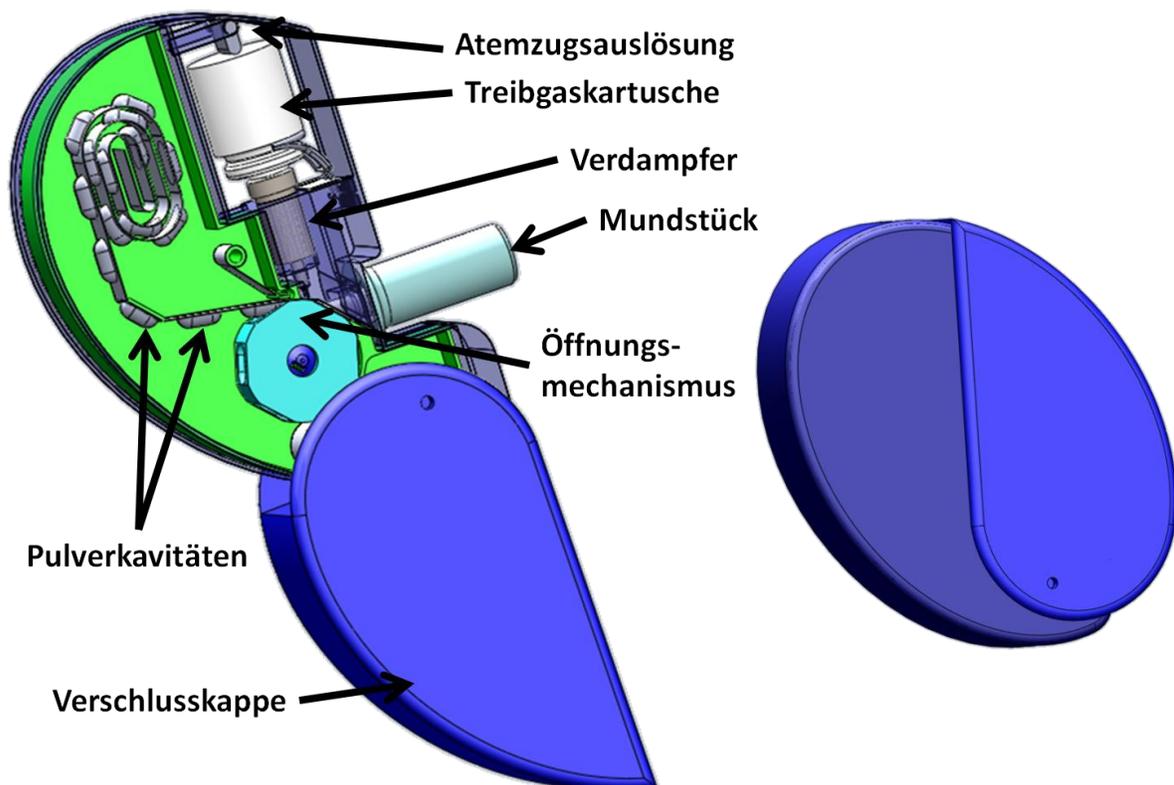


Bild 120 Entwurf 1: Ein aktiver, treibgasbetriebener, atemzugsausgelöster Mehrfachdosis-Inhalator in geöffneter und geschlossener Darstellung, der alle Bauteile aus den Bilder 118 und 119 integriert hat und diese mit einer Atemzugsauslösung, einem Mehrfachdosis-Mechanismus in einem passenden Gehäuse integriert.

Kundenwunsch (VoC): Dosierung

Die für die Arbeit ausschlaggebende Motivation ist der Bedarf eines Hochdosisinhalators, der mindestens 2 mg inhalierbare Dosis abgeben kann. Dazu gibt Diagramm 19 eine Übersicht der je nach Konfiguration erreichbaren Fine Particle Dose Werte an. Der festgelegte Grenzwert von 2 mg wird erreicht und der gesamte Dosierbereich sollte alle denkbaren lokalen Therapiemöglichkeiten zumindest rein technisch abdecken können.

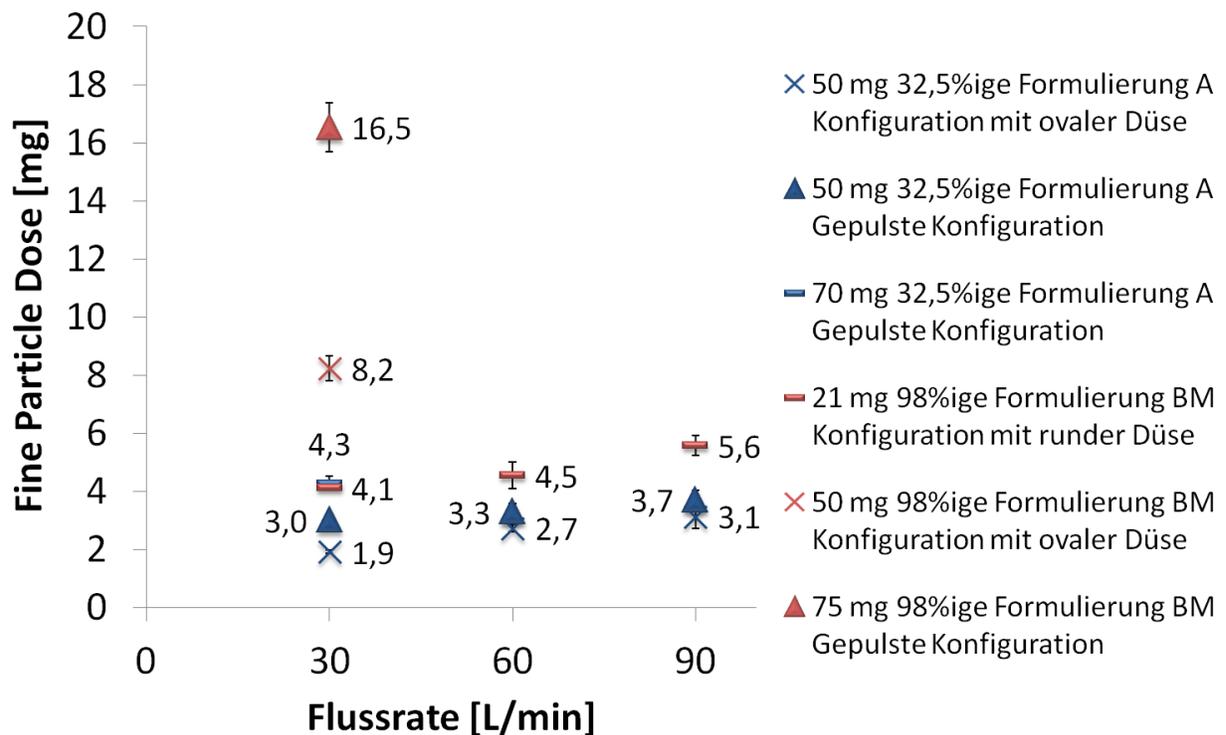
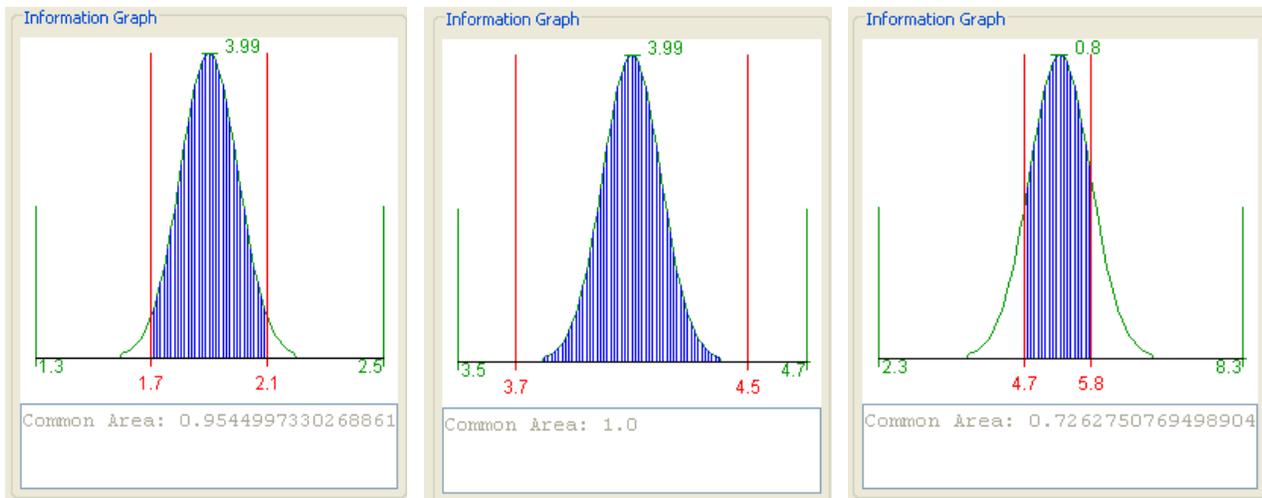


