

Pharmazeutische Aerosole für
pädiatrische und geriatrische Patienten

Dissertation zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Pharmazeutische Technologie

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

Anna-Maria Ciciliani

geb. in Mainz

Mainz, 2017

Dekanin: Univ.-Prof. Dr. A. K.

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. P. L.

2. Berichterstatter: PD Dr. H. W.

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2017

**Nicht Kunst und Wissenschaft allein,
Geduld will bei dem Werke sein.
Ein stiller Geist ist jahrelang geschäftig,
die Zeit nur macht die feine Gärung kräftig.**
Johann Wolfgang von Goethe

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei der Firma B. I. Pharma GmbH & Co. KG und insbesondere bei allen Mitarbeitern für die freundliche Aufnahme und die angenehme Zeit bedanken, die ich während meiner Dissertation haben durfte.

Mein ganz besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Dr. H. W. für seine hervorragende Betreuung.

Den Mitarbeitern A. J., F. R., D. B., T. S., M. D., E. B. und J. S. danke ich herzlich für ihre Unterstützung in allen Bereichen. Mein Dank gilt ebenso der Zentralen Mechanikerwerkstatt für die exzellente Fertigung benötigter Bauteile sowie W. B. und seinen Mitarbeitern für die Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. P. L. von der Universität Mainz danke ich herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, das Einbringen seiner fachlichen Expertise und die wertvolle Betreuung während meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt zudem Dr. R. K., dessen Beratung in Bezug auf Simulationsrechnungen von unschätzbarem Wert war, weiterhin Prof. C. P. H. von der Universität Heidelberg, der mir freundlicherweise CT-Lungenbilder zur Verfügung stellte, und allen Probanden, die an meiner Handling-Studie teilgenommen haben. Prof. F. ist zu danken, da er das hier verwendete Rachenmodell entwickelt und die Geometriedaten zur Verfügung gestellt hat.

Mein ganz persönlicher Dank gilt meinem Partner, meiner Familie und meinem Freundeskreis, der mir stets den Rücken stärkt und mich fortlaufend unterstützt.

Liste der Veröffentlichungen

Anna-Maria Ciciliani, H. W., P. L.

“In Vitro DOSE COMPARISON OF RESPIMAT® INHALER WITH DRY POWDER INHALERS FOR COPD MAINTENANCE THERAPY” (Paper)

Dovepress, International Journal of COPD, 2016, submitted 27-June-2016

Anna-Maria Ciciliani, H. W., P. L.

“Respimat® Soft Mist™ Inhaler shows higher in-vitro Deposition Performance compared to other COPD Inhalers” (Poster)

International Society of Aerosol Medicine 2015

Ted Martonen Student Research Award (1st place)

Anna-Maria Ciciliani, H. W., C. P. H., P. L.

“Evaluation of Respimat® Soft Mist™ Inhaler based on *In Vitro* Measurements and CFD Simulations”

Respiratory Drug Delivery 2015 (Poster)

Auszeichnung als eines der besten fünf Kongress-Poster

Anna-Maria Ciciliani (Vortragende), H. W., P. L.

“Device Comparison based on *in vitro* models”

Inhaled Drug Delivery Conference (Management Forum) 2014

Anna-Maria Ciciliani, H. W., P. L.

“Comparing Respimat® Soft Mist™ Inhaler and DPI Aerosol Deposition by Combined In Vitro Measurements and CFD Simulations” (Poster)

Respiratory Drug Delivery 2014

Anna-Maria Ciciliani (Vortragende), H. W., P. L.

“*In Vitro* Dosisvergleich des Respimat® Soft Inhaler™ mit Trockenpulverinhalatoren für die COPD-Therapie”

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie 2014

Anna-Maria Ciciliani, H. W., D. B., P. L., T. V.

“IN VITRO DOSE COMPARISON OF RESPIMAT® SOFT MIST™ INHALER WITH DRY POWDER INHALERS FOR COPD MAINTENANCE THERAPY” (Poster)

International Society of Aerosol Medicine 2013

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Danksagung | 4 |
| Liste der Veröffentlichungen..... | 5 |
| Inhaltsverzeichnis | 7 |
| Abkürzungsverzeichnis | 9 |
| 1. Zusammenfassung | 12 |
| 2. Einleitung | 15 |
| 2.1. Die inhalative Applikation von Aerosolen | 15 |
| 2.1.1. Grundlagen der inhalativen Applikation | 15 |
| 2.1.2. Pharmakologische und anatomische Beschreibung der Lunge | 16 |
| 2.2. Stand der Wissenschaft | 24 |
| 2.2.1. Stand bezüglich Depositionsmessungen | 24 |
| 2.2.1.1. Stand der <i>in vitro</i> Methoden | 24 |
| 2.2.1.2. Stand der Simulationsmethoden mit Lungenmodellen | 24 |
| 2.2.1.3. Stand der <i>in vivo</i> Methoden | 27 |
| 2.3. Zusammenhänge zwischen Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Lungendeposition und Handhabung der Inhalatoren | 27 |
| 3. Zielsetzung | 30 |
| 4. Material und Methoden | 32 |
| 4.1. Inhalatoren | 32 |
| 4.1.1. Test-Inhalatoren | 32 |
| 4.1.2. Elektronenmikroskopische Untersuchung der Pulverformulierungen | 35 |
| 4.2. <i>In vitro</i> Analytik | 36 |
| 4.2.1. Strömungswiderstandsmessungen | 36 |
| 4.2.2. Atemprofile | 37 |
| 4.2.3. Impaktor-Messungen mit SIP | 39 |
| 4.2.4. Impaktor- und Filter-Experimente mit Rachenmodell | 40 |
| 4.2.5. HPLC-Analyse | 43 |
| 4.2.6. Sympatec Laserbeugung | 44 |
| 4.3. CFD Simulationen | 45 |
| 4.3.1. Idealisierte Lungengeometrie | 45 |
| 4.3.2. CT-basierte Lungenmodelle | 50 |

| | |
|---|------------|
| 4.3.3. Berechnungsmodelle und numerische Methoden für die Auswertung der Partikeldeposition | 52 |
| 4.4. Handling Studie | 55 |
| 4.4.1. Messung der benötigten Kraft zur Bedienung der Inhalatoren | 55 |
| 4.4.2. Fingerkraftmessung | 56 |
| <u>5. Ergebnisse</u> | 58 |
| 5.1. Elektronenmikroskopische Untersuchung der Pulverformulierungen | 58 |
| 5.2. <i>In vitro</i> Ergebnisse | 61 |
| 5.2.1. Arzneibuch-Methode für NGI | 61 |
| 5.2.2. Rachenmodell und Atemprofile von COPD-Patienten | 62 |
| 5.2.3. Sympatec Ergebnisse für Respimat | 66 |
| 5.3. <i>In silico</i> Ergebnisse | 67 |
| 5.3.1. Idealisiertes Lungenmodell eines Erwachsenen | 67 |
| 5.3.2. CT-Lungenmodell eines Erwachsenen | 70 |
| 5.3.3. CT-Lungenmodell eines Kindes | 73 |
| 5.3.4. CT-Lungenmodell eines geriatrischen Patienten | 73 |
| 5.3.5. Vergleich der <i>in silico</i> Modelle | 74 |
| 5.4. Handling Studie | 76 |
| 5.4.1. Nötige Kräfte zur Bedienung der Inhalatoren | 76 |
| 5.4.2. Demographie und Erkrankungen der Probanden | 77 |
| 5.4.3. Fingerkräfte der Probanden | 77 |
| 5.4.4. Probanden-Zufriedenheit | 89 |
| <u>6. Diskussion</u> | 92 |
| 6.1. <i>In vitro</i> Versuche | 92 |
| 6.2. <i>In silico</i> Versuche | 95 |
| 6.3. Vergleich der <i>in vitro</i> und <i>in silico</i> Methoden mit der <i>in vivo</i> Szintigraphie | 103 |
| 6.4. Handling Studie | 107 |
| 6.5. Überblick und Vergleich aller Ergebnisse | 110 |
| <u>7. Schlussfolgerungen und Ausblick</u> | 113 |
| 7.1. Zusammenfassung, Fazit | 113 |
| 7.2. Ausblick | 113 |
| <u>8. Anhang</u> | 115 |

| | |
|---|------------|
| 8.1. Materiallisten | 115 |
| 8.2. Probandendaten | 120 |
| 8.3. Ethikantrag | 125 |
| 8.4. Lebenslauf | 181 |
| <u>9. Literaturverzeichnis</u> | 183 |

Abkürzungsverzeichnis (thematisch geordnet)

| Abkürzung | Englischer Begriff | Deutscher Begriff | Bedeutung |
|------------------|----------------------------------|--|---|
| DD | Delivered Dose [mg] | Ausgebrachte Dosis [mg] | Vom Inhalator abgegebene Wirkstoffdosis |
| ND | Nominal Dose [mg] | Nominelle Dosis [mg] | Vom Hersteller auf der Verpackung des Inhalators angegebene Wirkstoffdosis |
| MD | Metered Dose | Abgemessene Dosis | Die im Inhalator enthaltene Wirkstoffdosis |
| FPD | Fine Particle Dose [mg] | Feinpartikel-Dosis [mg] | Die Feinpartikel-Dosis stellt die Menge an Wirkstoff dar, deren aerodynamischer Durchmesser <5µm ist. |
| FPF | Fine Particle Fraction [%] | Inhalierbarer-Partikel-Anteil der Nominal Dose [%] | $FPF\% = (FPD/ND) \times 100\%$ |
| MMAD | Mass Median Aerodynamic Diameter | Medianer aerodynamischer Massendurchmesser | Durchmesser eines kugelförmigen Partikels mit der Dichte 1 g/cm ³ , der dieselbe Sinkgeschwindigkeit besitzt wie der zu bestimmende Partikel |
| mDTL | Modelled Dose to the Lung | Simulierte Lungendosis | Dosis, die im Modellversuch das Rachenmodell passiert, also das Lungenmodell erreicht |
| NGI | Next Generation Impactor | Next Generation Impactor | Apparatus E aus USP und Pharm. Eur., zur Bestimmung des MMAD |
| SIP | Sample Induction Port | Proben-Einlass-Rohr | L-förmiges Einlassrohr für den NGI |
| PSD | Particle Size Distribution | Partikelgrößenverteilung | Verteilung der Wirkstoffmenge auf verschiedene Partikelgrößenklassen |
| PIF | Peak Inspiratory Flow | Maximaler inspiratorischer Fluss | Vom Patienten maximal erreichter Luftfluss beim Einatmen |
| DPI | Dry Powder Inhaler | Trockenpulverinhalator | Inhalator, der den Wirkstoff (und die Hilfsstoffe) als trockenes Pulver enthält, welches der Patient durch den eigenen Einatemstrom |

| | | | |
|------------------|--|---|---|
| | | | aufwirbelt und inhaliert |
| MDI | Metered Dose Inhaler | Dosieraerosol | Ein durch Treibgas (HFA) betriebener Inhalator |
| CFD | Computational Fluid Dynamics | Computerbasierte Strömungssimulation | Iterative Berechnung und Simulierung der Strömung von Luft oder Wasser und ggf. Partikeln in einem virtuellen geometrischen Modell am Computers |
| USP | United States Pharmacopeia | Pharmakopoe der Vereinigten Staaten von Amerika | |
| Pharm. Eur. | European Pharmacopeia | Europäische Pharmakopoe | |
| SE | Secondary electrons | Sekundärelektronen | |
| BSE | Backscattered secondary electrons | Rückstreuelektronen | |
| EDTA | Ethylendiaminetetra-acetic acid | Ethylendiamintetra-essigsäure | Komplexbildner für Metallionen |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung | Chronisch-obstruktive Bronchitis mit oder ohne Lungenemphysem, mit Rauchen als Hauptursache (Ref: lungenaerzte-im-netz.de) |
| LAMA | Long acting muscarinic antagonist | Langwirksamer Muskarinrezeptor-antagonist | Wirkstoff-Gruppe zur Behandlung der COPD |
| <i>in silico</i> | In simulation | In Simulation | in einer computergestützten Simulationsrechnung |
| CT | Computer tomography | Computer Tomographie | Bildgebendes Verfahren in der Medizin |
| SPECT | Single photon emission computer tomography | Photonen-Emissions-Computer Tomographie | Bildgebendes Verfahren in der Medizin |
| PK | Pharmacokinetics | Pharmakokinetik | Alle Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt (Liberation, Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion) |
| CI | Confidence Interval | Konfidenzintervall | Vertrauensbereich |
| RANS | Reynolds-Averaged Navier-Stokes | Reynolds-gemittelte Navier-Stokes-Gleichungen | Werden in der Strömungsmechanik zur Approximation turbulenter Strömungen verwendet |
| LRN | Low Reynolds Number | Niedrige Reynolds Zahl (Modell) | Modellierung niedriger Reynolds-Zahlen in |

| | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------------------------|--|
| | | | Wandnähe |
| DPM | Discrete Phase/Particle Model | Diskrete Partikel Methode | Basis-Partikelmodell, das für Volumenanteile der Partikelphase <12% geeignet ist |
| UDF | User defined function | Benutzerdefinierte Funktion | Keine standardmäßige, sondern speziell selbst erstellte Programmfunktion |
| EMA | European Medicines Agency | Europäische Arzneimittel-Agentur | |
| FDA | Food and Drug Administration | Behörde für Lebens- und Arzneimittel | |

1. Zusammenfassung

Inhalatoren stellen eine der Arzneiformen mit der höchsten Komplexität und Variabilität dar mit relativ hohen Anforderungen an den Patienten, der sie richtig anwenden muss. Die Compliance bzw. Adherence ist hier im Vergleich zu anderen Arzneiformen sehr gering, da es oft zu Fehlanwendungen kommt [1]. Diese können dazu führen, dass die Wirkstoffdosis nur teilweise oder sogar gar nicht ihren Wirkort, die Lunge, erreichen kann. Hierbei können bei verschiedenen Patientengruppen verschiedene Probleme beobachtet werden, insbesondere bei Kindern und geriatrischen Patienten. Auch bei Patienten mit Komorbiditäten wie der Arthritis sind spezifische Handhabungsprobleme aufgrund von Gelenkschmerzen und –deformationen denkbar.

Nicht nur der Patient bringt aufgrund seines individuellen Atemmanövers Variabilität in die Effizienz des Wirkstofftransports ein. Auch die Auswahl des Inhalators aufgrund der unterschiedlichen Partikelgrößen, lungengängigen Wirkstoffdosen, Atemzugswiderständen und Handhabungsschritte kann entscheidend sein für den Therapieerfolg.

In dieser Arbeit wurden diese spezifischen Unterschiede zwischen auf dem Markt befindlichen Inhalatoren und zwischen verschiedenen Patientengruppen genauer untersucht, identifiziert, differenziert und quantifiziert.

In vitro Versuche mit Rachenmodellen zeigten sehr unterschiedliche Rachen- und Lungendosen für vier verschiedene Inhalatoren. Hierbei schwankten die Lungendosen zwischen 32 und 67 %ND, je nach Inhalator und Atemfluss.

In silico Untersuchungen mit verschiedenen Lungenmodellen zeigten unterschiedliche regionale Depositionsmuster je nach Partikelgrößenverteilung des Aerosols. Eine Veränderung der Lungengeometrie, beispielsweise die Verwendung eines kleineren CT-basierten Kinder-Lungenmodells, zeigte relativ wenig Einfluss auf das Depositionsmuster. Ein

kleineres *in vitro* Kinder-Rachenmodell hingegen hatte bereits zuvor in einer anderen Arbeit [2] [3-5] einen sehr hohen Einfluss auf die lungengängige Wirkstoffmenge gezeigt. Bei der Verwendung eines idealisierten Lungenmodells mit glatten rohrartigen Wänden, sollte beachtet werden, dass hier die Deposition in den oberen Atemwegen etwas niedriger ausfallen wird im Vergleich zu realistischeren CT-basierten Modellen mit rauhen Wänden. Dies bedeutet insgesamt für zukünftige *in vitro* und *in silico* Untersuchungen, dass die Wahl der Rachengeometrie und des Atemprofils kritisch ist. Es ist also sinnvoll, mehrere Rachengeometrien und mehrere Atemprofile zu testen, da sich hier sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigen können. Die Wahl des Lungenmodells ist als weniger kritisch anzusehen, da verschiedene Lungengeometrien nur relativ wenig am simulierten Depositionsverhalten pharmazeutischer Aerosole verändern. Verschiedene realistische Partikelgrößen in Kombination mit realistischen Luftflüssen tragen dazu bei, *in vitro* Versuche praxisrelevanter und aussagekräftiger zu gestalten.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Probandenstudie stellte eine neue Art der Handhabungsstudie dar. Zusätzlich zu einer Abfragung der Präferenz der Probanden, die eine sehr subjektive Bewertung der Inhalatoren darstellt und zu einer Dokumentation der Bedienfehler wurde die objektive Fingerkraft in der inhalatorspezifischen Fingerposition gemessen und mit der Kraft verglichen, die für die erfolgreiche Verwendung des Inhalators nötig wäre. Hierbei wurde festgestellt, dass es große Unterschiede gibt zwischen den neun getesteten Inhalatoren, denn die nötige Kraft zur Bedienung schwankte von 0,7 Newton (Diskus) bis 39 Newton (Dosieraerosol). Auch die Patientengruppen zeigten sehr unterschiedliche Kraftwerte: Während die Gruppe der erwachsenen Probanden über ausreichend Fingerkraft für die Bedienung aller Inhalatoren verfügte, zeigten sich teilweise zu niedrige Kraftwerte bei Kindern, bei älteren Menschen (> 65 Jahre) und bei Arthritis-

Patienten. Probanden, die an Arthritis oder Arthrose litten, zeigten andere handstellungsabhängige Präferenzen als die übrigen Probanden und insgesamt eine sehr geringe Fingerkraft.