Diagramm 57 Zusammenfassung unterschiedlicher Fine Particle Dose [mg] Ergebnisse aus den Ausbringungen 2er verschiedener Formulierungen, mit verschiedenen Inhalatorkonfigurationen, als eine Funktion der Flussrate; 90 [L/min] = 4kPa; 30 [L/min] = 0,5 kPa; NGI-Experimente; N=3

Konstruktionsanforderung (FR): Gleichförmige Dosierung (FR)

Die Forderung nach einer gleichförmigen Dosierung ist essentiell und Basis für die pharmazeutische Qualität des Produkts (vgl. S. 27). Sie ist für das treibgasbetriebene Test-Rig so definiert, dass die Abweichung der inhalierbaren Dosis bei 30 L/min kleiner als 10 % sein soll (vgl. Kapitel 2.3.1, S. 33). Dieser Wert wird auch in jedem Entwurf erreicht (vgl. Kapitel 5.3.1, S. 169). Allerdings geben sich bei genauer Betrachtung der Erfolgswahrscheinlichkeiten in Bild 121 für eine korrekte Dosierung Unterschiede. So wird in der Konfiguration mit der ovalen Düse und Formulierung A eine geringere Erfolgswahrscheinlichkeit gemessen, innerhalb der Toleranzgrenzen zu liegen, als in der Konfiguration aus 0,5 mm Düse und Formulierung BM oder die Anwendungen mit Pulsgeber und Formulierung A. Der Mittelwert der Konfiguration mit Ovaler Düse & Formulierung A liegt hier in dem Toleranzbereich der rot markierten Striche mit einem Abstand von ca. +/- 2 Standardabweichungen. Die grün markierten Linien der 6-fachen Standardabweichungen liegen deutlich nicht mehr innerhalb des Toleranzbereichs. Dies entspricht einem Qualitätsniveau von 2 Sigma (vgl. hierzu auch Kapitel 2.1, S. 16). Das Qualitätslevel der Konfiguration mit runder Düse und Formulierung BM erreicht ein höheres



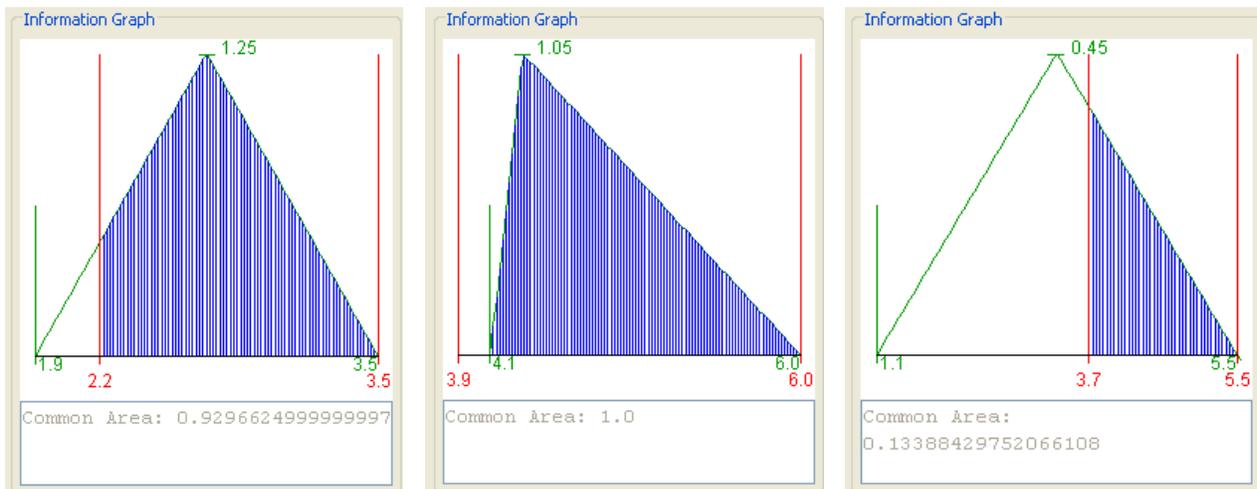
Ovale Düse & Formulierung A Runde Düse & Formulierung BM HandiHaler® & Formulierung A
Bild 121 Wahrscheinlichkeitsverteilung mit 6-facher Standardabweichung (grüne Linien) für die aus unterschiedlichen Konfigurationen gemessenen Werte zur Fine Particle Dose. Die blau markierte Fläche gibt die Erfolgswahrscheinlichkeit (Common Area) wieder, innerhalb des Toleranzbereichs von +/- 10 % (rote Linien) zu liegen. So erzielt die Konfiguration mit runder Düse & Formulierung BM die höchste Wahrscheinlichkeit, gefolgt von der Konfiguration mit ovaler Düse & Formulierung A und der Variante mit HandiHaler® & Formulierung A.

Niveau von 3-4 Sigma und ist noch entfernt von einem 6 Sigma-Level. Die Formulierung A erreicht hier mit dem HandiHaler® allerdings nur ein Level von 1 Sigma. Damit ist eine Steigerung der Reproduzierbarkeit im Vergleich zur herkömmlichen Technologie erreicht.

Zur weiteren Analyse ist es möglich die Ergebnisse nach der Theorie von Axiomatic Design zu bewerten und das Informationsaxiom zu berechnen. Unter Annahme dass die Daten normalverteilt sind, wird durch Interpolation der Fläche, die sich aus der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Messwerte zwischen den Toleranzgrenzen ergibt, die Erfolgswahrscheinlichkeit ermittelt. Der negative Logarithmus dieser Erfolgswahrscheinlichkeit ist der Informationsgehalt. Also je näher die Erfolgswahrscheinlichkeit bei 1 liegt, desto mehr nähert sich der Informationsgehalt 0 und desto besser ist die Konfiguration. Berechnet man den Informationsgehalt aus den Werten der 3 Konfiguration aus Bild 121, bedeutet dies einen Informationsgehalt von 0 für die Anwendung mit runder Düse und der Formulierung BM. Einen Informationsgehalt von 0,07 für die Ausbringung mit ovaler Düse und für den passiven Inhalator einen Wert von 0,5. Somit kann man ableiten, dass die Konfiguration mit runder Düse und der Formulierung BM am besten abschneidet.