Somit kann die Aussage gemacht werden, dass eine sorgfältige und individuelle Auswahl des passenden Inhalators für den einzelnen Patienten sehr wichtig ist, wobei mehrere Faktoren, wie Einatemgeschwindigkeit, Alter, Koordination, kognitive Fähigkeiten, Komorbiditäten und Fingerkraft zu berücksichtigen sind. Hierbei scheint es keinen Inhalator zu geben, der für alle Patienten passend wäre, aber für jeden Patienten andere Inhalator-Eigenschaften ‚optimal‘ und wichtig sind.

2. Einleitung

2.1. Die inhalative Applikation von Aerosolen

2.1.1. Grundlagen der inhalativen Applikation

Es gibt drei wesentliche Mechanismen, durch die Partikel in der Lunge an einer Wand deponieren können. Diese sind in Abb. 1 dargestellt und setzen sich aus der Impaktion für Partikel über 3 μm Durchmesser, Sedimentation für Partikel von 0,5 bis 4 μm Durchmesser und der Diffusion für Partikel mit einem Durchmesser unter 1 μm zusammen [6]. Wie anhand der Größenbereiche zu erkennen ist, überschneiden sich diese, sodass auf einen Partikel mehrere Mechanismen einwirken können.

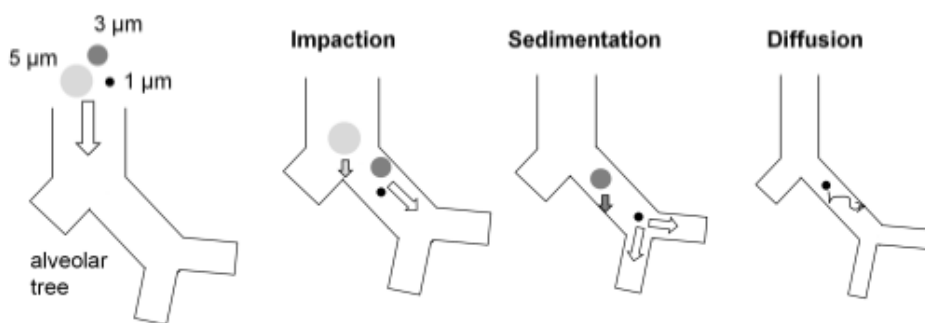


Abbildung 1: Mechanismen der Partikeldeposition in der Lunge (Bild entnommen aus [6])

Partikel, die für die pulmonale Applikation bestimmt sind, sollten idealerweise einen Durchmesser von circa 1 bis 5 μm haben [1]. Größere Partikel deponieren zu einem großen Anteil bereits im Rachenraum und können so die Lunge nicht erreichen, wie auf Abb. 2 dargestellt. Partikel zwischen etwa 0,5 bis 1 μm zeigen eine sehr niedrige Depositionswahrscheinlichkeit (s. Abb. 2), da diese exhalieren werden können, bevor sie auf einer Atemwegswand sedimentieren können [1]. Nanopartikel zwischen 0,005 und 0,5 μm

zeigen wiederum eine höhere Depositionswahrscheinlichkeit, jedoch sind solche Partikel in der Herstellung und Verarbeitung wesentlich komplizierter zu verarbeiten als 1 bis 5 μm große Partikel aufgrund ihrer hohen Oberfläche und deshalb hohen Kohäsionskräfte.

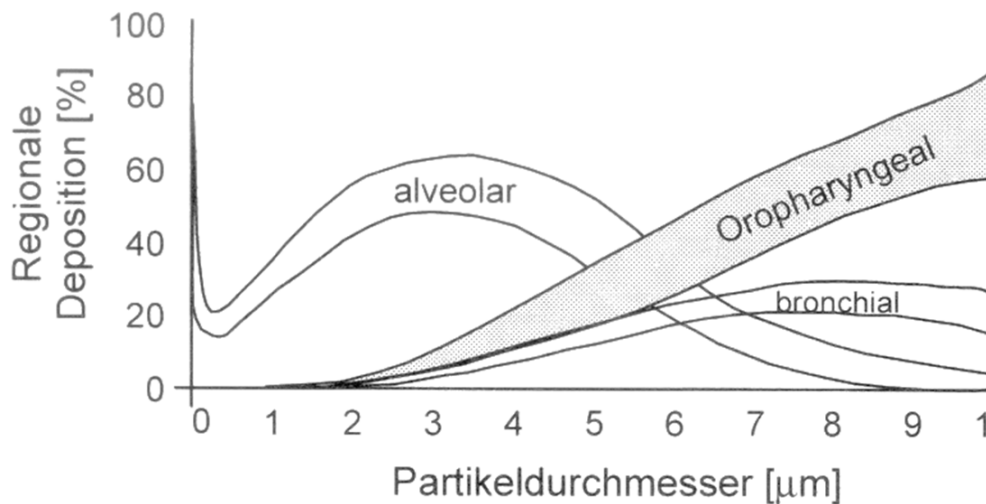


Abbildung 2: Depositionswahrscheinlichkeit in der Lunge in Abhängigkeit vom Partikeldurchmesser nach Langguth et al [6]

2.1.2. Pharmakologische und anatomische Beschreibung der Lunge

Anatomischer Aufbau

Der Aufbau des menschlichen Respirationstrakts ist in Abb. 3 dargestellt. Bei der Einatmung passiert die Luft zunächst den Mund- oder Nasenraum, daraufhin den Rachenraum und die Trachea, die sich in zwei Bronchien aufteilt, welche sich danach immer weiter aufteilen bis zu den kleinen Bronchiolen. Ab der 15. Aufteilung bzw. Generation treten einzelne Lungenbläschen an den Bronchiolen auf und Alveolarsäcke am Ende der letzten Bronchiolen bzw. Alveolargänge (ca. Generation 23).

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, beginnen die alveolaren Flächen zum Gasaustausch mit dem Blut erst ab Generation 15 und steigen bis zur letzten Generation, die in Alveolarsäcke mündet, stark an.

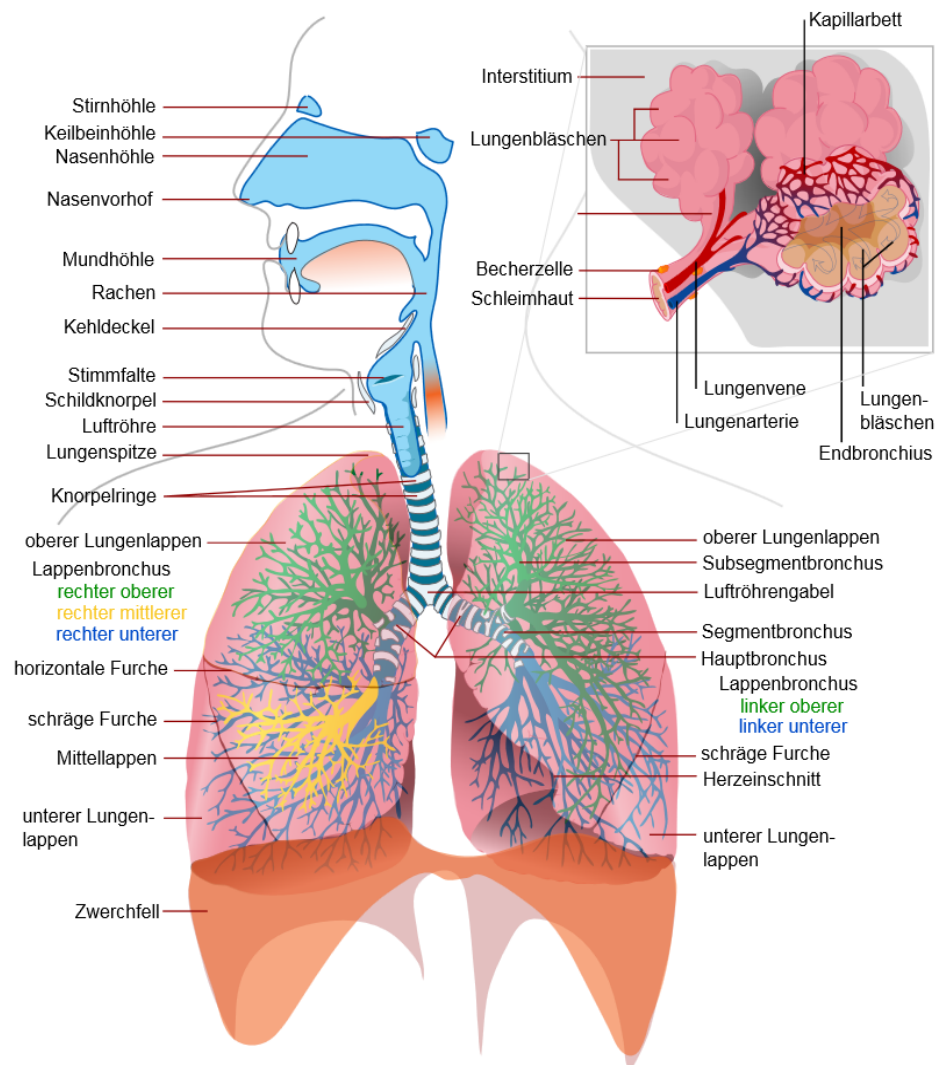


Abbildung 3: Schematischer Aufbau des Respirationstrakts [7]

Dichte der Muskarin-Rezeptoren in der Lunge

Inhalierte Anticholinergika wie Tiotropiumbromid, Glycopyrroniumbromid, Acclidiniumbromid und Umeclidiniumbromid sind die effektivste Klasse von Bronchodilatoren in der

Behandlung von COPD, da der cholinerge Tonus in den Atemwegen die einzige bekannte reversible Komponente dieser Erkrankung darstellt [8].

Abb. 4 und 5 veranschaulichen die Verengung der Bronchien und deren Verstopfen mit Mucus durch die Lungenerkrankungen Asthma und COPD.

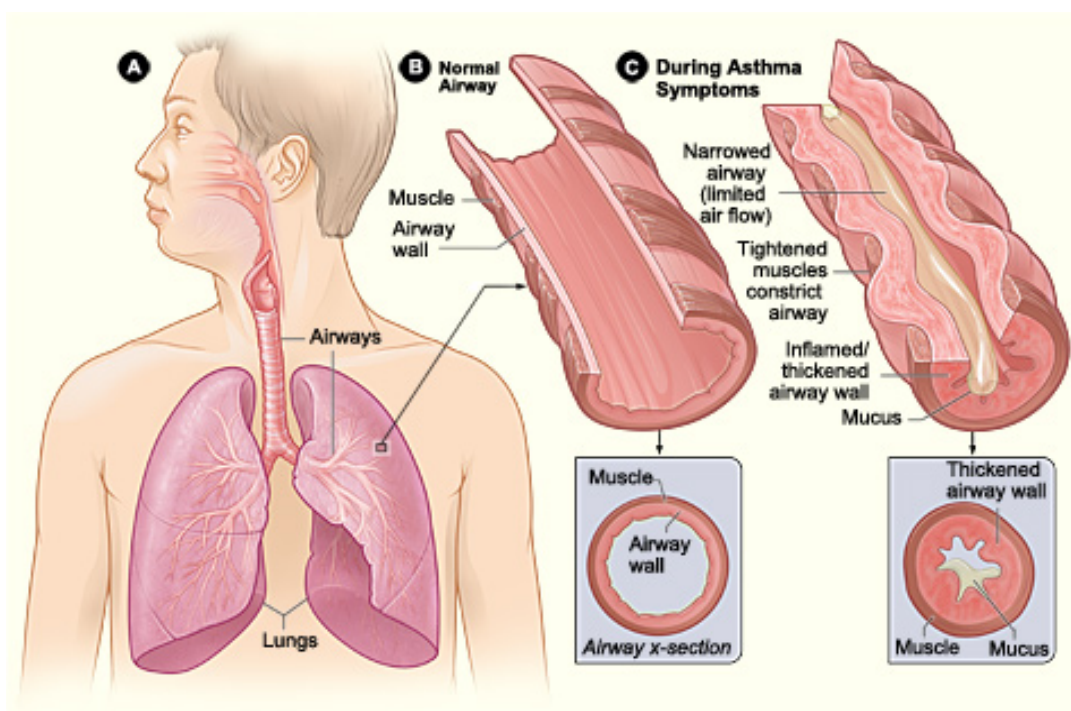


Abbildung 4: Darstellung eines gesunden Atemwegs (B) und eines durch einen Asthma-Anfall verengten Atemwegs (C) [9]

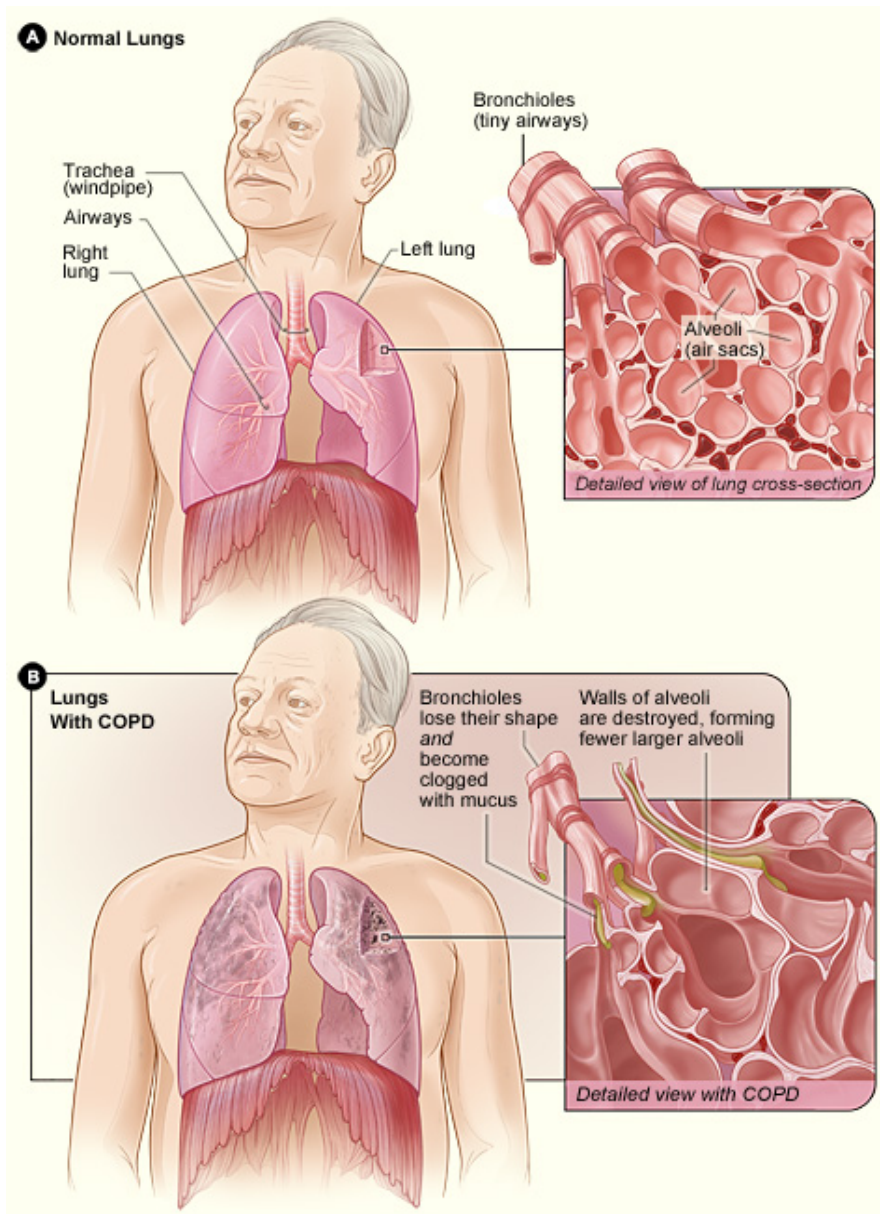


Abbildung 5: Darstellung der Bronchiolen und Alveolarsäcke im gesunden Zustand (A) und bei einem Patienten mit COPD (B) [10]. Bei COPD kommt es zur Verstopfung mit Mucus, zur Verformung und Verengung der Atemwege und zur Zerstörung der Alveolarwände, wodurch aus vielen kleinen Alveolen wenige große Alveolen entstehen mit weniger effektivem Gasaustausch.

Diese Symptome können durch die Anwendung von Muskarin-Rezeptor-Antagonisten therapiert werden. Im physiologischen Zustand der Lunge stellt Acetylcholin den Transmitter für den muskarinergen ACh-Rezeptor dar (s. Abb. 6). Die Agonisierung dieses Rezeptors

durch Acetylcholin bewirkt in der Muskelzelle eine Calcium-Ausschüttung und dadurch eine Muskelkontraktion, also eine Bronchokonstriktion.

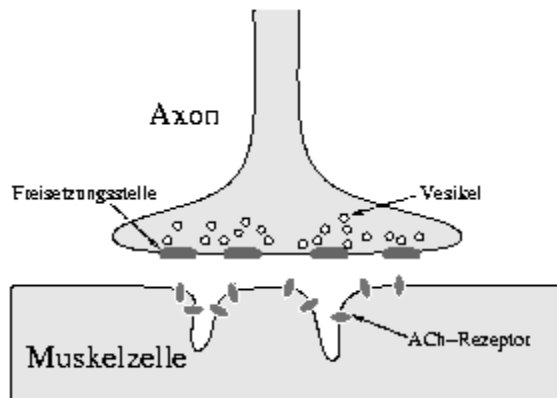


Abbildung 6: Schematische Darstellung eines muskarinischen Acetylcholin-Rezeptors am synaptischen Spalt zwischen einem parasympathischen Nerv und einer glatten Muskelzelle in Umgebung der Bronchien [11]. Wird dieser bspw. durch Tiotropium blockiert, kommt es zu einer Relaxation des Muskels und dadurch zu einer Erweiterung der Bronchien.

Tabelle 1: Physiologie der Lunge [12-15], alveolare Oberfläche [16], abgeschätzte Rezeptordichte, Menge an glatter Muskulatur, submucosaler Drüsen und Ganglien in der Lunge:

0: abwesend, -0: vorhanden aber vermutlich geringe Dichte, +0: vorhanden aber Dichte unbekannt. + bis ++++: geringe bis hohe Dichte. tp = total protein of segments. Die addierten Dichten der M1 und M3 Rezeptoren sind aus den Ergebnissen von Ikeda et al [17] errechnet.

| Lungenabschnitt | Atemwegs- generation | alveolare Oberfläche | Dichte M1 + M3 | Dichte | | | Glatte Muskeln | submukos. Drüsen | parasympath. Ganglien |
|---------------------------|-------------------------|---|-------------------|--------|-----|-----|-------------------|---------------------|--------------------------|
| | | | | M1 | M2 | M3 | | | |
| | (ca.) | [mm ²] für Gas- austausch | [fmol/mg tp] | | | | M3 | M1(36%) M3(64%) | M1 |
| Trachea | 0 | 0 | | -0 | +++ | +++ | + | +++ | +0 |
| Bronchus principalis | 1 | 0 | | -0 | +++ | +++ | ++ | +++ | +0 |
| Bronchus lobaris | 2 | 0 | | -0 | ++ | +++ | ++ | ++ | +0 |
| Bronchus segmentalis | 3 | 0 | 53 | -0 | ++ | +++ | ++ | ++ | +0 |
| Bronchus subsegmentalis | 4 | 0 | 27 | -0 | + | ++ | +++ | + | +0 |
| Bronchi | 5 bis 8 | 0 | | -0 | + | ++ | +++ | + | +0 |
| Bronchioli | 9 bis 14 | 0 | | +++ | ++ | ++ | +++ | 0 | +0 |
| Bronchiolus terminalis | 15 bis 17 | 61 | | +++ | +++ | ++ | ++++ | 0 | +0 |
| Bronchiolus respiratorius | 18 bis 20 | 486 | | +++ | +++ | ++ | ++++ | 0 | +0 |
| Ductus alveolaris | 21 bis 23 | 2915 | 38 | +++ | +++ | + | ++ | 0 | +0 |
| Sacculus alveolaris | 24 | 3260 | | +++ | +++ | + | 0 | 0 | +0 |

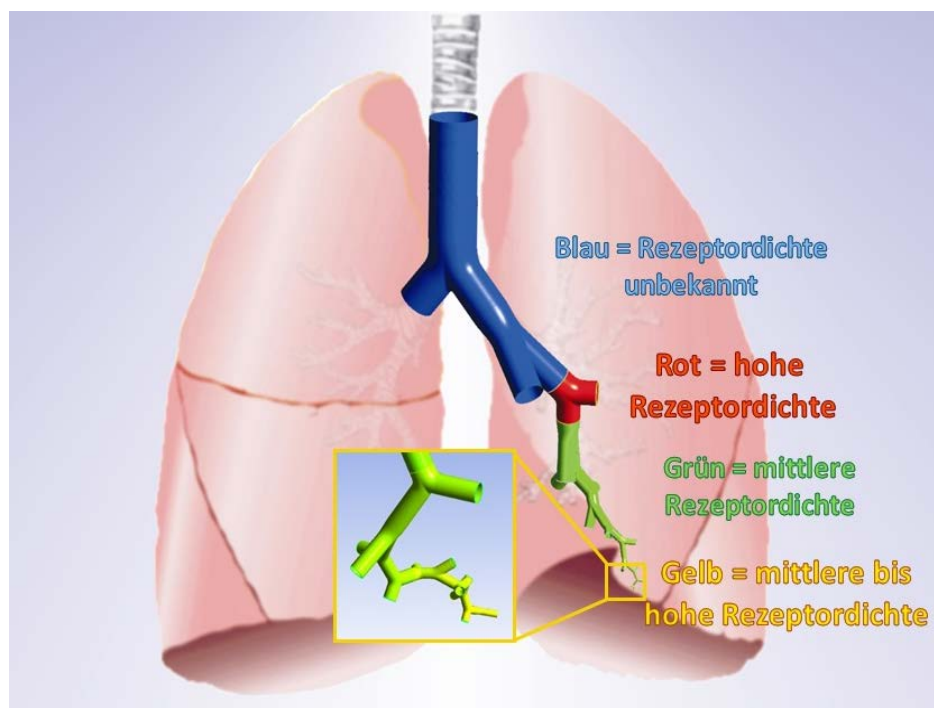


Abbildung 7: Dichte der für den therapeutischen Wirkmechanismus von Tiotropium relevanten muskarinischen Rezeptoren (M1 und M3) in der Lunge. Werte für die Dichte entnommen aus Ikeda et al [17], Bild der Lunge (im Hintergrund) aus [18]

Es gibt drei verschiedene Muskarin-Rezeptor-Typen, die in der Lunge anwesend sind: M1, M2 und M3. In den submukosalen Drüsen herrscht vor allem der M3-Rezeptor vor, während auch der M1-Rezeptor anwesend ist (s. Tab.1 und Abb. 7). Das Blockieren der M1 und M3 Rezeptoren in den submukosalen Drüsen führt zu einer Verringerung der Schleimsekretion, welcher die Atemwege verstopfen kann.

Der M3-Rezeptor ist zudem auch in den glatten Muskelfasern zu finden. Die Antagonisierung am M3-Rezeptor bewirkt eine Bronchodilatation, da die glatten Muskelfasern, die sich außen an den Atemwegen befinden, relaxiert werden. So werden die Atemwege erweitert, was das Atmen erleichtert [13]. Weiterhin ist auch der M2-Rezeptor in der menschlichen Lunge vorhanden, aber da es sich hierbei um einen inhibitorischen Autorezeptor handelt, ist er therapeutisch nicht interessant. Die M1- und M3-Rezeptoren stellen die Zielorte für die therapeutische Anwendung von Muskarinrezeptorantagonisten in der COPD-Behandlung dar. Aufgrund der Wichtigkeit der M1 und M3 Rezeptoren wurde in Abb. 7 ihre Dichte im Lungengewebe innerhalb eines Lungenmodells dargestellt durch Einfärben entsprechend der Bmax (maximale Rezeptordichte) Werte. Es wurden die Werte der menschlichen Lunge aus der Arbeit von Ikeda et al [17] verwendet, welche auch in Tab. 1 zu finden sind.

Für die Rezeptordichte in der menschlichen Trachea gibt es keine separaten Daten für die M1-, M2-, und M3-Rezeptoren, aber es kann davon ausgegangen werden, dass sie hier etwas höher sein müsste als in den Bronchien [13;19;20]. Die gesamte Rezeptordichte in glatten Muskelfasermembranen von menschlicher Trachea wurde mit 123 (+/- 16) fmol pro mg Protein [21] bestimmt, jedoch wurde nicht zwischen verschiedenen Rezeptor-Subtypen differenziert.

Wo befindet sich der „beste“ Depositionsort in der Lunge?

Aus der Tatsache, dass erst in Generation 15 bis 23 der Gasaustausch mit dem Blut stattfindet, lässt sich schließen, dass mindestens bis zu diesem Bereich die Lunge ventiliert werden sollte. D.h. ein Wirkstoff zur Erweiterung der Atemwege sollte im besten Fall möglichst viele dieser kleinen Atemwege erreichen, damit der Patient über die Atmung besser mit Sauerstoff versorgt wird.

Um einen genaueren Einblick in die Wirkweise der LAMAs zu erhalten, war es nötig, die Verteilung und Funktion der verschiedenen Muskarinrezeptor-Subtypen genauer zu betrachten. In dem hier verwendeten CFD Modell wurde die Partikeldeposition in verschiedenen Lungenregionen simuliert. Der Vergleich mit der Rezeptordichte in diesen Lungenregionen gab einen Eindruck davon, wo bevorzugte Depositionsorte liegen könnten, die erreicht werden könnten von Partikeln eines passenden Durchmessers unter spezifischen Flussbedingungen und Inhalator-spezifischen Massenflussraten. Das Depositionsmodell konnte keine pharmakologischen Effekte *in vivo* vorhersagen, aber es charakterisiert mögliche Effekte der Inhalatorkonstruktion und der enthaltenen Formulierung auf den Depositionsort der Aerosolpartikel unter genau festgelegten Bedingungen.

2.2. Stand der Wissenschaft

2.2.1. Stand bezüglich Depositionsmessungen

2.2.1.2. Stand der *in vitro* Methoden

Neben gängigen Arzneibuch-Methoden zur Charakterisierung von Inhalatoren gibt es abgewandelte Methoden, wie die Methode, die u. A. von Olsson et al [22] verwendet wurde: Ähnlich der Arzneibuchmethode zur Partikelgrößenbestimmung wird ein NGI eingesetzt. Dieser wird jedoch an ein realistisches Rachenmodell eines erwachsenen Menschen gekoppelt (s. Abb. 15) statt des einfachen SIP. Zudem wurden realistische Atemprofile verwendet statt eines konstanten Luftflusses bei definiertem Druckabfall. Zudem gibt es auch Arbeiten, in denen *in vitro* Modelle vom Rachen inklusive der oberen Bronchien verwendet wurden, dann allerdings ohne NGI [23;24].

2.2.1.2. Stand der Simulationsmethoden mit Lungenmodellen

Überblick

In der Vergangenheit wurde bereits eine sehr große Menge an Wissen über verschiedenartige Lungenmodelle, die Strömungsmechanik pharmazeutischer Aerosole und numerische Simulationsrechnungen von Aerosolen in der Lunge zusammengetragen [22;25-29].

Viele Autoren versuchten *in vitro in vivo* Korrelationen (IVIVC) herzustellen, indem sie Lungenmodelle verwendeten [29]. Es wurde postuliert, dass aktuelle *in vitro* und *in silico*

Methoden in der Lage sein könnten, *in vivo* Daten vorherzusagen, wobei einige Einschränkungen bestehen [29;30].

Rein mathematische Modelle

Für seine mathematischen Formeln beruft sich Finlay [25] u.A. auf Philips et al [31], der eine Durchmesser-basierte statistische Rekonstruktion des Lungenmodells von Raabe et al [32] entwickelt hat. Ein „Multiple-Path Particle Dosimetry Model“ (MPPD) wurde von Asgharian et al [33] entwickelt und berechnete die Lungendeposition und Clearance von Aerosolen in Ratten und Menschen (für Kinder wurde nur die Deposition berechnet).

Von Gussformen echter Lungen zu idealisierten virtuellen Lungenmodellen

Die ersten realistischen Daten und Abmessungen der menschlichen Lunge wurden gewonnen, indem Gussformen aus Harz [34] oder aus Silikon [16;32] hergestellt wurden. Basierend auf diesen Messungen entwickelte Finlay eine idealisierte Lungengeometrie mit 23 Generationen [35], während andere 3-D-Lungenmodelle, die bis zur 4. oder 15. Generation reichten, auf CT-Scan-Daten basierten [19].

Tian et al haben mit Hilfe eines so genannten Single-Path-Modells der Lunge inklusive Rachegeometrie die pulmonale Applikation mit Partikeln, die durch Kondensation innerhalb der Atemwege wachsen, simuliert [24]. Diese Art von *in silico* Lungenmodell besteht nicht aus allen Abzweigungen der Atemwege, sondern nur aus einem individuellen Weg von der obersten bis zur untersten Abzweigung.

Auch Unterschiede zwischen der Anwendung von stationärem Luftfluss, oszillierendem Fluss und einem beweglichen Mesh (Oberflächennetz computerbasierter Modelle) wurden untersucht anhand von einem Lungenmodell einer Ratte und eines Menschen, das bis zur 4.

Generation reichte [36] und auf Daten von Weibel et al [37] beruhte. Hierbei zeigte sich, dass die Partikeldeposition in den ersten 4 Lungengenerationen deutlich höher war bei oszillierendem Fluss als bei stationärem Fluss und etwas höher bei stationärem Mesh als bei beweglichem Mesh.

Ergebnisse von laminaren und turbulenten Simulationen mit verschiedenen Lufteinlass-Profilen zeigten, dass laminare sowie Low-Reynolds-Number (LRN) $k-\omega$ Simulationen in Kombination mit turbulenten Einlass-Profilen den empirischen Daten am besten entsprechen [38].

CT-basierte Computermodelle mit und ohne PK-Modellierung

Eine Herangehensweise, um ein CT-basiertes idealisiertes *in silico* Lungenmodell zur Depositionsberechnung zu erstellen, wurde von Martonen et al gezeigt [39]. Nach der Segmentierung der SPECT/CT-Daten, dem Erstellen eines 3-D-Abdrucks der Atemwege (hierbei sogar bis zur 15. Generation) wurde mit dieser Geometrie eine CFD Simulation der Partikeldeposition durchgeführt [19]. Im so genannten Cophit-Projekt [40;41] wurden CT-Scans verwendet, um ein Programm zur Segmentierung, virtuellen Bronchoskopie und zur Vorhersage der Deposition, PK, Absorption ins Blut und Exkretion von inhalierten Wirkstoffen zu erstellen.

Das physiologische sowie pharmakokinetische Lungenmodell aus dem Gastroplus™ Programm [42] basiert auf der ICRP Publikation 66 [43] und Chaudhuri et al [42].

Ein detaillierterer Überblick über verschiedene Lungenmodelle kann bei Longest et al gefunden werden [44].

2.2.1.3. Stand der *in vivo* Methoden

Für das Erfassen der Partikeldeposition *in vivo* wurde häufig die Gammaszintigraphie verwendet. Hierbei wird der Wirkstoff mit Tc99 radioaktiv markiert, so dass er nach Inhalation durch einen gesunden Probanden oder einen COPD-Patienten, mit Hilfe einer Gamma-Kamera in Rachen- und Lungenraum sichtbar gemacht werden kann [45]. Abb. 12 zeigt einen solchen 2D-Scan einer Patientenlunge. Zur Betrachtung der regionalen Wirkstoffverteilung in der Lunge eignet sich die 3D-Szintigraphie besser [46], bei der zwei Gammakameras eingesetzt werden.

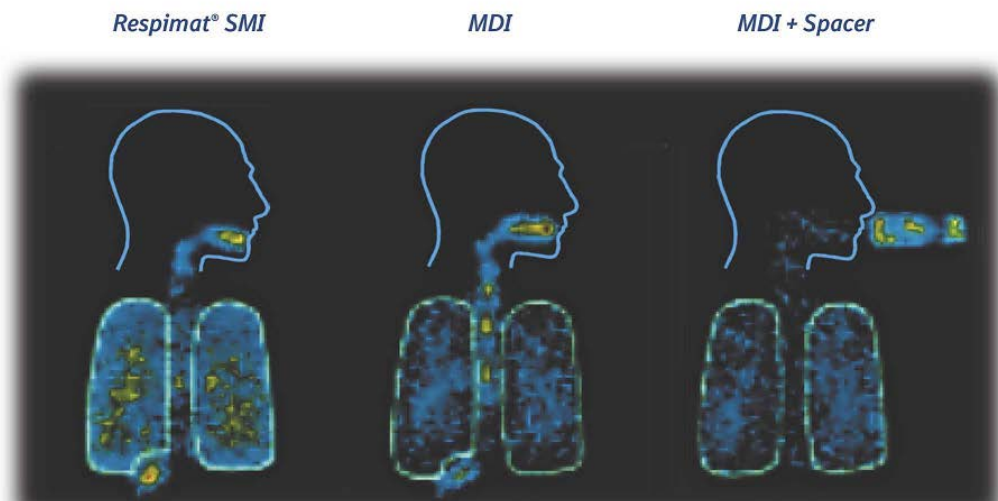


Abbildung 8: Gammakamera-Scans einer Patientenlunge: Respimat (links), MDI (Mitte) und Mdi mit Spacer (rechts)

2.3. Zusammenhänge zwischen Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Lungendeposition und Handhabung der Inhalatoren

Es konnte gezeigt werden, dass Alter und Geschlecht einen großen Einfluss auf die Lungenfunktion haben [47]. An der getesteten Gruppe von COPD-Patienten zwischen 47 und 84 Jahren wurde festgestellt, dass die PIF-Werte mit dem Alter abnehmen. Auch andere

Publikationen zeigen, dass es dringend erforderlich ist, weitere Informationen über ältere Patienten mit Lungenerkrankungen zu erlangen [48].

Frauen haben etwas niedrigere Werte für Lungenvolumen und PIF als Männer [49]. Bei Kindern sind diese Parameter nochmal deutlich niedriger [50]. Dies wird dadurch erklärbar, dass das Lungenvolumen direkt mit der Körpergröße und dem Alter korreliert [51].

Außerdem steigt während des kindlichen Wachstums innerhalb der ersten 8 Lebensjahre die Anzahl an Atemwegen und vor allem an Alveolen und damit der Oberfläche in der Lunge stark an.

Verschiedene Lungenfunktionsparameter erwachsener Menschen lassen sich anhand von mathematischen Formeln berechnen, in die Alter und Körpergröße miteingehen. Hierbei gibt es für Männer und Frauen verschiedene Formeln [51].

Weiterhin ist auch die Fingerkraft ein wichtiger Faktor, der sich auf die Bedienbarkeit von Arzneiformen auswirkt. Bei der Anwendung von Blistern wurden von Mühlfeld et al bereits Anwendungsprobleme aufgrund von zu geringer Fingerkraft festgestellt [52].

Frohnhofen et al [53] untersuchten die Handkraft von Probanden mit Hilfe eines Dynamometers, welches mit der ganzen Hand umschlossen und zusammen gedrückt wird, um die Kraft zu messen. Dabei wurde ein Handkraft-Wert von mindestens 10 kg (entsprechend 100 N) als erforderlich angesehen, um Inhalatoren erfolgreich bedienen zu können.

Bei Menschen mit rheumatoiden Komorbiditäten liegt die Erwartung nahe, dass diese Probleme mit dem Handling von Inhalatoren haben könnten aufgrund verminderter Fingerkraft und erhöhten Schmerzempfindens. Wie in Abb. 9 ersichtlich wird, kommen Lungenerkrankungen und Arthritis durchaus gehäuft in Kombination vor.