Konstruktionsanforderung (FR): Flussratenunabhängigkeit

Die Flussratenunabhängigkeit der Dosierung ist so definiert, dass 70 % der inhalierbaren Dosis bei einem Unterdruck von 4 kPa auch bei einem Unterdruck von 1 kPa erzielt werden (vgl. Kapitel 2.3.1, S. 33). Das treibgasbetriebene Test-Rig wurde auf ein Verhältnis von 4 zu 0,5 kPa untersucht und hält die Toleranzbereiche mit der runden Düse ein. Mit der ovalen Düse verfehlt man knapp die Abhängigkeit für den Toleranzbereich bis 0,5 kPa, so dass zu erwarten ist dass das Verhältnis bei 1 kPa erreicht wird (vgl. 5.3.1, S. 169 ff.). Ermittelt man die Minima, Mediane und Maxima der Verteilung über die Flussraten von 30 – 90 L/min und wählt für die untere Toleranzgrenze 70 % der mittleren FPD von 4 kPa, sowie für die obere Toleranzgrenze das errechnete Maximum, lassen sich erneut die zugehörigen Erfolgswahrscheinlichkeiten in einer Dreiecksverteilung errechnen. Im Vergleich zur etablierten Technologie, ist das treibgasbetriebene System hier deutlich robuster gegenüber dem Einfluss der Flussrate. Letztlich kann dieser Vorteil zu einer gleichförmigeren Dosierung einer größeren Population führen, die auch schwerere Krankheitsfälle beinhaltet. Dadurch ergibt sich eine Möglichkeit die



Ovale Düse & Formulierung A Runde Düse & Formulierung BM HandiHaler® & Formulierung A
Bild 122 Wahrscheinlichkeitsverteilung für die zur Flussratenabhängigkeit gemessenen Fine Particle Dose Werte aus 3 verschiedenen Konfigurationen mit Minima und Maxima (grüne Linien). Die blau markierte Fläche gibt die Erfolgswahrscheinlichkeit (Common Area) wieder, innerhalb des Toleranzbereichs zu sein, d.h. mit niedriger Flussrate bei 1 kPa mindestens noch 70 % der mittleren FPD bei hohen Flussraten (4kPa) zu erreichen (markiert durch die roten Linien). So erzielt die Konfiguration mit runder Düse & Formulierung BM erneut die höchste Wahrscheinlichkeit, gefolgt von der Konfiguration mit ovaler Düse & Formulierung A und der Variante mit HandiHaler® & Formulierung A.

inhalative Therapie für hochdosierte Wirkstoffe zu verbessern.

Aus den Erfolgswahrscheinlichkeiten ergeben sich nach dem Informationsaxiom (s.o.) anschließend folgende Informationsgehalte: Die runde Düse und die Konfiguration mit Pulsgeber erzielen einen Wert von 0, die ovale Düse ein Ergebnis von 0,1 und der HandiHaler® zum Vergleich 2,9.

Der für die beiden Konstruktionsanforderungen „Gleichförmige Dosierung“ und „Flussratenabhängigkeit“ ermittelte Informationsgehalt, ergibt sich der Wert 0 für alle Anwendungen mit der 0,5 mm Düse, der Wert 0,17 für die ovale Düse und der Wert 3,4 für den passiven Inhalator. Damit steht auch fest, welche Konfiguration nach diesen Kriterien bevorzugt für eine Entwicklung gewählt werden würde. Je nach eingesetzter Düse in den rein mechanischen Entwürfen 1 und 2, würden diese maximal gleich gute Werte erzielen wie der Entwurf 3 mit Pulsgeber, der immer die 0,5 mm Düse verwenden kann.

An diesem Beispiel wurde der Informationsgehalt nach der Theorie von Axiomatic Design erfolgreich bestimmt. Diese Methode ließe sich im Rahmen der Inhalatorentwicklung dann auch auf weitere FRs anwenden, wofür im Folgenden noch eine kurze Einschätzung abgegeben werden soll.

Konstruktionsanforderung (FR): Geeignet für verschiedene Formulierungen

Hier ergibt sich aus den Entwürfen erneut die gleiche Reihenfolge, Entwurf 3 erreicht sicherlich immer die höchste Dosis, am effektivsten. Entwurf 1 und 2 sind hier gleichwertig.

Kundenwunsch (VoC): Wiederverwendbarkeit

Konstruktionsanforderung (FR): Wenig zurückbleibendes Pulver und gesicherte Hygiene

Da der Großteil des zurückbleibenden Pulvers mit der Kavität entsorgt wird, ergeben sich hier wenig bis keine Probleme. Im Mundstück zurückbleibendes Pulver könnte gegebenenfalls abgewischt werden. Bei einem nicht Wegwerfgerät wie zum Beispiel Entwurf 3 ist es letztlich unvermeidbar, dass einzelne Teile nach gewissen Zeitintervallen ausgetauscht werden müssen.

Kundenwunsch (VoC): Dosiszähler

Ein Dosiszähler ist in allen Entwürfen realisierbar.

Kundenwunsch (VoC): Angenehme & zufriedenstellende Inhalation

Konstruktionsanforderung (FR): Patient erkennt einen Effekt

In Entwurf 3 können hier aufgrund der elektronischen Ausführung viele Feedbackmechanismen implementiert werden und ist daher herausragend gegenüber den beiden anderen Entwürfen.

Konstruktionsanforderung (FR): Wenig Nebenwirkungen im Rachen & kein schlechter Geschmack

Hier sind alle 3 Entwürfe letztlich gleichwertig, und der HandiHaler® schneidet deutlich besser ab, was die Rachendeposition betrifft. Allerdings sind bei hohen inhalierten Dosen die Rachendepositionen mit 50 % der Delivered Dose in absoluten Zahlen auch sehr hoch und die Frage ist, ob ein Patient hier überhaupt Unterschiede merken kann? Gegebenenfalls käme man nur mit zusätzlichem Präseparator aus.

Konstruktionsanforderung (FR): Angenehme Inhalation

Gemessen am Strömungswiderstand, der hier moderat ist, schneiden alle Entwürfe gleich ab und sollten den Patienten zufrieden stellen.

Kundenwunsch (VoC): Fehlbedienung vermeiden

Konstruktionsanforderung (FR): Selbst erklärendes Gerät

Dieser Punkt ist perfekt mit Entwurf 3, dem elektrischen Gerät umzusetzen. Aber auch Entwurf 1, der als Mehrfachdosisinhalator viel Platz bietet, kann hier mit erklärenden Piktogrammen viel unterstützen.

Konstruktionsanforderung (FR): Einfache Inhalation

Da alle Entwürfe mit einer Atemzugsauslösung ausgestattet sind, ist dieses FR von allen Entwürfen voll erfüllt. Auch durch die niedrige Flussratenabhängigkeit ergibt sich hier nur wenig Notwendigkeit die richtige Inhalationsgeschwindigkeit zu schulen.

Konstruktionsanforderung (FR): Schnelle Applikation

Entwurf 1 sollte am schnellsten zu bedienen sein, aber auch 2 und 3 setzen keine lange Vorbereitungszeit voraus.

Konstruktionsanforderung (FR): Mehrfachdosisinhalator

Dieser Punkt wird nur von Entwurf 1 erfüllt.

Kundenwunsch (VoC): Tragbares Gerät

Konstruktionsanforderung (FR): Geringe Größe und Gewicht

Der Mehrfachdosisinhalator muss entsprechend größer ausfallen, und dementsprechend ist hier Entwurf 1 im Nachteil, bleibt aber bei kleinen Pulverkavitäten innerhalb des Toleranzbereichs.