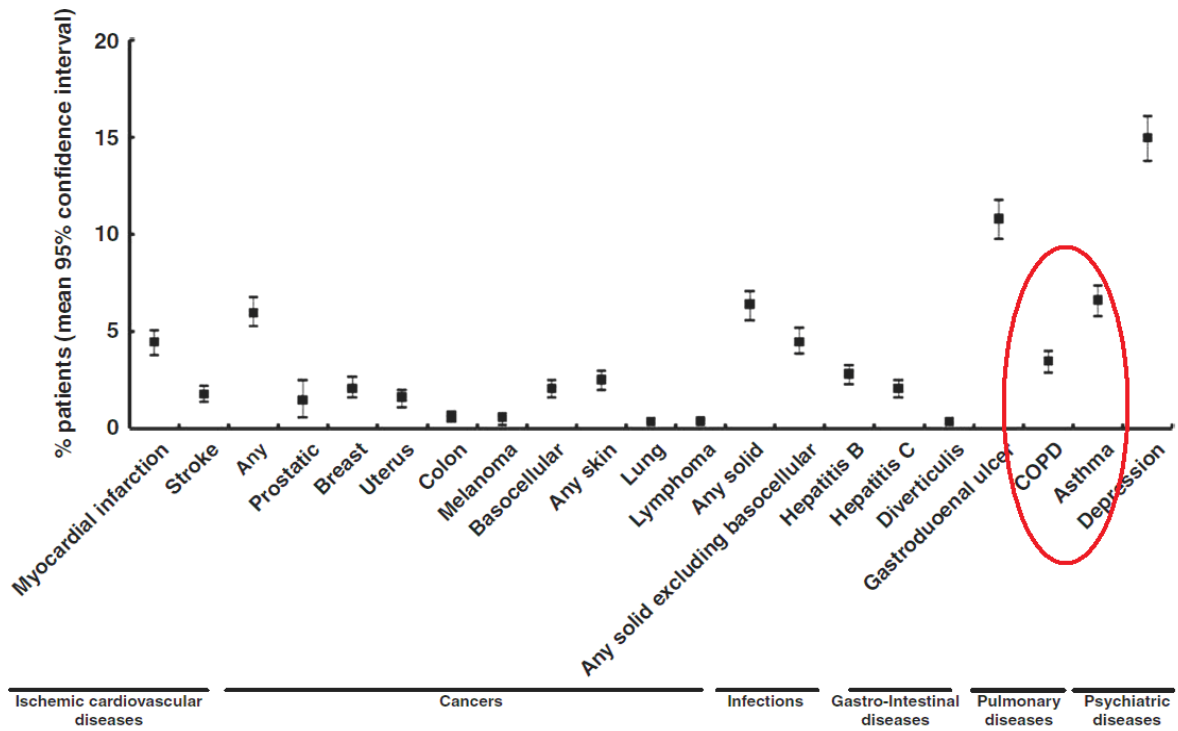


Abbildung 9: Prävalenz der Komorbiditäten bei 3948 Patienten mit Arthritis, zu denen auch COPD (3,5%) und Asthma (6,6%) zählen. [54;55]

3. Zielsetzung

Zu Beginn dieser Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich die Effizienz des Wirkstofftransports in die Lunge von Spiriva® Respimat® und drei weiteren Inhalatoren mit ähnlicher Indikation, Seebri® Breezhaler®, Eklira® Genuair® und Relvar® Ellipta®, unterscheidet. Mit Ausnahme des Relvar Ellipta enthielten alle getesteten Inhalatoren einen langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten, abgekürzt LAMA, als Wirkstoff.

Angesichts dieser neuen Therapieoptionen kamen einige Fragen auf, die diese Arbeit motivierten:

- I) Gibt es deutliche Unterschiede *in vitro* und *in silico* bezüglich der Wirkstoffdeposition im Rachen und in verschiedenen Regionen der Lunge?
- II) Gibt es deutliche Unterschiede in der Einfachheit der Anwendung für verschiedene Patientengruppen?
- III) Wo könnten mögliche patientenindividuelle therapeutische Vorteile der untersuchten Inhalatoren liegen, wenn man Depositionsdaten und Handlingstudien als Entscheidungsgrundlage wählt?

Der Fokus dieser Arbeit wurde auf die möglichen Vorteile für den Patienten gelegt, bezogen auf im Modell vorhergesagten Therapieerfolg, Verringerung von Nebenwirkungen, gewünschtes Targeting innerhalb der Lunge und auf die optimale Auswahl des Inhalators für die jeweilige Patientengruppe.

Da es ausreichend Hinweise für altersabhängige Unterschiede gibt bezogen auf Lungendosis [27], korrekte Handhabung [52] und somit die therapeutische Wirksamkeit gibt, hat diese Arbeit das Ziel, diese Unterschiede genauer zu beleuchten. Hierbei soll durch eine Handling-Studie herausgefunden werden, ob es die erforderlichen Fingerkräfte sein könnten, die die

Anwendung erschweren für Kinder, ältere Menschen und Patienten mit rheumatoiden Gelenkerkrankungen. Diese Unterschiede sollen soweit wie möglich quantifiziert werden, um eine Empfehlung abzugeben, ob bei der Inhalatorwahl die Lungendosis, die Erkrankung, Lungengeometrie, Geschlecht, Alter und Fingerkraft des Patienten eine entscheidende Rolle spielen sollten und somit welche Inhalatoren für welche Patientengruppe besonders gut geeignet sein könnten.

Abb. 12 zeigt die gewählten Forschungsschwerpunkte dieser Arbeit in einer Übersicht.

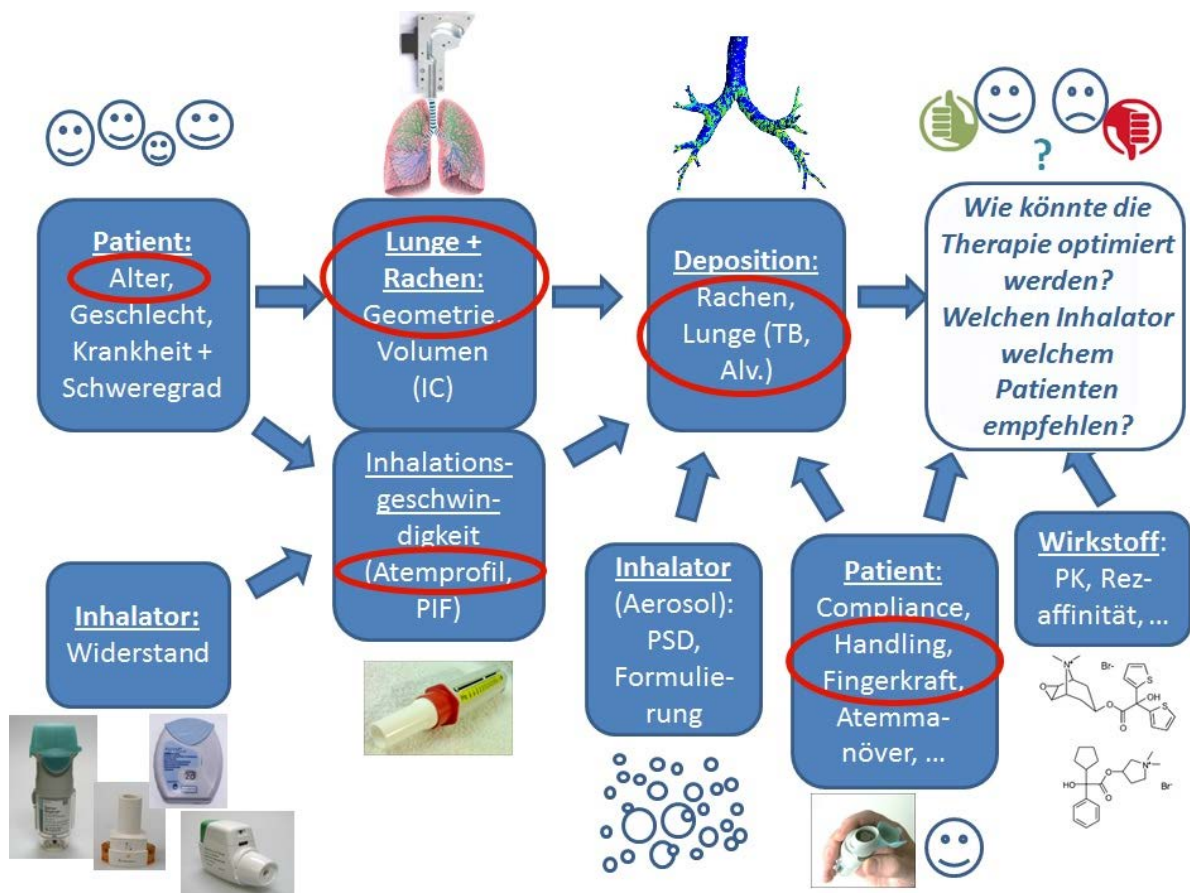


Abbildung 10: Darstellung der Einflussparameter auf den therapeutischen Erfolg einer inhalativen Arzneiform. IC = inhal. Capacity, PIF = peak inspiratory flow, TB = tracheobronchial, Alv.= alveolar, PSD = Partikelgrößenverteilung, PK = Pharmakokinetik. In Rot eingekreist: Forschungsschwerpunkte dieser Dissertation

4. Material und Methoden

Da ein direkter Vergleich von Depositionsmustern *in vivo* schwierig ist aufgrund der hohen interindividuellen und intraindividuellen Variabilität (des Inhalationsvorgangs, der Lungengeometrie, etc.), wurden die Inhalatoren verglichen anhand von *in vitro* Methoden und computerbasierten Simulationen, welche morphologische Eigenheiten vom menschlichen Rachenraum und der Lunge sowie die Gesetze der Strömungsmechanik [25] berücksichtigen: Der Versuchsaufbau für die Inhalatortestung beinhaltete einen Lungensimulator, realistische Atemprofile, das Alberta Rachenmodell [56] und einen Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI). Dieser Aufbau wurde in Analogie zu Olsson et al [22] und W. et al [27] gewählt. Die Atemprofile wurden in einer vorigen Studie an COPD Patienten mit verschiedenen Krankheitsschweregraden und mit Inhalatoren mit verschiedenen Atemwegswiderständen aufgenommen [28]. Für die vorliegende Arbeit wurden gemittelte Atemprofile der beiden Gruppen der moderaten und sehr schweren COPD ausgewählt, sowie die spezifischen Atemwegswiderstände der Test-Inhalatoren [28].


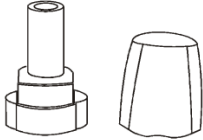


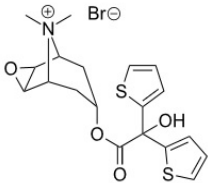
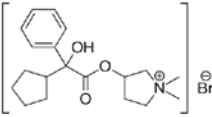
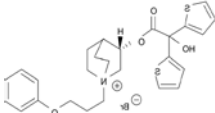
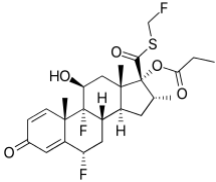
4.1. Inhalatoren

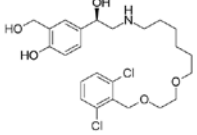
4.1.1. Eigenschaften der Test-Inhalatoren

Spiriva® Respimat® enthielt den Wirkstoff Tiotropiumbromid in wässriger Lösung und wurde verglichen mit Seebri® Breezhaler®, einem kapsel-basierten DPI, Eklira® Genuair® und Relvar® Ellipta®, zwei Mehrdosen-DPIs. Tab. 2 zeigt die wesentlichen Eigenschaften der vier Inhalatoren.

Seit 2004 ist Tiotropiumbromid zugelassen für die Behandlung der COPD (s. Tab. 2).
 2012/2013 kamen zwei alternative Muskarinrezeptorantagonisten auf den Markt: Eklira[®]
 Genuair[®] mit Acridiniumbromid [57] und Seebri[®] Breezhaler[®] mit Glycopyrroniumbromid [58]
 als Wirkstoff. 2013 wurde Relvar[®] Ellipta[®] zugelassen, der eine Kombination aus dem
 Betamimetikum Vilanterol und dem Corticosteroid Fluticasonfuroat [59] enthält. Im gleichen
 Device erhielten später auch Incruse[™] Ellipta[®] (Umeclidiniumbromid, ein LAMA) und
 Anoro[™] Ellipta[®] (Umeclidiniumbromid / Vilanterol) die Zulassung für die Behandlung von
 COPD von FDA und EMA [60]. In dieser Arbeit wurde stellvertretend nur der Relvar[®] Ellipta[®]
 untersucht.

Tabelle 2: Respimat[®], Breezhaler[®], Genuair[®] und Ellipta[®]. Darstellung der Anwendung und möglicher Nebenwirkungen entsprechend der Packungsbeilage.

| | Spiriva[®] Respimat[®] | Seebri[®] Breezhaler[®] | Eklira[®] Genuair[®] | Relvar[®] Ellipta[®] |
|---|---|---|--|---|
| Inhaler (sketches) |  |  |  |  |
| Chargen (für diese Arbeit verwendet) | 204950, 205369 | S0009, S0007 | F4, F3 | R659388, R659402 |
| Wirkstoff Tgl. Delivered Dose (DD) Nominal dose (ND) | Tiotropium 5µg (in 2 Hüben) 2.5µg | Glycopyrronium 44µg 50µg | Acridinium 2x 322µg 322µg | Fluticasonfuroat / Vilanterol 92 / 22 µg 92 / 22 µg |
| Chem. Formeln der Wirkstoffe |  [61] |  [58] |  [57] |  [62] |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | |  <p>[63]</p> |
| Andere Inhaltsstoffe, Hilfsstoffe | Benzalkoniumchlorid, EDTA, Wasser, HCl | Laktosemonohydrat, Mg-stearat | Laktosemonohydrat | Laktosemonohydrat, Mg-stearat |
| Indikation | COPD, Asthma | COPD | COPD | COPD, Asthma |
| Häufige Nebenwirkungen (bis zu 1 von 10 Anwendern) laut Beipackzettel | Mundtrockenheit | Mundtrockenheit, Nasopharyngitis, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Gastroenteritis, Harnwegsinfektion | Kopfschmerzen, Sinusitis, Nasopharyngitis, Husten, Diarrhoe | Candidiasis, Bronchitis, Infektion/ Reizung von Nasennebenhöhlen oder Rachen, Grippe, juckende, laufende, verstopfte Nase, Husten, Beeinträchtigung der Stimme, Schwächung der Knochen, Bauch-, Rücken- oder Gelenkschmerzen, Fieber |
| Hersteller | Boehringer Ingelheim | Novartis | Almirall | GlaxoSmithKline |
| Zulassung | 2004 (Spiriva Handihaler) [64] 2007 (Spiriva Respimat) [65] 2014 (Spiriva Respimat, Asthma) [66] | 2012 [67] | 2013 [68] | 2013 Relvar Ellipta [69] 2013 Anoro Ellipta [70] 2014 Incruse Ellipta [71] |
| Dosierung | 1x tgl. 2 Hübe | 1x tgl. | 2x tgl. | 1x tgl. |
| Handling „in use“ (nicht die erste Anwendung, nur die wesentlichen) | spannen, Kappe öffnen, ausatmen, Auslösetaste drücken während eines | Inhalator öffnen, Kapsel einlegen, Kapsel anstechen, ausatmen, schnell und tief | Grüne Auslösetaste drücken, ausatmen, stark und tief einatmen, | Schutzkappe seitlich herunterschieben, ausatmen, tief und gleichmäßig |

| | | | | |
|------------------|--|---|--|--------------------------------------|
| Schritte) | langsamen tiefen Atemzugs, Kappe schließen | einatmen, Inhalation wiederholen, falls noch Pulver in der Kapsel übrig ist | nachsehen, ob das grüne Kontrollfenster rot geworden ist (falls nicht: Inhalation wiederholen) | einatmen, Schutzkappe zurückschieben |
|------------------|--|---|--|--------------------------------------|

4.1.2. Elektronenmikroskopische Untersuchung der Pulverformulierungen

Die Wirkstoff-Hilfsstoff-Mischungen aus den drei Test-DPIs wurden entnommen und mit einem Rasterelektronenmikroskop untersucht. Hierbei wurden Bilder mit Topographiekontrast ermittelt mit Hilfe von SE (Sekundärelektronen). Diese Methode ist besonders oberflächenempfindlich und bildet Oberflächenstrukturen bis in den unteren Nanometer-Bereich korrekt ab. Sofern der Wirkstoff Atome mit höheren Ordnungszahlen als C, O oder N enthielt (z.B. Bromid oder Schwefel), konnte auch mit BSE (Rückstreuetelektronen) und Röntgenstrahlung gearbeitet werden, um genauere Informationen und Mikroskop-Bilder zu erhalten. Die BSE-Methode bildet zwar die Topographie nicht so stark aufgelöst und genau ab wie die SE-Methode, allerdings ist sie ordnungszahlempfindlich, sodass es zu einem sichtbaren Materialkontrast kommt zwischen Wirkstoffen, die bspw. Bromid enthalten, und Hilfsstoffen wie bspw. Laktose, die kein Bromid enthalten. Die Wirkstoffe sehen auf den Bildern deutlich heller aus als die Hilfsstoffe. Bei der ordnungszahlempfindlichen X-Ray-Analyse (Röntgenstrahlung) kann zusätzlich die chemische Zusammensetzung (ab $Z > 3$) der betrachteten Partikel ermittelt werden und bspw. Br, S, C, O, N, etc identifiziert werden. Hierbei gilt eine Nachweisgrenze von $>0,05$ At-%.

4.2. In-vitro Analytik

4.2.1. Strömungswiderstandsmessungen

Um die Atemprofile an die Inhalatoren anzupassen, mussten die Strömungswiderstände und dafür wiederum der Druckabfall bei verschiedenen Flussraten ermittelt werden.

$$\text{Strömungswiderstand} = \frac{\sqrt{\text{Druckabfall}}}{\text{Flussrate}} \quad (1)$$

Die Strömungswiderstände verschiedener Inhalatoren sind in Abb. 11 zu sehen. Genuair und Ellipta zeigten hierbei den gleichen Widerstand.

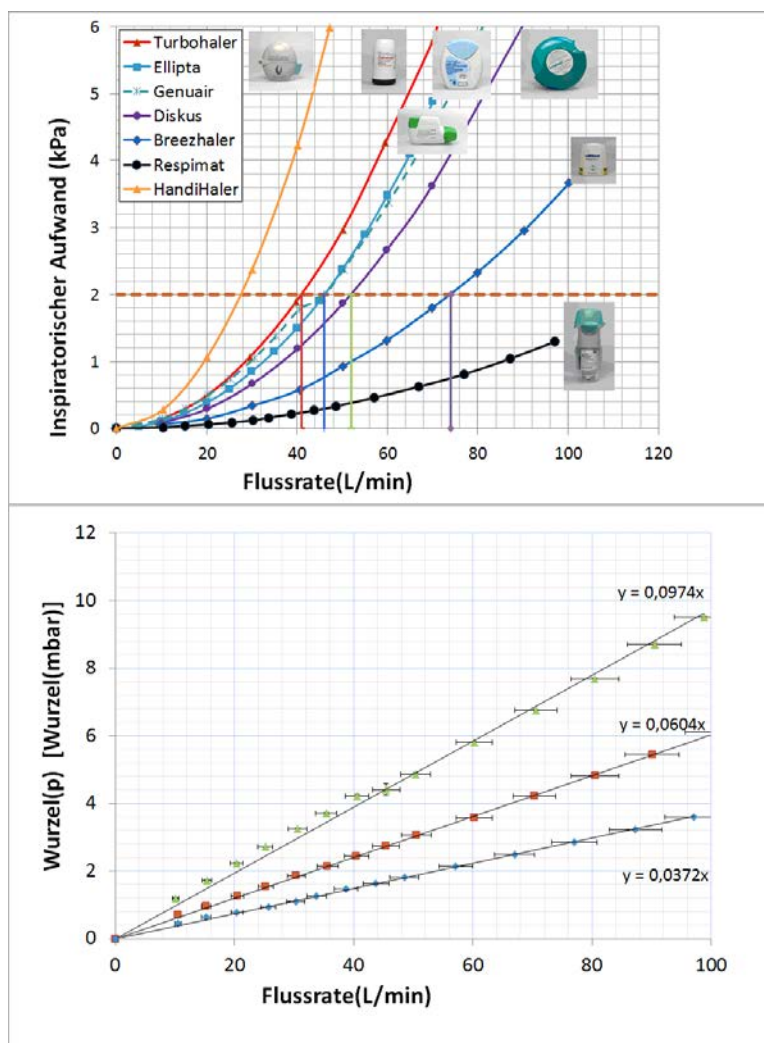


Abbildung 11: Atemflusswiderstand der Inhalatoren (n=3). Respimat® hat den geringsten Widerstand: 0,04 Sqrt(mbar)*min/L, gefolgt von Breezhaler®: 0,06 Sqrt(mbar)*min/L, Genuair®: 0,1 Sqrt(mbar)*min/L und Ellipta: 0,1 Sqrt(mbar)*min/L. p ist der Druck bei einem spezifischen Fluss. Untere Grafik: ▲ Genuair und Ellipta ■ Breezhaler ◆ Respimat

4.2.2. Atemprofile

Die Atemprofile wurden in einer vorigen Studie mit Patienten ermittelt, die unter moderater bis sehr schwerer COPD litten [28]. Diese gemittelten Atemprofile wurden sowohl in den *in vitro* Experimenten verwendet als auch zur Bestimmung des Luftflusses für die darauffolgende Depositions-Simulation mittels CFD. Für diese Simulationen wurden zur Vereinfachung die mittleren Geschwindigkeiten während der Wirkstoff-Ausbringungsphase verwendet: 74 L/min für Breezhaler, 55 L/min für Respimat und 38 L/min für Genuair und Ellipta. Die Peak Flow Rate (Maximalfluss des Atemprofils) wäre höher gewesen, allerdings liegen auch diese mittleren Geschwindigkeiten in einem realistischen Bereich und ähneln zudem den Flussgeschwindigkeiten, die in anderen Studien [72] ermittelt und für *in vitro* Versuche verwendet wurden.

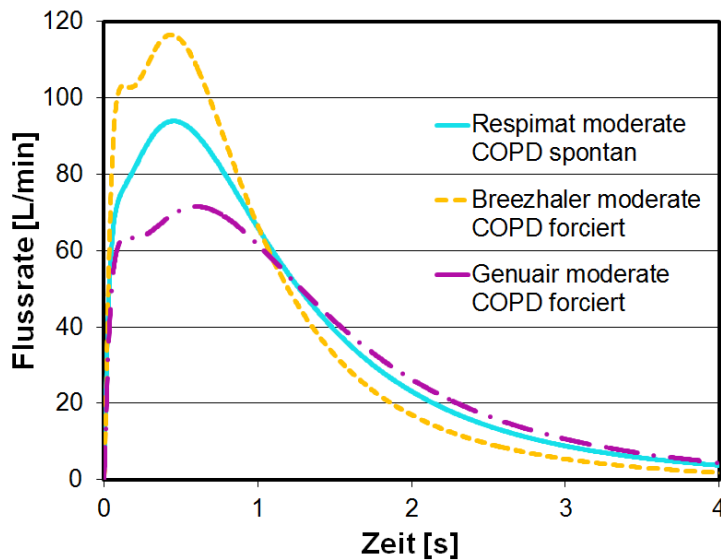
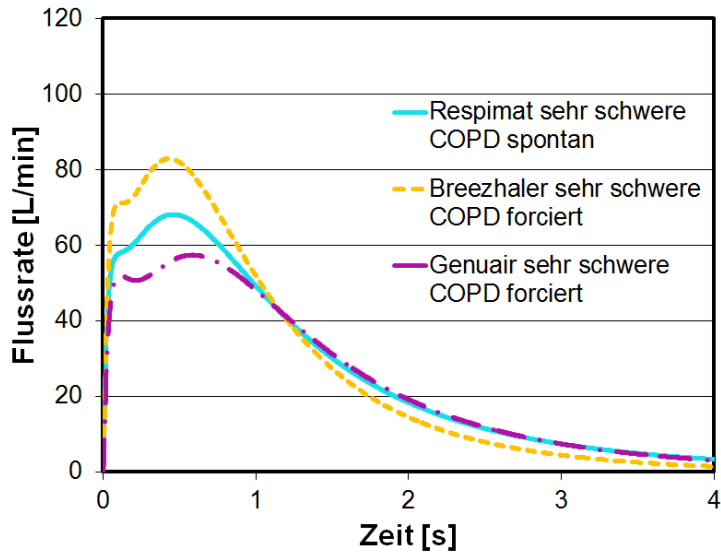


Abbildung 12: Inhalationsprofile entsprechend der Referenz [28]. Die durchgängige blaue Atemkurve wurde für Respimat bei spontaner Inhalation ermittelt, die gepunktete orange für Breezhaler (forcierte Inhalation) und die gestrichelte violette für Genuair und Ellipta (forcierte Inhalation). Es handelt sich um gemittelte Atemprofile von COPD-Patienten mit den angegebenen Krankheits-Schweregraden, die an den jeweiligen Atemzugswiderstand der Inhalatoren angepasst wurden.

4.2.3. Impaktor-Messungen mit SIP

Zunächst wurden die Aerosole aus den Testinhalatoren mit Hilfe eines NGI-Setups charakterisiert, das auf der konventionellen Methode aus dem Arzneibuch (USP und Pharm. Eur.) basiert. Das Setup ist in Abb.13 gezeigt. Hierbei wurde bei allen Inhalatoren ein konstanter Luftfluss von 65 L/min über 4 Sekunden verwendet. Der Präseparator kam nur bei den DPIs zum Einsatz, nicht beim Respiimat.

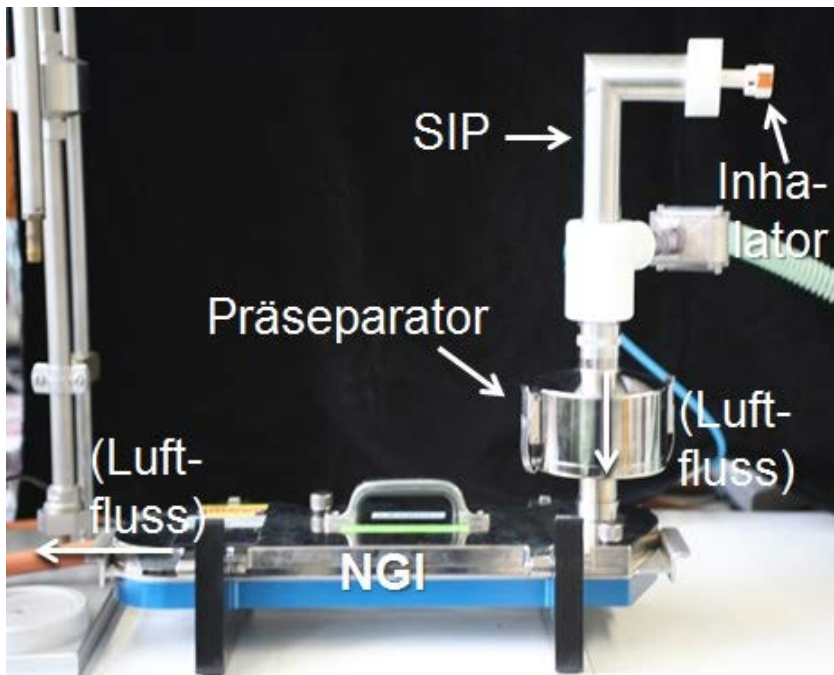


Abbildung 13: NGI-Aufbau mit SIP und Präseparator

4.2.4. Impaktor- und Filter-Experimente mit Rachenmodell

Der MMAD, die FPF und die modellierte Lungendosis (mDTL) wurden gemessen mittels eines NGI-Setups (Abb. 15) oder im Falle der mDTL, auch mittels eines Filter-Setups (Abb. 14).

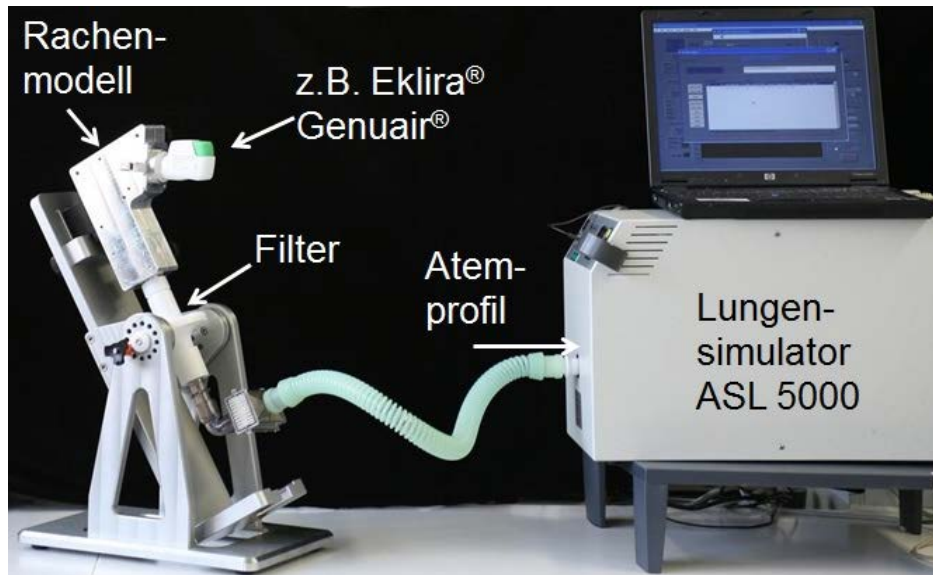


Abbildung 14: Filtermessung. Aufbau bestehend aus Alberta Rachenmodell, Lungensimulator und Filter zur Bestimmung der lungengängigen Dosis (modelled Dose to the Lung, mDTL). Die Schräglage wird hier für die notwendige horizontale Anwendung des Genuair® Inhalators benötigt.

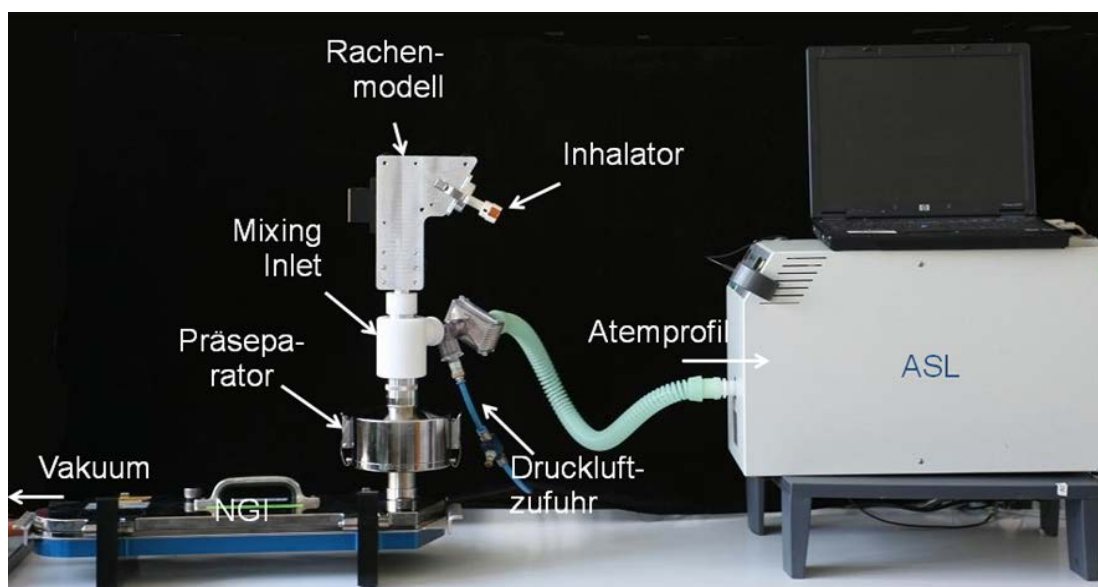


Abbildung 15: Impaktormessung. Aufbau bestehend aus Alberta Rachenmodell, Mixing inlet, Lungensimulator und Next Generation Impaktor (NGI). Für das wässrige Aerosol (Respimat®) wurde die Druckluft befeuchtet (RH>95%) um ein Schrumpfen der erzeugten Partikel im Impaktor zu verhindern.

Der experimentelle Aufbau in Abb. 15 bestand aus einem Rachenmodell („Alberta Throat Model“, ein Erwachsenen-Rachen-Modell aus Aluminium, Prof. W. Finlay, Univ. Alberta), einem Mischeinlass, der angeschlossen war an den Atemsimulator (ASL 5000 Active Servo Lung, IngMar Medical, Pittsburgh, USA) und an den Präseparator, welcher auf dem NGI saß (Copley Scientific Limited, Nottingham, UK). Das Innere des Rachenmodells, der Präseparator und die acht Impaktorschalen wurden mit einer Brij®-Ethanol-Glycerol-Mischung (Brij 35®, Polyoxyethylenmonolaurylester, Serva, Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Germany) bestrichen, um ein Abprallen der Partikel zu verhindern und um die feuchte Mucosa-Oberfläche zu simulieren. Für das Verbinden der Test-Inhalatoren mit der Mundöffnung des Rachenmodells wurden geeignete luftdichte Adapter aus Silikon, Polyoxymethylen und Edelstahl verwendet. Die Inhalatoren wurden im Modell-Mundraum mittig und parallel zur Modell-Zunge positioniert.

Die korrekte Generierung der Atemprofile durch den ASL-Simulator wurde vor jedem Versuch geprüft durch einen MasterScope Pneumotachograph (Jaeger / Cardinal Health, Hoechberg, Germany). Während dieser Testungen waren die Inhalatoren in einer luftdichten Plastikkammer befestigt, wobei die Mundstücke herausragten und mit dem Rachenmodell verbunden waren. Hinter dem Inhalator hat der Pneumotachograph den Luftfluss gemessen, sodass Abweichungen und Undichtigkeiten vor der Testung beseitigt werden konnten. Die Atemprofile wurden akzeptiert, wenn sie nicht mehr als 7 % von den Referenzwerten für Peak Flow und vom inhalierten Volumen abwichen.

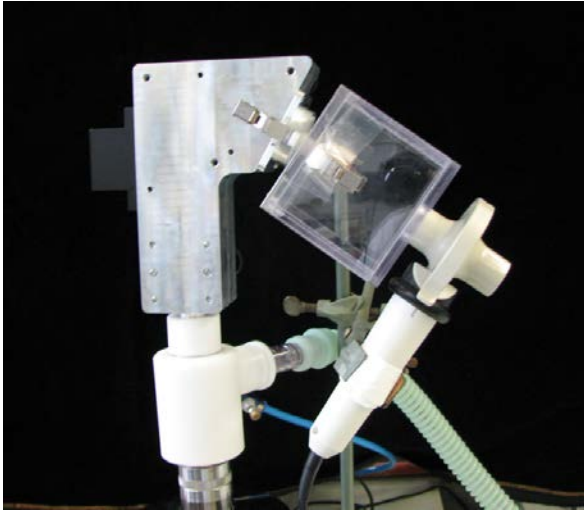


Abbildung 16: Testung des Atemprofils. Rachenmodell mit Inhalator in luftdichter Plastikammer und mit Pneumotachograph

Der Luftfluss innerhalb des NGI betrug konstant 70 L/min für Respiromat-Messungen mit hoher relativer Luftfeuchte der zugeführten Luft und niedriger Flussrate des Atemprofils bzw. 100 L/min für DPI-Messungen mit trockener Luft und hoher Flussrate der Atemprofile. Wenn der ASL-Lungensimulator das Atemprofil startete und inhalierte, reduzierte er im Grunde den einströmenden Luftfluss, während der Ausstrom aus dem NGI konstant blieb. So wurde nur während des Atemprofils (insgesamt 8 Sekunden lang) durch das Rachenmodell und am Inhalator-Mundstück Luft angesaugt und gleichzeitig blieb der Luftstrom innerhalb des NGI konstant, was unerlässlich ist für die korrekte Bestimmung des MMAD.

Die vier Inhalatoren wurden den Packungsbeilagen entsprechend angewendet. Z.B. wurde der Eklira® Genuair® immer in einer horizontalen Position verwendet. Die Inhalation mit Seebri® Breezhaler® wurde wiederholt, falls erkannt wurde, dass die Kapsel beim ersten Inhalationsversuch noch nicht vollständig entleert worden war. Der Respiromat befand sich in einer Vorrichtung, die sowohl die Zufuhr befeuchteter Luft gewährte als auch das automatisierte Betätigen der Auslösetaste, welches mittels eines Lichtsensors an den Beginn des Atemprofils gekoppelt war.