Kundenwunsch (VoC): Attraktives Design

Dieser Wunsch kann theoretisch in allen Entwürfen erfüllt werden.

Zusammenfassung und Konzeptbewertung

In Abschnitt 6.4 wurden die systematisch aus den Kundenwünschen ermittelten Konstruktionsanforderungen diskutiert. In Tabelle 19 soll eine abschließende Bewertung dieses Prozesses festgehalten werden.

Tabelle 19 Feasibility F der einzelnen Entwürfe und ihre erreichte Gesamtbewertung in Abhängigkeit der Absolute Importance AI als Erfüllung Kundenwünsche total. Zusätzlich wird noch eine Bewertung der Stückkosten, des Risikos und der benötigte Zeit für eine Entwicklung aufgeführt.

Konzept		Entwurf 1		Entwurf 2		Entwurf 3	
		Mechanischer Mehrfachdosis Inhalator		Mechanischer Einfachdosis Inhalator		Gepulster Einfachdosis Inhalator	
Functional Requirement	AI	F	F x AI	F	F x AI	F	F x AI
Gleichförmige Dosierung	45	4	180	4	180	5	225
Flussratenunabhängige Dosierung	57	4	228	4	228	5	285
Geeignet für vers. Formulierungen	45	5	225	5	225	5	225
Wenig zurückbleibendes Pulver	69	4	276	4	276	5	345
Gesicherte Hygiene	54	4	216	4	216	4	216
Dosiszähler	57	5	285	5	285	5	285
Patient erkennt Effekt	36	3	108	3	108	5	180
Wenig NW im Rachen	72	1	72	1	72	1	72
Kein schlechter Geschmack	36	1	36	1	36	1	36
Angenehme Inhalation	36	5	180	5	180	5	180
Selbst erklärendes Gerät	36	4	144	3	108	5	180
Leichte Inhalation	48	5	240	5	240	5	240
Schnelle Applikation	39	5	195	4	156	4	156
Mehrfachdosisinhalator	90	5	450	1	90	1	90
Kleine Größe	21	3	63	5	105	5	105
Geringes Gewicht	18	5	90	5	90	5	90
Verschlusskappe	18	5	90	5	90	5	90
Attraktives Design	27	5	135	5	135	5	135
Erfüllung Kundenwünsche total			3213		2820		3135
Stückkosten			2		4		1
Risiko			2		4		1
Zeit			2		4		1

Entwurf 1 erfüllt die Kundenwünsche in Tabelle 5 am meisten, vor allem da der Mehrfachdosis-Inhalator als sehr wichtig bewertet wird. Darüberhinaus stellt dieses Konzept einen guten Kompromiss aus den weiteren 3 Kriterien dar. Entwurf 3 wäre als Mehrfachdosis-Inhalator unschlagbar, aber auch aufgrund der hoch entwickelten Technik von vornherein sehr teuer, weshalb darauf verzichtet wird. Gut und günstig ist Entwurf 2, der in hohem Maße die Kundenwünsche erfüllt und das auch einfachste und risikoärmste Gerät für die Entwicklung darstellen würde.

7.5. *Ausblick*

Aufgrund der zahlreichen Vorteile gegenüber der etablierten Technologie, wie des höheren Qualitätsniveaus, der Behandlungsmöglichkeit auch von Patienten mit sehr schwacher Lungenfunktion oder der universellen Einsetzbarkeit aufgrund der weiten Dosierungsbandbreite, und nichts desto trotz dem potentiell sehr hohen Grad an Kundenzufriedenheit, wurden in Zusammenarbeit mit der Firma Gerresheimer Item erste Designskizzen zu Entwurf 1 erstellt.



Bild 123 Entwurf 1 in einer alternativen Orientierung des Blisterstreifens und der Treibgaskartusche

Bild 123 zeigt eine alternative Orientierung des in Bild 120 vorgestellten Konzepts. Schön zu erkennen ist die eingebaute Atemzugsauslösung. Das scheibenförmige Gehäuse bietet viel Platz für ausreichend Pulverkavitäten und theoretisch könnte man auch über einen Austausch des unteren Gehäuses nachdenken. Da eine Treibgaskartusche leicht Platz für 100 – 200 Anwendungen bietet wäre dies eventuelle eine sparsamere Alternative. Nachteil dieser Orientierung ist allerdings die etwas sperrige Form, die schlecht in eine Hosentasche passen würde.

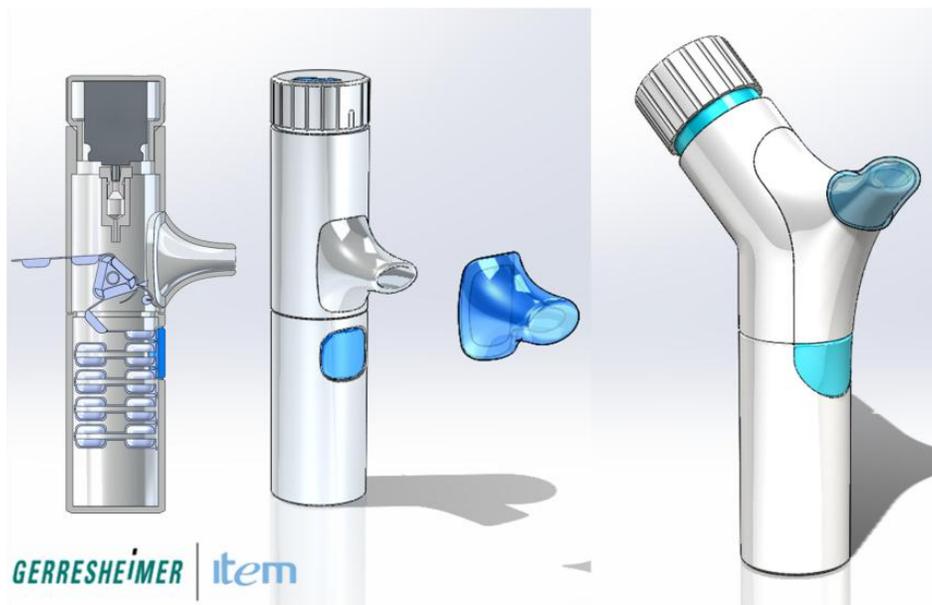


Bild 124 Entwurf 1 in einer zylindrischen oder leicht abgewinkelten Form

Bild 124 zeigt ein leichter zu transportierendes Konzept, das mit auswechselbaren Gehäusen für die Pulverkavitäten arbeitet. Der Nachteil dieses Konzepts könnte eine komplexere Mechanik für ein sichergestelltes und fehlerfreies Austauschen der Gehäuse sein.



Bild 125 Entwurf 1 in einer nicht mehr für den Transport bestimmten Anordnung, mit besonders großem Vorrat an Doseinheiten.

Bild 125 zeigt ein Konzept, welches nicht mehr für den Transport gedacht ist und besonders viele Doseinheiten aufweist. Somit würde hier ein Auswechseln der Gehäuse entfallen, was Vorteile bieten könnte, da man hier auf eine komplexere Mechanik verzichten kann.

Letztlich bleibt festzuhalten, dass die systematische und fundierte Entwicklung eines neuen Pulverinhalator-Konzepts abgeschlossen ist. Des Weiteren können mit dieser Technik alle essentiellen Forderungen des Design-Prozesses erfüllt und auch fast alle Patienten bezogenen Wünsche verwirklicht werden. Da darüberhinaus eine kostengünstige, sowie robuste Herstellung möglich ist, besteht die Chance, dass das Konzept des treibgasbetriebenen Hoch Dosis Pulverinhalators nicht auf dem Status einer Doktorarbeit verbleiben muss, sondern sogar in die Praxis zum Vorteil von Patienten umgesetzt werden könnte.