Alle Versuche wurden als Dreifachbestimmung durchgeführt.

4.2.5. HPLC-Analyse

Probenaufbereitung

Um genug Wirkstoffmenge für die darauffolgende HPLC-Analyse in den NGI-Cups zu finden, wurden jeweils 10 Dosen pro Versuch aus jedem Inhalator abgegeben. Das Inhalatormundstück, das Rachenmodell, der Präseparator und die 8 NGI Cups wurden nach den 10 Inhalationen mit angemessenen Volumina (15ml, 200ml, 50ml, 10ml) Lösungsmittel (0,01-N-HCl mit 25 mg/l EDTA) ausgespült, um den Wirkstoff in die Lösung aufzunehmen.

Beim Wirkstoff Acridiniumbromid wurden 20 % (V/V) Acetonitril zum Lösungsmittel hinzugefügt, damit die Löslichkeit gewährleistet war.

Das Respiromat-Mundstück wurde nur äußerlich gereinigt, nicht an der Düse, um ein Hineinfließen von Lösungsmittel in die Düse und die feinen Kapillargänge im Innern zu verhindern. Beim Genuair wurden das Mundstück und der Zyklon entfernt und separat gespült. Beim Breezhaler wurde der gesamte Inhalator gespült und die 10 verwendeten Kapseln. Der Ellipta wurde nicht gespült, da ansonsten Lösungsmittel in das Innere des Inhalators und an die trockene Pulvermischung aus Wirkstoff und Hilfsstoffen hätte gelangen können. Das hätte durch Verklumpen und Verkleben zu einer Verfälschung und Verringerung der DD führen können.

HPLC Einstellungen

Die Proben wurden mit einer zuvor validierten HPLC/UV-Methode analysiert. Als Eluent diente 1-Heptansulphonsäure-Natrium Pufferlösung mit einem pH von 3,2 (68%), gemischt mit Acetonitril (32% V/V).

Für die Gehaltsanalyse von Acridiniumbromid wurde dem Eluenten mehr Acetonitril hinzugefügt, um die Retentionszeit zu optimieren. Es wurde eine LiChrospher® 60 RP select B, 5µm-Säule (Merck KgaA, Darmstadt, Germany) verwendet mit einer LiChrosCart® Kartusche 125 x 4mm (Merck KgaA, Darmstadt, Germany). Die Flussrate des Eluenten betrug 1,7 ml/min. Als Wellenlänge wurde 240 nm für Tiotropium, 222 nm für Glycopyrronium, 220 nm für Acridinium und 275 nm für Vilanterol/Fluticason gewählt. Für alle Substanzen wurden Kalibrierungen mit externen Standards durchgeführt. Die Ergebnisse der HPLC-Validierung sind im Anhang in Tabelle 15 auf Seite 118 dargestellt.

4.2.6. Sympatec Laserbeugung

Für die Bestimmung der Tropfengrößen des Respimat wurde zusätzlich die Laserbeugungsmethode zur Verifizierung der Ergebnisse herangezogen.

Abb. 17 zeigt den Versuchsaufbau für eine einfache Messung der Partikelgröße, direkt hinter dem Inhalator. Um die Vergleichbarkeit zur NGI-Rachenmodell-Methode zu erhöhen, wurde auch hier auf den Metallblock in der Mitte das Rachenmodell gesetzt. Der zweite Auslass des Metallblocks wurde an den ASL gekoppelt, sodass die Patienten-Atemprofile als Luftfluss verwendet werden konnten. Auch hier wurde mit feuchter Luft (RH>96%) gearbeitet.



Abbildung 17: Sympatec Laserbeugungsgerät zur Partikelgrößenbestimmung, mit Rachenmodell und Adapter für RespiMat

4.3. CFD Simulation

4.3.1. idealisierte Lungengeometrie

Die Lungengeometrie wurde im Programm SolidWorks® Premium 2012 (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, Frankreich) konstruiert. Die zugrundeliegenden Geometrie-Daten für ein Lungenmodell bestehend aus 23 Abzweigungs-Generationen sind in Tab. 3 aufgelistet. Die Längen und Durchmesser der Luftwege basieren auf Finlay's Ergebnissen [25], der sich wiederum auf Raabe et al [32] und Haefeli-Bleuer et al [16] bezieht. Die Winkel zwischen zwei abzweigenden Atemwegen wurden aus der Arbeit von Raabe et al [32] entnommen. Der Radius der Rundung zwischen zwei abzweigenden Atemwegen betrug $10\% \pm 1\%$ des Durchmessers des vorangegangenen ‚Eltern-Atemwegs‘. In einigen Einzelfällen (Generation 3 bis 7) musste er leicht angepasst werden, da 10% des Eltern-Durchmessers mit den

dazugehörigen Atemwegsdurchmessern und Abzweigungswinkeln geometrisch nicht möglich war. Ein ähnliches (jedoch komplizierteres) Verfahren zur Bestimmung der Radien wurde von Heistracher [73] angewendet.

Die Geometrie wurde idealisiert zur Vereinfachung, das bedeutet es wurde von glatten rohrähnlichen Atemwegen ausgegangen. Es ist eher repräsentativ für eine gesunde Erwachsenen-Lunge als für einen Patienten mit einer Lungenerkrankung. Solche Erkrankungen, wie Asthma oder COPD, rufen Obstruktionen der Atemwege und Emphysema, große Hohlräume anstelle von Alveolen. Zudem wurde an jeder Abzweigung immer nur ein Atemweg konstruiert und verfolgt, da ein Modell der gesamten Lunge zu komplex für die vorhandene Rechnerleistung gewesen wäre. Ein solches Modell wird beispielsweise „single-path“ oder „individual path“ [74] Modell genannt.

Dieses idealisierte und nicht vollständig wirklichkeitsgetreue Lungenmodell wurde als nützlich genug für den Vergleich von verschiedenen Inhalatoren untereinander erachtet. Das so konstruierte idealisierte Lungenmodell ist in Abb. 18 zu sehen.

Tabelle 3: Lungengeometrie nach Finlay et al [13], die Winkel wurden aus der Arbeit von Raabe et al [9] entnommen, der Kurvenrundungsradius an der Tochterabzweigung entsprach ca. 10% des Eltern-Atemwegs-Durchmessers.

| Generation | Länge | Durchmesser | kumul. Volumen (inkl. Alveoli) | Winkel zwischen Abzweigungen | Kurven-Rundungsradius |
|-------------------|--------------|--------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| | [cm] | [cm] | [cm³] | [°] | [mm] |
| 0 | 12.456 | 1.81 | 32.05 | 40 | 1.81 |
| 1 | 3.614 | 1.414 | 43.40 | 25 | 1.41 |
| 2 | 2.862 | 1.115 | 54.57 | 45 | 1.22 |
| 3 | 2.281 | 0.885 | 65.79 | 20 | 0.83 |
| 4 | 1.78 | 0.706 | 76.92 | 30 | 0.75 |
| 5 | 1.126 | 0.565 | 85.95 | 60 | 0.60 |
| 6 | 0.897 | 0.454 | 95.24 | 25 | 0.42 |
| 7 | 0.828 | 0.364 | 106.24 | 40 | 0.36 |
| 8 | 0.745 | 0.286 | 118.46 | 40 | 0.29 |
| 9 | 0.653 | 0.218 | 130.92 | 35 | 0.22 |
| 10 | 0.555 | 0.162 | 142.71 | 25 | 0.16 |
| 11 | 0.454 | 0.121 | 153.38 | 45 | 0.12 |
| 12 | 0.357 | 0.092 | 163.12 | 60 | 0.092 |
| 13 | 0.277 | 0.073 | 172.64 | 40 | 0.073 |
| 14 | 0.219 | 0.061 | 183.13 | 45 | 0.061 |
| 15 | 0.134 | 0.049 | 204.97 | 60 | 0.049 |
| 16 | 0.109 | 0.048 | 239.90 | 50 | 0.048 |
| 17 | 0.091 | 0.039 | 284.10 | 30 | 0.039 |
| 18 | 0.081 | 0.037 | 357.89 | 75 | 0.037 |
| 19 | 0.068 | 0.035 | 474.05 | 60 | 0.035 |
| 20 | 0.068 | 0.033 | 689.87 | 30 | 0.033 |
| 21 | 0.068 | 0.03 | 1067.71 | 50 | 0.030 |
| 22 | 0.065 | 0.028 | 1742.74 | 50 | 0.028 |
| 23 | 0.073 | 0.024 | 3000 | 50 | |

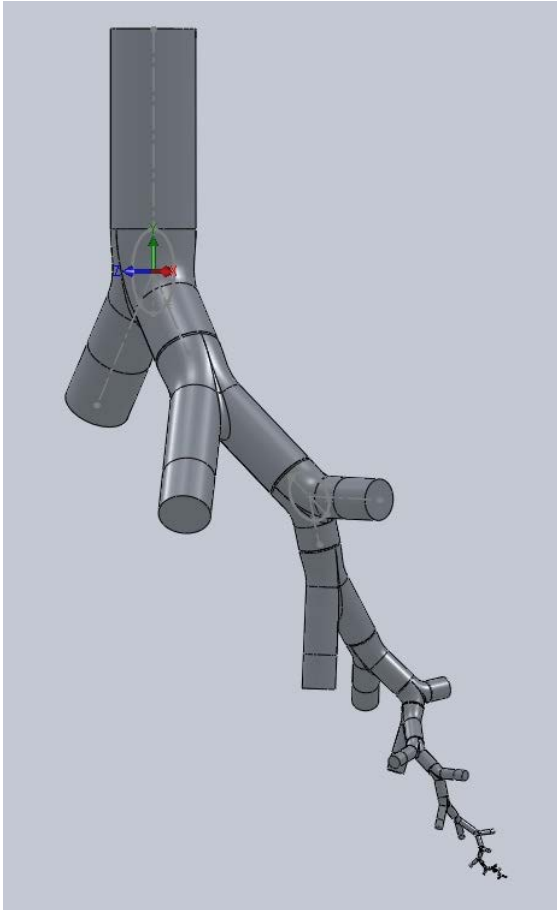


Abbildung 18: Geometrie des idealisierten Single-Path-Lungenmodells (dargestellt in SolidWorks)

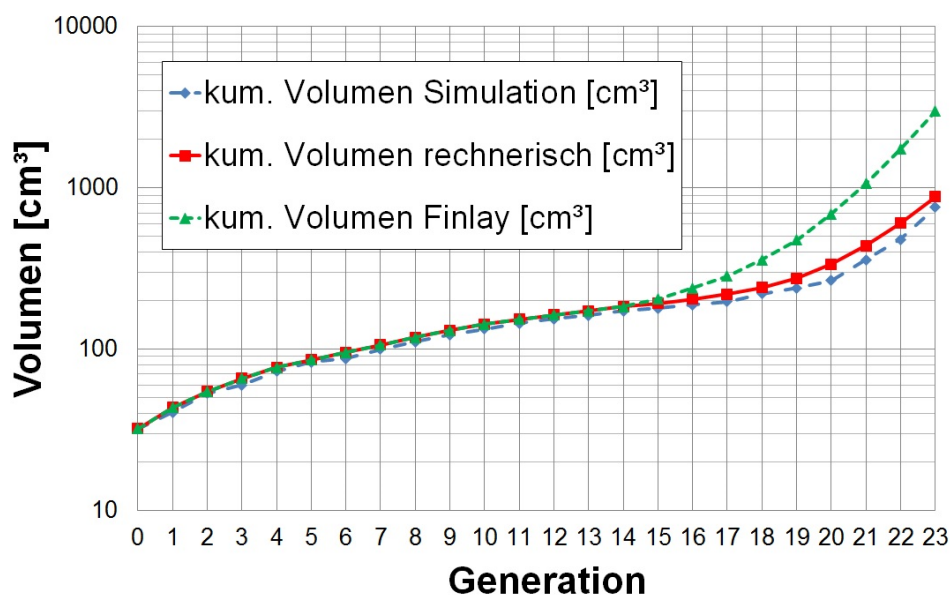


Abbildung 19: Kumulatives Lungenvolumen des idealisierten Lungenmodells, des theoretisch errechneten Volumens aller Atemwege (ohne Alveolen) und des Volumens entsprechend Finlay [25] als Funktion der Generation.

Abb. 19 zeigt das Lungenvolumen kumuliert über die 23 Generationen. Nach der 3-D-Konstruktion der Lungengeometrie in SolidWorks wurde in Fluent TGrid Meshing ein Volumenmesh kreiert. Es bestand aus 26.000.000 Tetraeder-Zellen, das in Fluent in 6.600.000 Polyeder-Zellen konvertiert wurde. Abb. 20 zeigt beispielhaft die Gleichmäßigkeit des Mesh, welche ein wichtiges Qualitätskriterium für die gesamte Simulation darstellt, sowie die Zellgröße im Vergleich zur Größe der konstruierten Atemwege.

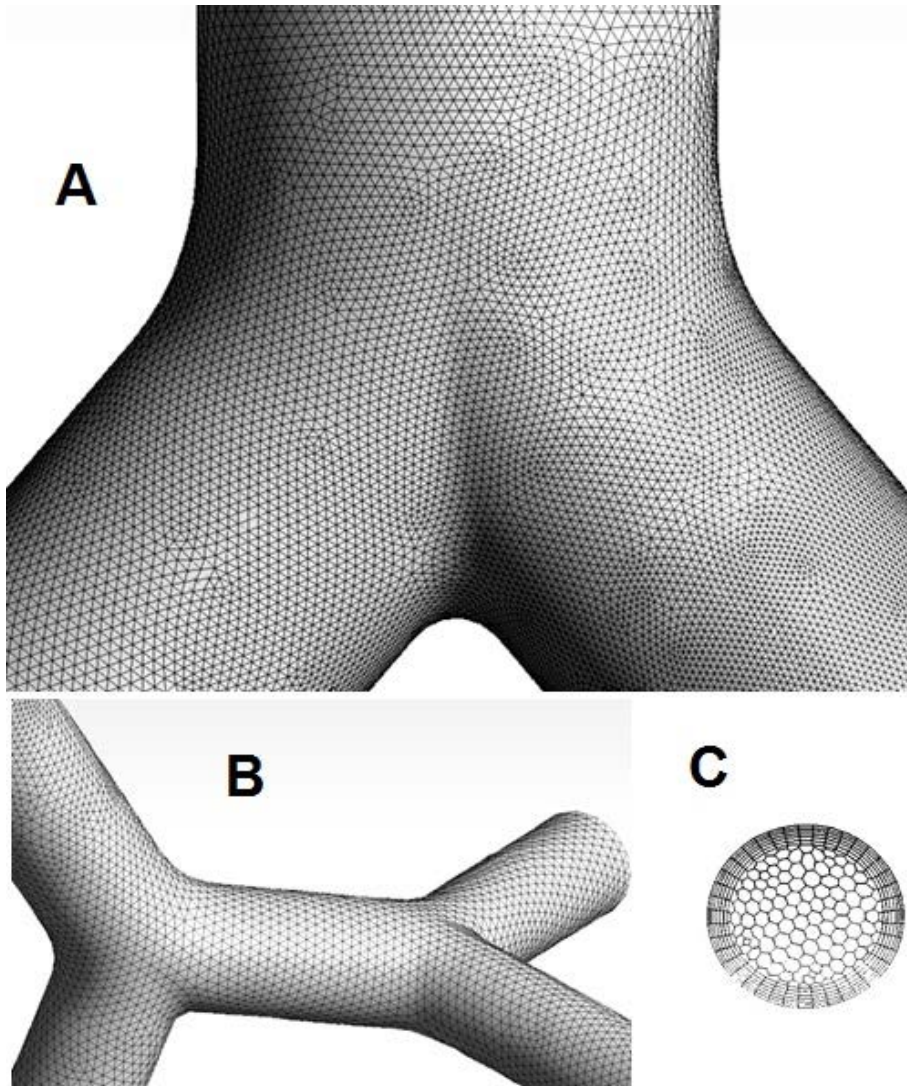


Abbildung 20: A) Mesh an der 1. Generation, B) Mesh an der 22. und 23. Generation. C) Mesh am Auslass der 23. Generation.

4.3.2. CT-basierte Modelle

Als Grundlage für die CT-basierten Lungenmodelle dienten Dicom-Daten aus 3D-CT-Scans von Patienten. Diese Daten waren von Prof. C. P. H. (Thoraxklinik Heidelberg) zur Verfügung gestellt worden. Die Bilder waren bereits im Rahmen einer Diagnostik erfolgt, wurden also nicht speziell für diese Studie erzeugt, sondern im Nachhinein ausgewählt. Es wurden drei Lungen-Scans untersucht. Einer von einem Kind, einer von einem Erwachsenen und einer von einem geriatrischen Patienten. Alle drei Patienten waren an einem Sarkom in der Lunge erkrankt, die beiden Erwachsenen waren ehemalige Raucher.



Abbildung 21: 7-jähriges Kind (links, Tracheadurchmesser $D = \text{ca. } 1,06 \text{ cm}$), 41-jähriger Erwachsener (Mitte, $D = \text{ca. } 1,64 \text{ cm}$), 74-jähriger geriatrischer Patient (rechts, $D = \text{ca. } 1,84 \text{ cm}$). CT-Daten von Prof. C. P. H. zur Verfügung gestellt

Welche Schritte vom CT-Bild zur Simulation im Lungenmodell führten, ist in Abb. 22 dargestellt: Die CT-Dateien mussten zunächst mithilfe des Programm ITK-snap [75] segmentiert werden, um einen 3D-Abdruck der Atemwegswände zu erhalten. Dies kann man sich vorstellen wie einen virtuellen Gipsabdruck des Inneren der Atemwege. Ab einem bestimmten Atemwegsdurchmesser (ca. $< 3 \text{ mm}$) wurde die Auflösung zu ungenau, um noch weitere und kleinere Atemwegsgenerationen zu segmentieren. Die Enden dieses ersten Lungenmodells hatten allerdings unebene Oberflächen am Einlass und an den Auslässen, die

durch virtuelles Schneiden in SolidWorks begründet werden mussten, da das Simulationsprogramm Ansys Fluent nur an geraden Flächen gleichmäßige Partikelinjektionen vornehmen kann. Das Vernetzen der Lungenoberfläche fand im TGrid-Mesher von Fluent statt. Die Partikelströmung und –deposition wurde in Fluent berechnet. Hierbei wurde zur Zeitersparnis mit c-files gearbeitet. Die Bilder, die die genauen Depositionsorte und -massen der Partikel zeigen, wurden schließlich im Programm CFD Post generiert.