8. Literaturverzeichnis

1. Voshaar, Thomas 2005, Therapie mit Aerosolen; UNI-MED Verlag AG, Bremen
2. Bauer, Kurt H., Frömmling, Karl-Heinz, and Führer, Claus: Inhalationen, Aerosole. 2006; 8: 263-271.
3. Klar, Fabian and Urbanetz, Nora Anne: Arzneiformen der Betasympathomimetika Darreichungsformen, Formulierungen und Depositionscharakteristika. Pharmazie in Unserer Zeit. 2011; 40: 390-402.
4. Urbanetz, Anne: Physikalische Einflüsse steuern die pulmonale Deposition. Pharmazeutische Zeitung. 2006;
5. Son, Yoen Ju and McConville, Jason T.: Advancements in Dry Powder Delivery to the Lung. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2008; 34: 948-959.
6. Respiratory System. 2012
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Respiratory_system_complete_de.svg (visited 22.12.2012).
7. Marple, V. A., Hochrainer, D., Roberts, D. L., Romay, F. J., Miller, N. C., Truman, K. G., Van Oort, M., Olsson, B., Holroyd, M. J., and Mitchell, J. P.: Next Generation Pharmaceutical Impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part I: Design. Journal of Aerosol Medicine: Deposition, Clearance, and Effects in the Lung. 2003; 16: 283-299.
8. Finlay, W. H. 2001, The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols An Introduction; Academic Press, London
9. Islam, Nazrul and Gladki, Ellen: Dry powder inhalers (DPIs)-A review of device reliability and innovation. International Journal of Pharmaceutics. 2008; 360: 1-11.
10. Smith, I. J and Parry-Billings: The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market today. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2003; 16: 79-95.
11. Daniher, Derek Ivan and Zhu, Jesse: Dry powder platform for pulmonary drug delivery. Particology. 2008; 6: 225-238.
12. Smith, I. J., Bell, J., Bowman, N., Everard, M., Stein, S., and Weers, J. G.: Inhaler devices: What remains to be done? Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. 2010; 23: 25-37.
13. Ulrich, Stephan and Schröter, Matthias: Der Paranus-Effekt. Physik in unserer Zeit. 2007; 38: 266-267.

14. Smyth, H. D. C. and Hickey, A. J.: Carriers in drug powder delivery: Implications for inhalation system design. *American Journal of Drug Delivery*. 2005; 3: 117-132.
15. The Use of Medicines in the United States: Review of 2010. 2011
http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/IMS%20Institute/Static%20File/IHII_UseOfMed_report.pdf (visited 06.03.2012).
16. Barnes, Peter: New Drugs and Targets for COPD. *Drug Delivery to the Lungs*. 2011; 22: 6-6.
17. Barnes, P. J.: Inhaled Corticosteroids in COPD: A Controversy. *Respiration*. 2010; 80: 89-95.
18. Barnes, Peter J.: Theophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005; 2: 334-339.
19. Taylor, K. M. G. and McCallion, O. N. M.: Ultrasonic nebulisers for pulmonary drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 1997; 153: 93-104.
20. Copley, Mark: Nebulizer testing. *Inhalation*. 2008;
21. Weers, J., Clark, A., and Challoner, P: High Dose Inhaled Powder Delivery Challenges And Techniques. *Respiratory Drug Delivery*. 2004; XI: 281-287.
22. de Boer, A. H., Le Brun, P. P. H., van der Woude, H. G., Hagedoorn, P., Heijerman, H. G. M., and Frijlink, H. W.: Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy, part 1: development of a powder formulation with colistin sulfate for a special test inhaler with an air classifier as de-agglomeration principle. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2002; 54: 17-24.
23. Global tuberculosis control. 2011
http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_executive_summary.pdf
(visited 18.03.2012).
24. Grundmann, Kornelia and Friedrich, Christoph: Zur Geschichte der Tuberkulosebehandlung. *Pharmazie in unserer Zeit*. 2012; 41: 10-18.
25. Mueller, Andreas: Klinische Aspekte der Tuberkulose. *Pharmazie in unserer Zeit*. 2012; 41: 27-34.
26. Muttill, Pavan, Wang, Chenchen, and Hickey, Anthony: Inhaled Drug Delivery for Tuberculosis Therapy. *Pharmaceutical Research*. 2009; 26: 2401-2416.
27. Bailey, Clifford J., Day, Caroline, and Barnett, Anthony H.: Exubera expires. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2007; 7: 255-256.
28. Onoue, S., Hashimoto, N., and Yamada, S.: Dry powder inhalation systems for pulmonary delivery of therapeutic peptides and proteins. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2008; 18: 429-442.

29. El-Haik, Basem 2005, Axiomatic Quality: Integrating axiomatic design with six-sigma, reliability, and quality engineering; Wiley-Interscience publication, New Jersey
30. Statistical Design Space Development, SPC and Six-Sigma. 2011 ("Expert of Solids" Certification Seminar 4, Oystar Hüttlin, Schopfheim, Deutschland).
31. ICH Q8 R2 Guideline, Pharmaceutical Development. 2009
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (visited 08.06.2012).
32. Price, D., Musgrave, S. D., Shepstone, L., Hillyer, E. V., Sims, E. J., Gilbert, R. F. T., Juniper, E. F., Ayres, J. G., Kemp, L., Blyth, A., Wilson, E. C. F., Wolfe, S., Freeman, D., Mugford, H. M., Murdoch, J., and Harvey, I.: Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364: 1695-1707.
33. Price, D., Chisholm, A., Van Der Molen, T., Roche, N., Hillyer, E. V., and Bousquet, J.: Reassessing the evidence hierarchy in asthma: Evaluating comparative effectiveness. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2011; 11: 526-538.
34. Price, D., Roche, N., Christian Virchow, J., Burden, A., Ali, M., Chisholm, A., Lee, A. J., Hillyer, E. V., and Von Ziegenweidt, J.: Device type and real-world effectiveness of asthma combination therapy: An observational study. *Respiratory Medicine*. 2011; 105: 1457-1466.
35. Papi, A., Haughney, J., Virchow, J. C., Roche, N., Palkonen, S., and Price, D.: Inhaler devices for asthma: A call for action in a neglected field. *European Respiratory Journal*. 2011; 37: 982-985.
36. Molimard, M. and Gros, V. L.: Impact of patient-related factors on asthma control. *Journal of Asthma*. 2008; 45: 109-113.
37. Modul QFD 3: Systematische Qualitäts-planung für Produkte und Prozesse durch Anwendung von Quality Function Deployment (QFD). 2009 (Seminar Fa. TEQ GmbH Chemnitz, Deutschland).
38. DFSS 4.0: Axiomatic Design - Einführung. 2007 (Seminar Fa. TEQ GmbH Chemnitz, Deutschland).
39. Graves, Michael, Strum, Donald, Harrington, William, and Doty, Scott; 2004; Lavatory Faucet; USD486889 (S1); Filled:
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040217&CC=US&NR=D486889S1&KC=S1
40. Chen, Lien-FU; 2005; Double handle lavatory faucet; USD511371 (S1); Filled:

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20051108&CC=US&NR=D511371S1&KC=S1

41. Suh, Nam P 2005, Complexity, Theory and Applications; Oxford University Press, New York

42. ALTOUNYAN, Roger Edwards, Howell, Harry, and Rowland, Martin; 1967;
ORAL INHALER WITH SPRING BIASED,CAM DRIVEN PIERCING DEVICE;
US3518992; Filled:

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=3518992A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19700707&DB=EPODOC&locale=en_EP

43. Sanders, Mark: Inhalation therapy: an historical review. Primary Care Respiratory Journal. 2007; 16: 71-81.

44. Islam, Nazrul and Gladki, Ellen: Dry powder inhalers (DPIs)--A review of device reliability and innovation. International Journal of Pharmaceutics. 2008; 360: 1-11.

45. Davies, Michael Birsha, Hearne, David John, Rand, Paul Kenneth, and Walker, Richard Ian; 1991;

Inhalationsgerät und Packung für dieses;
DE 4106379 A1; Filled: 2-3-1990;

http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19910905&CC=DE&NR=4106379A1&KC=A1

46. Armstrong, John C and Palson, richard C J; 1993;

Inhalation devices;
EP0525720 (A1); Filled: 28-7-1992;

http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19930203&CC=EP&NR=0525720A1&KC=A1

47. SCHUCKMANN, ALFRED; 2002;

Inhaler;
US6401712 (B1); Filled: 25-4-1997;

http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=6401712B1&KC=B1&FT=D&date=20020611&DB=EPODOC&locale=en_V3

48. Rand, Paul Kenneth and Newell, Robert Edward; 1992;

MEDICAMENT-CONTAINING ARTICLE AND DEVICE THEREFOR;
GB2246299 (A); Filled: 8-6-1990;

http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=GB&NR=2246299A&KC=A&FT=D&date=19920129&DB=EPODOC&locale=en_V3

49. Haber, Terry, Smedley, William H, and Foster, Clark B; 1996;

CONTROLLED MULTI-PHARMACEUTICAL INHALER;
WO9506491 (A2); Filled: 24-9-1993;

http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19960611&CC=US&NR=5524613A&KC=A

50. Del Bon, Franco and Del Bon, Luigi; 1993;

INHALER;

WO9303782; Filled: 15-8-1991;

http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19930304&CC=WO&NR=9303782A1&KC=A1

51. Bacon, Raymond John; 1996;

Powdered medicament dispensing device;

US5503144 (A); Filled: 22-4-1993;

http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&at=33&locale=en_V3&FT=D&CC=US&NR=5503144A&KC=A

52. Altermatt, Daniel, Hilpert, Hanspeter, Khanna, Satish, Dubach, Werner, and Spaltenstein, Anton; 1993;

Inhaler;

US5263475 (A); Filled: 18-3-1992;

http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19931123&CC=US&NR=5263475A&KC=A

53. de Boer, A. H., Gjaltema, D., and Hagedoorn, P.: Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery front dry powder inhalers Part 2: Effect of peak flow rate (PIFR) and inspiration time on the in vitro drug release from three different types of commercial dry powder inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*. 1996; 138: 45-56.

54. Hira, D., Okuda, T., Ichihashi, M., Mizutani, A., Ishizeki, K., Okada, T., and Okamoto, H.: Influence of peak inspiratory flow rates and pressure drops on inhalation performance of dry powder inhalers. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2012; 60: 341-347.

55. Feddah, M. R., Brown, K. F., Gipps, E. M., and Davies, N. M.: In-vitro characterisation of metered dose inhaler versus dry powder inhaler glucocorticoid products: influence of inspiratory flow rates. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*. 2000; 3: 318-324.

56. Cochrane, M. G., Ben-Joseph, R. H., Mauskopf, J., Downs, K. E., and Bala, M. V.: Inhaled corticosteroids for asthma therapy: Patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest*. 2000; 117: 542-550.

57. Whaley, Ralph D, Shinnick, Mark S, Thiel, Charles G, Kriegl, Dongene, Reeder, Thomas W, Pattock, Brian M, Mattila, Robert J, and Turgeon, Thomas A; 1993;

POWDER Inhaler;

WO9411044 (A2); Filled: 8-11-1993;

http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&at=8&locale=en_V3&FT=D&C=WO&NR=9411044A2&KC=A2

58. Newhouse, Michael; 1992;
Powder Inhaler;
US5113855 (A); Filled: 14-2-1990;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19920519&CC=US&NR=5113855A&KC=A
59. de Boer, A. H., Winter, H. M. I., and Lerk, C. F.: Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers Part 1. Inhalation characteristics, work of breathing and volunteers' preference in dependence of the inhaler resistance. International Journal of Pharmaceutics. 1996; 130: 231-244.
60. de Boer, A. H., Bolhuis, G. K., Gjaltema, D., and Hagedoorn, P.: Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers. Part 3: The effect of flow increase rate (FIR) on the in vitro drug release from the Pulmicort 200 Turbuhaler. International Journal of Pharmaceutics. 1997; 153: 67-77.
61. Smith, Adrian E, Burr, John D, Etter, Jeffrey W, Axford, George S, Lyons, Shirley W, and Platz, Robert M; 1996;
Apparatus and method for dispersing dry powder medicaments;
EP0846009 (B1); Filled: 15-9-1995;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0846009A1&KC=B1&FT=D&date=20080305&DB=EPODOC&locale=en_V3
62. Hansen, Lloid Frank; 1972;
AEROSOL POWDER DOSAGE DISPENSING DEVICE;
US 3653380; Filled: 16-2-1970;
<http://minesoft5.minesoft.net/npdf/US3809084.pdf>
63. Williams, David Richard, Mecikalski, Mark Bernard, and Thueson, David Orel; 1994;
Apparatus for aerosolizing powdered medicine and process and using;
US5327883 (A); Filled: 20-5-1991;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19940712&CC=US&NR=5327883A&KC=A
64. Terakura, Seiji and Maeda Toyoyuki; 1995;
Powdered medicament-mixed gas injecting apparatus and powdered medicament-mixed gas injecting nozzle to be connected to the same.;
EP0646385 (A1); Filled: 4-10-1994;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0646385A1&KC=A1&FT=D&date=19950405&DB=EPODOC&locale=en_V3
65. Islam, Nazrul and Gladki, Ellen: Dry powder inhalers (DPIs)--A review of device reliability and innovation. International Journal of Pharmaceutics. 2008; 360: 1-11.
66. Voss, A. and Finlay, W. H.: Deagglomeration of dry powder pharmaceutical aerosols. International Journal of Pharmaceutics. 2002; 248: 39-50.

67. Wang, Z., Lange, C. F., and Finlay, W. H.: Use of an impinging jet for dispersion of dry powder inhalation aerosols. International Journal of Pharmaceutics. 2004; 275: 123-131.