Im erwachsenen CT-Lungenmodell wurden alle 5 Inhalatoraerosole simuliert. Die Rechnung im Kinder-Lungenmodell und Modell eines geriatrischen Patienten wurde auf den Vergleich von Respiamat mit Genuair beschränkt.

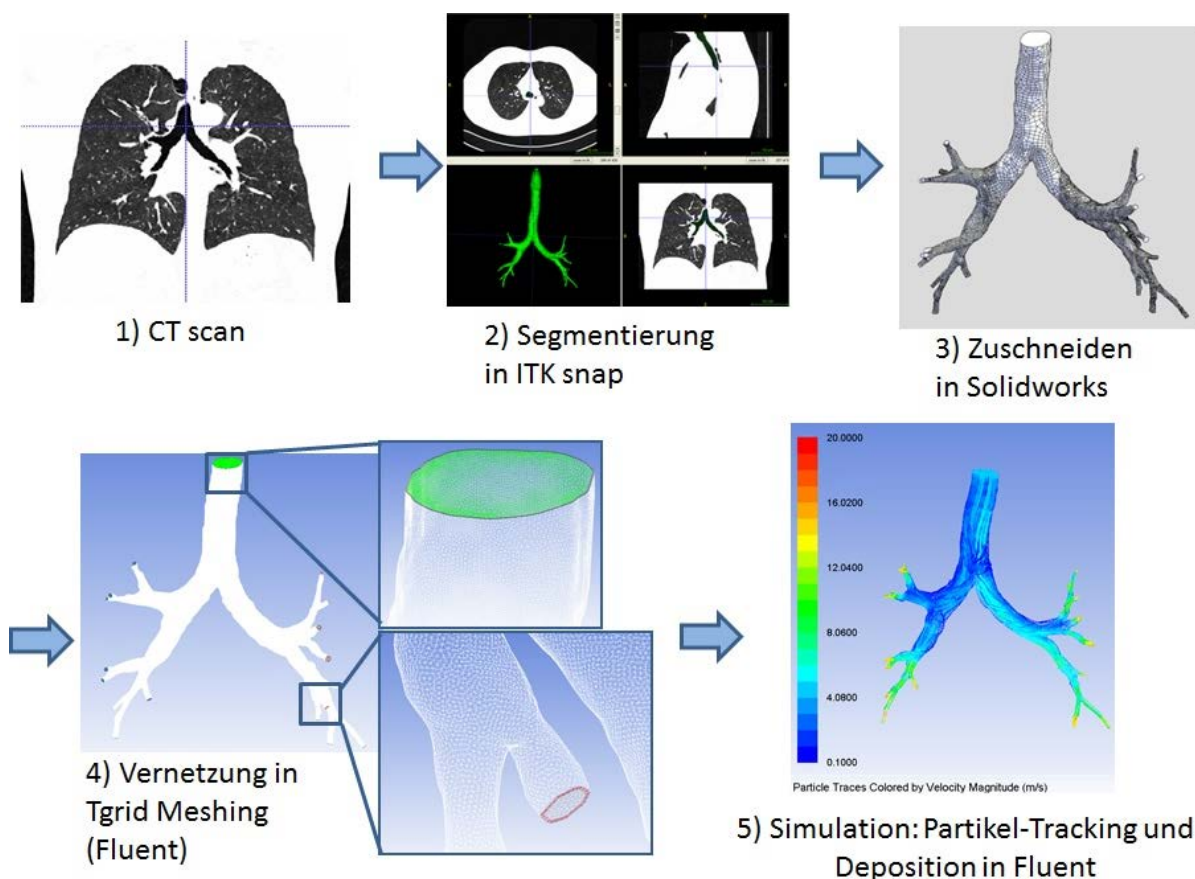


Abbildung 22: Arbeitsablauf für die Konstruktion der CT-basierten Lungenmodelle, die das Berechnen von Depositionsergebnissen ermöglichen (hier dargestellt als Beispielbild: Lunge eines erwachsenen Patienten)

4.3.3. Berechnungsmodelle und numerische Methoden für die Auswertung der Partikeldeposition

Die berechneten deponierten Massenwerte waren nur für die jeweilige Abzweigung des individuellen Single-Path-Modells repräsentativ.

$$DE(i) = \frac{\text{Masse der in Region i deponierten Partikel}}{\text{Masse der in die Region i einströmenden Partikel}} \quad (2)$$

Um den Massenanteil, der in jeder Generation deponiert wurde, bezogen auf die gesamte Lunge mit allen Abzweigungen abzuschätzen, wurde zunächst der Massenanteil berechnet, der theoretisch in die Generation i (hier als $Mt(i)$ bezeichnet) der Lunge hineinströmt, berechnet. Hierbei wurde angenommen, dass sich die Partikelmassen gleichmäßig verteilen an jeder Abzweigung, was jedoch nur eine Abschätzung darstellt.

$$Mt(i) = \frac{Mt(i-1)}{2} - \frac{DE(i-1) * Mt(i-1)}{2} \quad (3)$$

Daraufhin wurde die Deposition in allen Abzweigungen der Generation $Md(i)$ für die gesamte Lunge abgeschätzt, indem die Anzahl an Abzweigungen $N(i)$ der Generation i mit einberechnet wurden.

$$Md(i) = N(i) * Mt(i) * DE(i) \quad (4)$$

Zugrundeliegende Annahmen für die Modellrechnung

Die Strömungsberechnung begann ab der Trachea, also nachdem das Aerosol den Rachenraum passiert hatte. Die sogenannten Boundary Conditions (Randbedingungen)

wurden entsprechend vorliegender Literatur gewählt. Dementsprechend betrug die Temperatur in der Lunge 37°C, während die einströmende Luft eine Temperatur von 32 °C an der Carina [76] unterhalb der Glottis hatte. Die absolute Luftfeuchtigkeit in der Lunge betrug 44 mg/l und in der Trachea 35 mg/l, wobei die relative Luftfeuchtigkeit bei nahezu 100% lag [77]. Dies bedeutete, dass Verdunstung von wässrigen Tropfen unwahrscheinlich war auf ihrem Weg von der Trachea hinunter zu den kleinen Atemwegen. Daher wurde dieser Effekt nicht weiter berücksichtigt in der CFD-Simulation. Es wurde von einer Temperatur von 27°C für die einströmenden Partikel ausgegangen. Hygroskopische Effekte, die zu einem Partikelwachstum führen könnten, wurden nicht einbezogen. Daher wurden die wässrigen und die trockenen Partikel gleich behandelt und als unverändert von Temperatur und Feuchtigkeit in der Lunge angesehen.

Auch wenn der Inhalationsvorgang einen sehr transienten und dynamischen Prozess darstellt, wurde hier für den Zweck des Vergleichs von Inhalatoren eine stationäre Rechnung mit konstanter Flussrate angewendet. Zeitaufgelöste Laserbeugungsdaten und High-Speed-Videoaufnahmen des Partikelstroms aus dem Alberta-Rachenmodell während der Anwendung der Inhalatoren wurden verwendet, um die initialen Bedingungen an der Trachea zu definieren. Während das Atemprofil simuliert wurde, wurde der durchschnittliche Luftfluss zwischen Beginn und Ende der Partikelabgabe ermittelt. Für Respimat ergab sich hierbei eine Sprühzeit von 1,4 sec mit einer durchschnittlichen Flussrate von 55 L/min. Beim Breezhaler betrug die Zeit für die Partikelabgabe 0,6 sec bei einer Flussrate von 74 L/min. Genuair und Ellipta zeigten eine Partikelabgabe innerhalb der ersten 0,1 sec bei durchschnittlich 38 L/min.

Weitere Einstellungen für Boundary Conditions sind nachfolgend aufgelistet:

Viscous: SST k-omega oder laminar

Discrete Phase: On

Anzahl steps: 100.000 (Single-Path Modell) / 500.000.000 (CT-Modelle)

Particles: water-liquid (Respimat, Dichte: 1 g/cm³), anthracite (DPIs, Dichte: 1,4 g/cm³)

Solid: Aluminium

Liquid: Air

Gravity: Off

Inlet: velocity inlet, reflect, Luftfluss in m/sec eingegeben (CT) oder als UDF (Single-Path)

Outlets: pressure-outlet, escape (CT) / velocity inlet, UDF, escape (Single-Path)

Wall: wall, trap, velocity inlets, UDF, escape (Single-Path Gen. 15-23)

Alle weiteren Einstellungen: Standardeinstellungen in Fluent 14.5

Numerische Methoden: Maßgebliche Gleichungen und Turbulenzmodell

Depositionsmodellierung basierend auf CFD hängt bekanntermaßen stark von der Wahl des Turbulenzmodells und der Randbedingungen ab. Daher, mit einem relativen Inhalatorvergleich als Ziel, wurde ein parameterfreies laminares Strömungsmodell als erster Ansatz ausgewählt. Vorhergehende Ergebnisse ergaben niedrige Reynolds Zahlen im gesamten Lungenmodell und insbesondere sehr niedrige Werte (<2000) unterhalb der 2. Generation. Deshalb wurde von laminarer Strömung von Generation 2 bis 23 ausgegangen, was das laminare Modell rechtfertigt [25].

Eine zweite Versuchsreihe mit einem k- ω -SST-Turbulenzmodell wurde der Vollständigkeit halber ausgeführt, jedoch wurden keine weiter differenzierenden Effekte beim Vergleich der Inhalatoren erwartet. Für die einströmenden Partikel wurden k- und ω -Werte aus einer früheren Simulation mit dem Alberta-Rachenmodell verwendet. Es ist klar, dass die Modelle

gewisse Limitationen haben, was eine realitätsnahe Berechnung der Lungendeposition angeht. Während die laminare Rechnung die Deposition vor allem in den oberen Atemwegen unterschätzen wird, könnte das $k-\omega$ SST Modell die Deposition überschätzen, da bekannt ist, dass ein so genanntes Near-wall-treatment die Genauigkeit der Depositionssimulation verbessern würde durch Einbeziehen der Anisotropie der Turbulenz in der Nähe der Wände [24]. Weitere Turbulenzmodellierung, z.B. RANS und LRN $k-\omega$ wie es beispielsweise von De Backer et al [19] verwendet wurde, würde die Ergebnisse von verschiedenen Aerosolen lediglich jeweils in dieselbe Richtung verschieben, während davon ausgegangen werden kann, dass der Vergleich zwischen den vier Inhalatoraerosolen ausreichend beschrieben wird. Es wurde angenommen, dass CFD mit DPM Lagrangian Partikel-Tracking, welches eine Standard-Option in Fluent darstellt, die Partikel-Impaktion, die in einem idealisierten Single-Path-Lungenmodell den Hauptmechanismus für Deposition darstellt, ausreichend beschreibt.

4.4. Handling Studie

4.4.1. Messung der benötigten Kraft zur Bedienung der Inhalatoren

Die nötigen Druckkräfte zur Inhalatorbedienung wurden mit Hilfe eines Mecmesin-Kraft-Sensors gemessen (s. Abb. 23). Die Drehmomente für den Turbohaler und Respimat wurden mit dem Mecmesin Drehmomentester ermittelt, die Zugkraft für das Abziehen der Respimat-Hülle mit dem Mecmesin Zugkrafttester (Mecmesin GmbH, Auf Rinelen 20, D-70856 VS-Schwenningen, Deutschland).

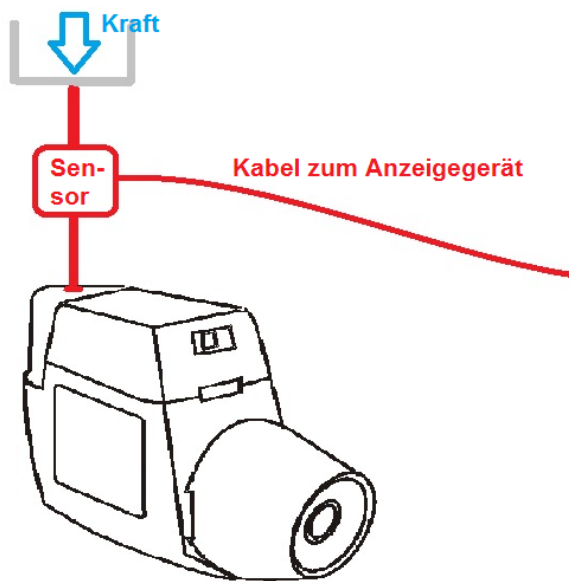


Abbildung 23: Messung der benötigten Kraft zur Inhalatorbedienung. Hier: Messung der notwendigen Kraft zum Drücken der Taste des Genuair-Inhalators

4.4.2 Fingerkraftmessung

Die Sensoren wurden entsprechend der Lage der Tasten und der individuellen Inhalatorgeometrie eingebaut (Abb. 24 und 25).

Alle weiteren Details zur Studie zur Fingerkraftmessung finden sich im Anhang unter dem Punkt Ethikantrag.

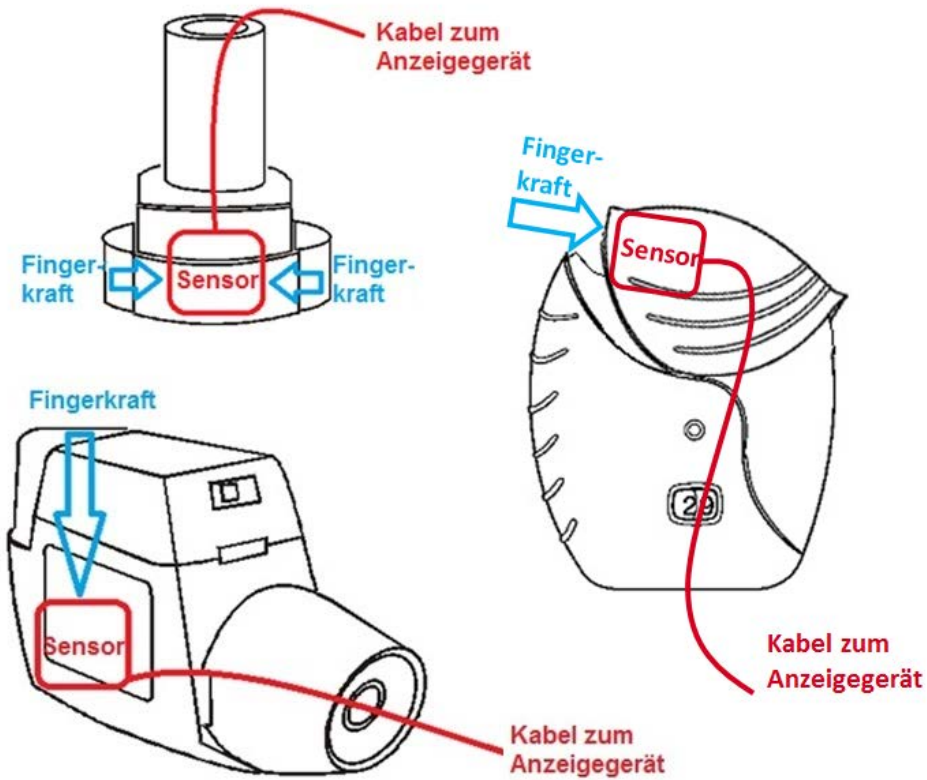


Abbildung 24: Schematische Darstellung des Breezhaler-, Genuair- und Ellipta-Inhalators mit eingebautem Drucksensor



Abbildung 25: Fotos von der Inhalatoren mit eingebauten Drucksensoren

5. Ergebnisse

5.1. Elektronenmikroskopische Untersuchung der Pulverformulierungen

Auf den Rasterelektronenmikroskopbildern (Abb. 26-28) sind mehrere Eigenschaften der eingesetzten Wirkstoff-Hilfsstoffpulver erkennbar:

Bei den Pulvern aus Breezhaler und Genuair konnte der hell dargestellte Wirkstoff auf den Lactose-Partikeln erkannt werden. Weiterhin deuteten die Bilder darauf hin, dass bei den Formulierungen von Breezhaler, Genuair, Ellipta Vilanterol und Ellipta Fluticasonfuroat jeweils unterschiedliche Laktose-Sorten eingesetzt wurden. Dies ist vor allem an der Größe der Laktose-Partikel erkennbar, z.B. wurde bei der Genuair-Formulierung eine grobere Laktose eingesetzt als bei den anderen Pulver-Inhalatoren.