68. Mc Aughey, John Jackson and Pritchard, John Nigel; 1993;
POWDER INHALER;
EP0551338 (B1); Filled: 30-9-1991;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0551338A1&KC=B1&FT=D&date=19960828&DB=EPODOC&locale=en_V3

69. Petersson, Jan; 1994;
INHALER FOR MULTIPLE USE;
WO9412230 (A1); Filled: 23-11-1993;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=9412230A1&KC=A1&FT=D&date=19940609&DB=EPODOC&locale=en_V3

70. Wilke, George A, Henderson, Normen C, Stansell, Stanley M, and Mccrady, Paul E; 1976;
Inhalation device;
US3948264 (A); Filled: 21-5-1975;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19760406&CC=US&NR=3948264A&KC=A

71. PETIT, LUDOVIC, SOLIGNAC, PHILIPPE, and Bruna, Pascal; 1994;
Compressed gas device for spraying a single dose of a fluid substance in finely divided form;
US5328099 (A); Filled: 16-6-1993;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5328099A&KC=A&FT=D&date=19940712&DB=EPODOC&locale=en_V3

72. Hoerlin, Ernst; 1995;
POWDER INHALER;
WO9503846 (A1); Filled: 25-7-1994;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=9503846A1&KC=A1&FT=D&date=19950209&DB=EPODOC&locale=en_V3

73. Abrams, Andrew L and Gumaste, Anand V; 1997;
Inhalation device;
US5694920 (A); Filled: 24-1-1997;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19971209&CC=US&NR=5694920A&KC=A

74. Chawla, Brindra Paul Singh and Clark, Andrew Reginald; 1990;
Disposable medicament inhalation device;
EP0404454 (A1); Filled: 15-6-1990;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0404454A1&KC=A1&FT=D&date=19901227&DB=EPODOC&locale=en_V3

75. de Boer, A. H., Hagedoorn, P., Gjaltema, D., Goede, J., and Frijlink, H. W.: Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation: Part 1. Introduction of a novel force distribution concept (FDC) explaining the performance of a basic air classifier on adhesive mixtures. International Journal of Pharmaceutics. 2003; 260: 187-200.

76. Bennet, Robert; 1977;
Dip Tube Powder Spray control Device;
US4015753; Filled: 5-4-1977;
<http://minesoft5.minesoft.net/npdf/US4015753.pdf>

77. Datta, Pabitra, Rivenburg, Howard Christopher, and Desai, Nitin; 1997;
INHALER APPARATUS WITH MODIFIED SURFACES FOR ENHANCED RELEASE OF DRY POWDERS;
WO9747347 (A1); Filled: 10-6-1997;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19971218&CC=WO&NR=9747347A1&KC=A1

78. Vaghefi, Farid; 1997;
DRY POWDER INHALER;
WO9737708 (A1); Filled: 19-3-1997;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19971016&CC=WO&NR=9737708A1&KC=A1

79. Jurisdictional Update: Metered Dose Inhalers, Spacers and Other Accessories. 2010
<http://www.fda.gov/CombinationProducts/JurisdictionalInformation/JurisdictionalUpdates/ucm103179.htm> (visited 21.04.2012).

80. FDA, Center for Drug Evaluation and Research CDER: Guidance for Industry Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products. 1998;

81. Holm, Karl; 1986;
Medical Spray Device;
WO8602275 (A1); Filled: 8-10-1985;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19860424&CC=WO&NR=8602275A1&KC=A1

82. NA, Not available; 1981;
Dose indicator for inhalers;
GB2063075 (A); Filled: 1-11-1980;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19810603&CC=GB&NR=2063075A&KC=A

83. Goodman, David and Rubsamen, Reid M; 2000;
DELIVERY OF AEROSOL MEDICATIONS FOR INSPIRATION;
EP 0529053 (B1); Filled: 3-3-1992;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0529053B1&KC=B1&FT=D&date=20000112&DB=EPODOC&locale=en_V3

84. Smith, David K, Baum, Eric Arthur, Tansey, Ian Pilip, and Hodson, Peter D; 1992;
INHALATION DEVICE;
WO9207599 (A1); Filled: 25-10-1991;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19920514&CC=WO&NR=9207599A1&KC=A1
85. Mishelevich, David J, Lanpher, Ted W, Lanpher, Gregory B, and Long, James; 1994;
Intelligent inhaler providing feedback to both patient and medical professional;
US5363842 (A); Filled: 20-12-1991;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&at=9&locale=en_V3&FT=D&C=US&NR=5363842A&KC=A
86. Islam, Nazrul and Gladki, Ellen: Dry powder inhalers (DPIs)--A review of device reliability and innovation. International Journal of Pharmaceutics. 2008; 360: 1-11.
87. Steckel, Hartwig and M³ller, Bernd W.: In vitro evaluation of dry powder inhalers I: drug deposition of commonly used devices. International Journal of Pharmaceutics. 1997; 154: 19-29.
88. Godara, N., Godara, R., and Khullar, M.: Impact of inhalation therapy on oral health. Lung India. 2011; 28: 272-275.
89. Gupte, Arun Rajaram and Kladders, Heinrich; 1993;
Separator for powder inhalators;
WO9318811; Filled: 19-3-1992;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19930930&CC=WO&NR=9318811A1&KC=A1
90. de Boer, Anne H., Hagedoorn, Paul, Westerman, Elsbeth M., Le Brun, Paul P. H., Heijerman, Harry G. M., and Frijlink, Henderik W.: Design and in vitro performance testing of multiple air classifier technology in a new disposable inhaler concept (Twincer«) for high powder doses. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2006; 28: 171-178.
91. Chrystyn, H.: The DiskusTM: A review of its position among dry powder inhaler devices. International Journal of Clinical Practice. 2007; 61: 1022-1036.
92. Islam, Nazrul and Gladki, Ellen: Dry powder inhalers (DPIs)--A review of device reliability and innovation. International Journal of Pharmaceutics. 2008; 360: 1-11.
93. Islam, Nazrul and Gladki, Ellen: Dry powder inhalers (DPIs)--A review of device reliability and innovation. International Journal of Pharmaceutics. 2008; 360: 1-11.
94. Dr. House Asthma. 2008
<http://www.youtube.com/watch?v=21TL94NEzvg> (visited 23.04.2012).
95. Eggimann, Thomas and Keller, Manfred; 2000;
INHALATOR DESIGNED TO PROVIDE MULTIPLE DOSES OF A DRY PHARMACOLOGICAL POWDER;

EP0865302 (B1); Filled: 5-12-1996;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=0865302A1&KC=B1&FT=D&date=20000531&DB=EPODOC&locale=en_V3

96. Islam, Nazrul and Gladki, Ellen: Dry powder inhalers (DPIs)--A review of device reliability and innovation. International Journal of Pharmaceutics. 2008; 360: 1-11.

97. Howlett, David; 1997;
Controlled flow inhalers;
EP0808635 (A2); Filled: 22-4-1997;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19971126&CC=EP&NR=0808635A2&KC=A2

98. Clarke, Alastair Robert, Sleath, Clive, and Shepherd, Michael Trevor; 2000;
Powder inhaler with breath flow regulation valve;
US5727546 (A); Filled: 18-8-1994;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=20000829&CC=US&NR=6109261A&KC=A

99. Hallworth, Gerald Wynn; 1983;
Medical Inhalation Devices;
GB2104393 (A); Filled: 12-8-1982;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19830309&CC=GB&NR=2104393A&KC=A

100. Bougamont, Jean-Louis and Behar, Alain; 1993;
LOOSE POWDER INHALER WITH INHALATION-ACTUATED DOSING PISTON;
US5239992 (A); Filled: 1-6-1992;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19930831&CC=US&NR=5239992A&KC=A

101. BENNIE, ANNETTE and REED, NORMAN LEONARD; 1975;
Inhaler for powdered medicament;
US3921637 (A); Filled: 22-6-1974;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&at=19&locale=en_V3&FT=D&CC=US&NR=3921637A&KC=A

102. Hodson, Peter D, Baum, Erica A, Smith, David K, Kuepper, Anton, and Wilby, Matthew J; 1994;
Breath actuated inhaler having an electromechanical priming mechanism;
US5347998 (A); Filled:

103. Armstrong , John C and Palson Richard, C J; 1991;
Inhalation device3-5-1988;
http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19910716&CC=US&NR=5031610A&KC=A

104. Kühnel, Andreas, Poss, Gerhard, Wittekind, Jürgen, and Hochrainer, Dieter; 1993; DEVICE FOR TRIGGERING A MECHANICAL SWITCHING PROCESS IN SYNCHRONICITY WITH BREATHING; WO9303783 (A1); Filled: 20-8-1992; http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19930304&CC=WO&NR=9303783A1&KC=A1
105. Bacon, Raymond John; 1991; Aerosol dispensing device; GB2233236 (A); Filled: 21-6-1990; http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_V3&FT=D&date=19910109&CC=GB&NR=2233236A&KC=A
106. Islam, Nazrul and Gladki, Ellen: Dry powder inhalers (DPIs)--A review of device reliability and innovation. International Journal of Pharmaceutics. 2008; 360: 1-11.
107. Islam, Nazrul and Gladki, Ellen: Dry powder inhalers (DPIs)--A review of device reliability and innovation. International Journal of Pharmaceutics. 2008; 360: 1-11.
108. Flemming, Scott, Akouka, Henri, Corcoran, Timothy E, Geller, David E, Oakum, Craig D, Watts, Alan B, Weitzel, Douglas E, and Cook, Robert O: Development and Optimization of a Novel Pulsed Dry Powder Nebulizer Using In Vitro Studies that Mimic In Vivo Conditions. Respiratory Drug Delivery 2012. 2012; 1: 377-386.
109. Erikson, L., Johansson, E., Kettaneh-Wold, N., Wikström, C., and Wold, S. 2008, Design of Experiments, Principles and Applications; Umetrics AB, Umea, Sweden
110. Norfluran. 2010; Fiedler - Encyclopedia of Excipients:
111. Laser Diffraction. 2012 <http://www.sympatec.com/EN/LaserDiffraction/LaserDiffraction.html> (visited 29.05.2012).
112. Johnstone, A., Uddin, M., Pollard, A., Heenan, A., and Finlay, W. H.: The flow inside an idealized form of the human extra-thoracic airway. Experiments in Fluids. 2004; 37: 673-689.
113. Wachtel, Herbert, Bickmann, Deborah, Breitreutz, Jörg, and Langguth, Peter: Can Pediatric Throat Models and Air Flow Profiles Improve Our Dose Finding Strategy? 2010; Vol 1: 195-204.
114. Hochrainer, Dieter, SCHIEWE, JOERG, ZIERENBERG, Bernd, and DUNNE, STEPHEN; 2004; POWDER INHALER; WO2004030734 (A1); Filled: 5-9-2003; http://v3.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&at=7&locale=en_V3&FT=D&C=WO&NR=2004030734A1&KC=A1

115. Meyer, Kathrin: Nanomaterialien als Fließregulierungsmittel. Dissertation Universität Würzburg. 2003; <http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/volltexte/2003/559/> (besucht 06.03.2012):

116. Zhu, Jesse and Zhang, Hui; 2004;

Fluidization additives to fine powders;

WO 2004/007594A1; Filled:

<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20041221&DB=EPODOC&locale=en EP&CC=US&NR=6833185B2&KC=B2>

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird das Konzept eines aktiven Pulverinhalators entwickelt. Im Gegensatz zu einem passiven Pulverinhalator ist bei solch einem Gerät die Abgabe und Dispergierung der Arzneistoffformulierung nicht von einem Inhalationsmanöver abhängig, welches von Patient zu Patient variiert. Solch ein System würde folglich die Zuverlässigkeit und Effizienz der inhalativen Therapie verbessern. Mögliche Anwendungen für einen aktiven Pulverinhalator wären vor allem Indikationen, die die Abgabe hoher Dosen erfordern, wie z.B. in der Therapie mit Antibiotika.

In einem Designprozess, der alle aus Kundenwünschen ermittelten Konstruktionsanforderungen sammelt und verschiedene Lösungsansätze vergleicht, wird ein mit Treibgas betriebener atemzugsausgelöster, Mehrfach-Dosis Pulverinhalator als aussichtsreichstes Konzept ermittelt. Dieses Konzept wird in Form von eigens konstruierten Labor-Test-Rigs entwickelt und vor allem hinsichtlich Höhe der Dosierung, Dosiergenauigkeit, und Flussratenabhängigkeit evaluiert. In der Spitze können über 16 mg lungengängiger Dosis erreicht werden, bei im Vergleich zu dem eingesetzten passiven Inhalator mindestens nur halb so großer Streuung. Bei niedrigen Flussraten können immer noch bis zu 80 % der erzielten inhalierbaren Dosis von hohen Flussraten erreicht werden und damit die Ergebnisse des passiven Inhalators deutlich übertreffen.

Teil der Aufgabe war es, dieses treibgasbetriebene Labor-Test-Rig so zu entwickeln, dass es implementierbar in einen atemzugsausgelösten Mehrfachdosis-Pulverinhalator ist. Dieser treibgasbetriebene, atemzugsausgelöste Mehrfachdosis-Pulverinhalator würde die Kundenwünsche und Konstruktionsanforderungen in sehr hohem Maße erfüllen, so dass hier die Möglichkeit besteht einen Inhalator mit sehr hohem Grad an Patienten-Compliance zu verwirklichen. Durch die Verwendung und Neukombination bereits etablierter Technologien und einen akzeptablen Stückkostenpreis besteht die Möglichkeit den Inhalator tatsächlich zu realisieren und zu vermarkten.

Abstract

The development of a propellant activated high-dose dry powder inhaler (DPI) is presented. In contrast to passive DPis, the delivery of drugs by an active device does not depend on the inhalation flow profile, which naturally varies between patients. Such a system may be less dependent on the patient's breathing pattern and would consequently improve the reliability and efficiency of respiratory therapy. Possible applications for an Active DPI would be indications with a requirement of high dosages, such as antibiotics for example.

In a design process, which collects all functional requirements according to wishes of customers and compares different concepts, a propellant driven, breath actuated, Multi-Dose Dry Powder Inhaler is selected as the most promising concept. This concept is developed in form of laboratory test-rigs and evaluated regarding the amount, the reliability and flow rate dependency of dosage. More than 16 mg fine particle dose can be achieved as maximum amount of inhalable dose, with only half of the variation of the applied Passive Inhaler. Moreover still 80 % of the fine particle dose, that is determined at high flow rates, can be reached at low flow rates. This also exceeds the results of the Passive DPI.

As an additional objective the laboratory test-rig is developed, to be implemented into a breath actuated, Multi-Dose Dry Powder Inhaler. This propellant driven, breath actuated, Multi-Dose Dry Powder Inhaler would fulfill the investigated functional requirements in an outstanding way. So it would be possible to realize an inhaler with a high grade of patient related compliance. By the implementation and recombination of already established technologies and consequently acceptable cost of goods, there is in fact the chance to develop and market this inhaler.

Lebenslauf

Name: Robert Winkler

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Geburtstag: 04.05.1985

Geburtsort: Amberg

Seit 12/2012 Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

01/2010 – 11/2012 Promotionsstudium

Universität Mainz

Lehrstuhl Pharmazeutische Technologie & Biopharmazie Arbeitskreis Prof.
Langguth

In Kooperation mit der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.
KG

Ausbildung zum Apotheker

12/2009 Abschluss des 3. Staatsexamens

05/2009 – 10/2009 Praktikum in der Apotheke Auf der Wart, Amberg

11/2008 – 04/2009 Praktikum Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

10/2004 – 10/2008 Studium der Pharmazie, Universität Regensburg

Allgemeine Hochschulreife

09/1995 – 06/2004 Max-Reger-Gymnasium Amberg,