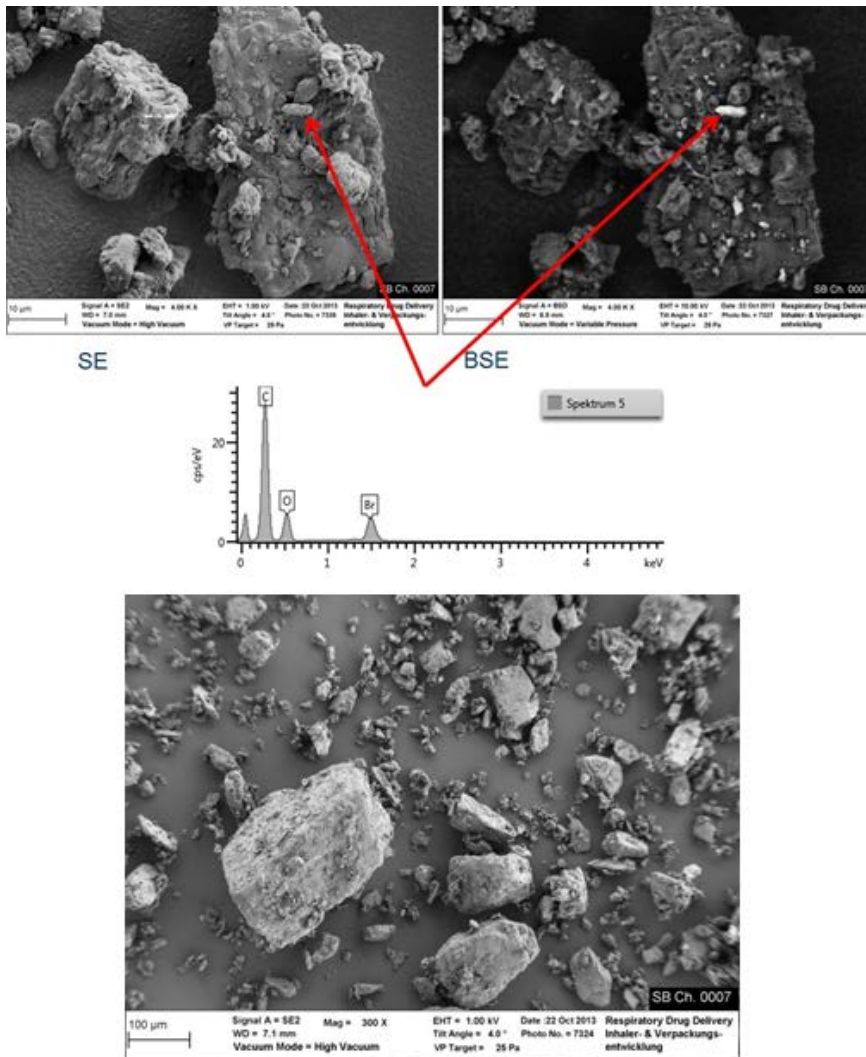


Abbildung 26: Seebri Breezhaler x4000 vergrößert, Sichtbarmachung des Wirkstoffs (Glycopyrroniumbromid) durch Bromid (oben). x300 (unten)

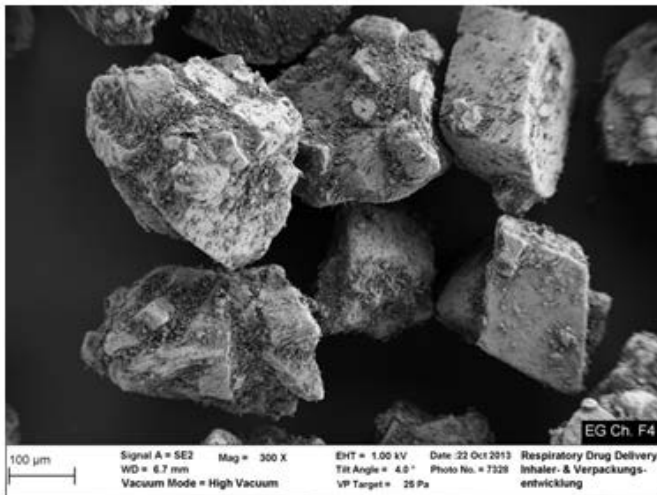
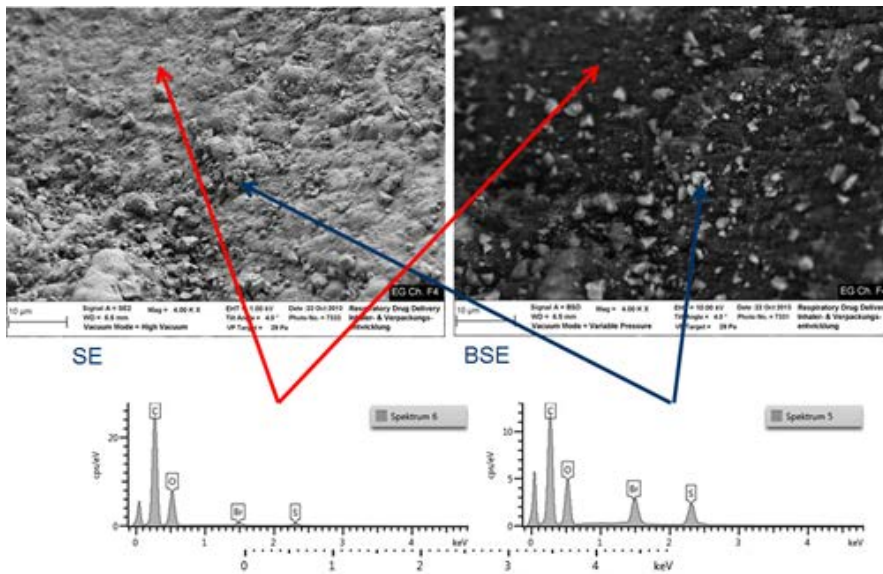


Abbildung 27: Eklira Genuair x4000, Sichtbarmachung des Wirkstoffs (Acidiniumbromid) durch Bromid (oben). x300 (unten)

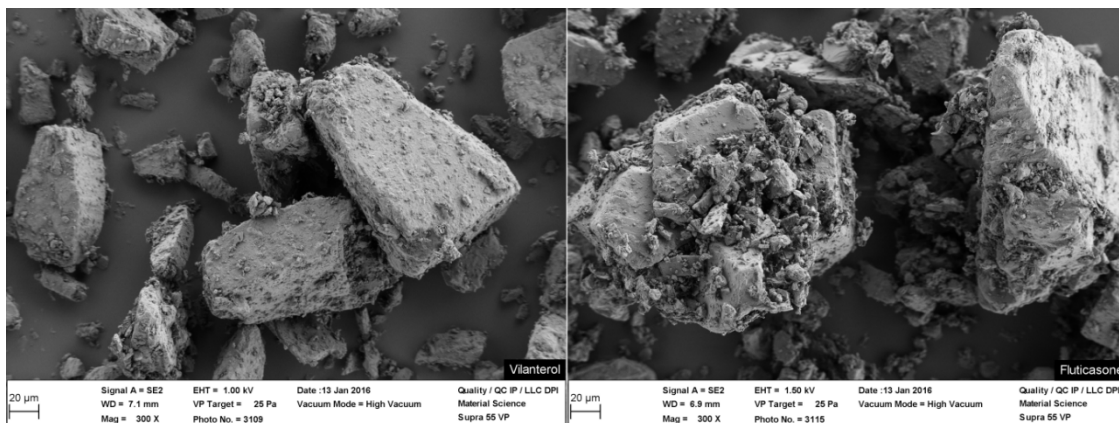


Abbildung 28: Relvar Ellipta x300, Vilanterol (links), Fluticasonefuroat (rechts)

5.2. In vitro Ergebnisse

5.2.1. Arzneibuch-Methode für NGI

Die Verteilung des Wirkstoffs innerhalb des NGI ist für die vier Testinhalatoren in Abb. 29 gezeigt. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Inhalatoren untereinander große Unterschiede im Verteilungsmuster zeigen. So fanden sich für die Wirkstoffe Acridiniumbromid (Genuair) und Fluticasonfuroat (Ellipta) die niedrigsten Wirkstoffanteile innerhalb der NGI-Schalen, während Tiotropium (Respimat) hier den höchsten Anteil zeigte im Vergleich zu allen Wirkstoffen.

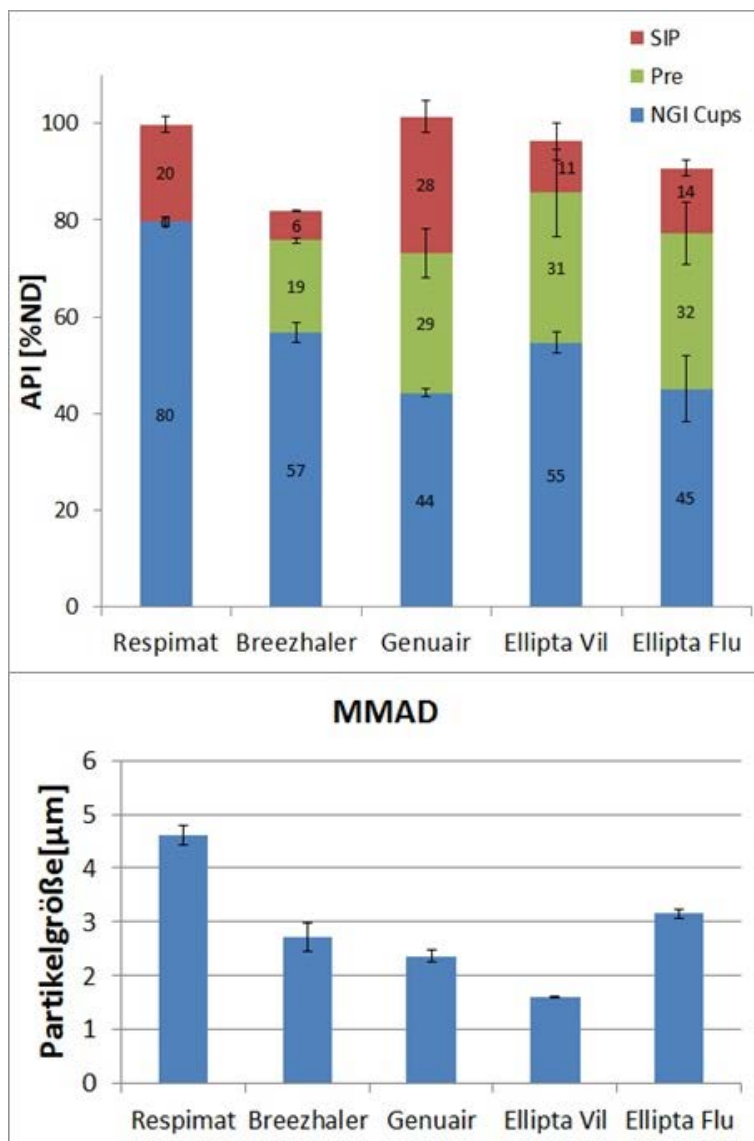


Abbildung 29: Ergebnis der Wirkstoffverteilung auf SIP, Präseparator und NGI-Schalen bei Anwendung der Arzneibuch-Methode für NGI (oben). MMAD (unten)

Auch die MMADs der Inhalatoren unterschieden sich deutlich untereinander. Im Falle des Ellipta, der zwei Wirkstoffe in zwei getrennten Blistern enthält, zeigt sich, dass die Vilanterolpartikel kleiner sind als die Fluticasonfuroatpartikel.

5.2.2. Rachenmodell und Atemprofile von COPD-Patienten

Abb. 30 zeigt bildlich und Tab. 4 dokumentiert quantitativ die Rachendeposition aus den verschiedenen Inhalatoren. Für beide Atemprofile (moderate bzw. sehr schwere COPD) zeigten die Ergebnisse, dass die simulierte Lungendosis höher war bei Respimat (59% ND, SD 5%, bzw. 67%, SD 5 %) als bei Breezhaler (42%, SD 2%, bzw. 51%, SD 2%), Genuair (32%, SD 2%, bzw. 42%, SD 1%) und Ellipta (Vilanterol: 49%, SD 3%, bzw. 55 %, SD 2%; Fluticason: 33%, SD 3%, bzw. 41%, SD 2%). Ein signifikanter Unterschied in der Lungendeposition bezogen auf die beiden Atemprofile (moderate vs. sehr schwere COPD) konnte bei allen Pulverinhalatoren festgestellt werden, nicht für Respimat ($p=0.0991$, CI 95%, zweiseitiger T-test). In allen Fällen war die mDTL höher, wenn das Atemprofil der sehr schweren COPD Patienten verwendet wurde.

Die simulierte Rachendeposition war am höchsten bei Eklira Genuair mit 61% (SD2%) bzw. 63%ND (SD 2%), gefolgt von Ellipta Fluticason mit 57% (SD1%) bzw. 53% (SD2%).

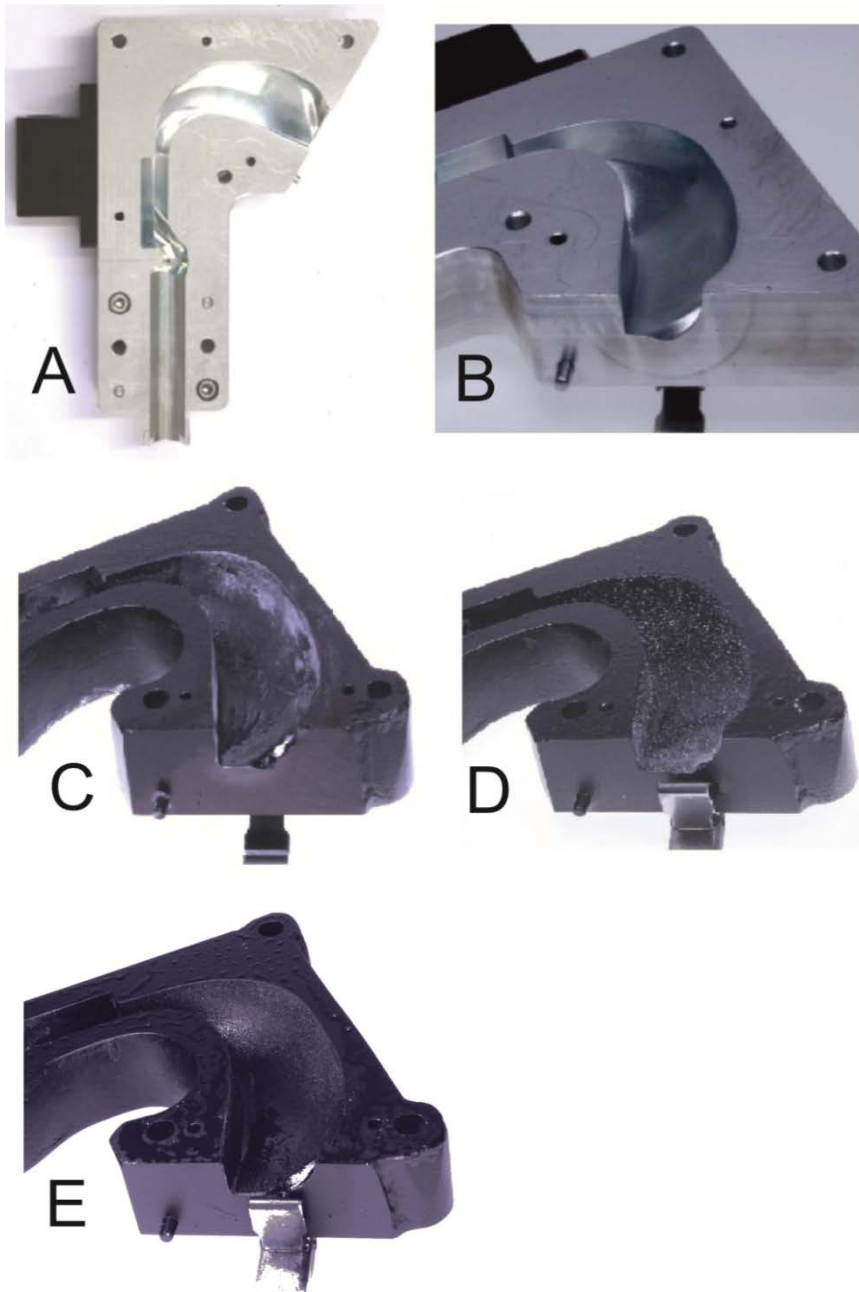


Abbildung 30: Deposition im Rachenmodell, für bessere Sichtbarkeit wurden 10 Inhalationen (moderate COPD) ausgeführt und danach wurden die Modelle geöffnet.

A) Gesamtansicht des offenen Alberta-Rachenmodells.

B) 0.5% Methylenblau Lösung ausgebracht durch Respimat® (Tiotropium-Lösung wäre transparent und unsichtbar gewesen).

C) Seebri® Formulierung ausgebracht durch Breezhaler®.

D) Eklira® Formulierung ausgebracht durch Genuair®.

E) Relvar® Formulierung ausgebracht durch Ellipta®.

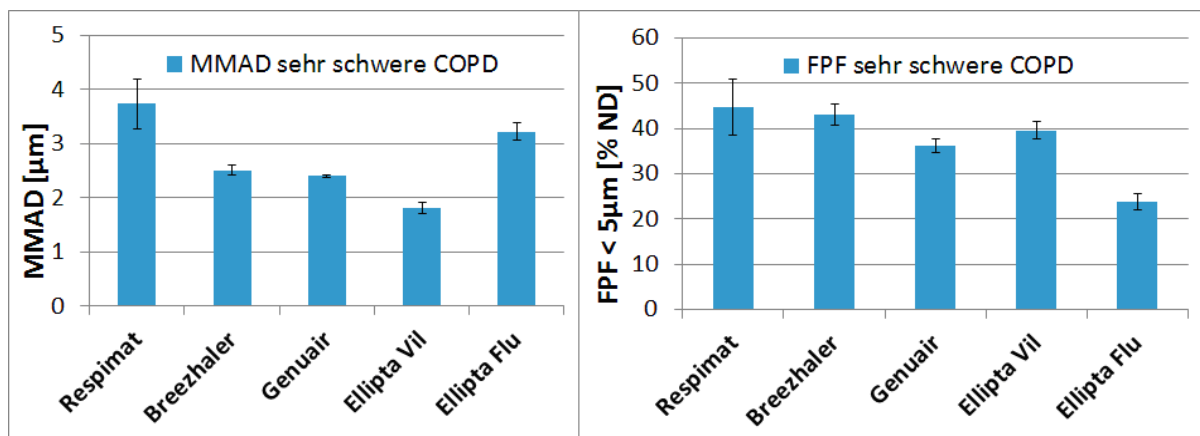


Abbildung 31: MMAD (links) und FPF (rechts) von Spiriva Respimat, Seebri Breezhaler, Eklira Genuair und Relvar Ellipta. Hierbei wurde das Atemprofil von Patienten mit sehr schwerer COPD angewendet.

Tabelle 4: Ergebnisse aller Filter- und NGI-Messungen, n=3, der p-Wert zeigt an, ob die mDTL-Werte von sehr schwerer COPD im Vergleich zu moderater COPD-Inhalation signifikant unterschiedlich sind (p unter 0,05).

| | | Respimat | Breezhaler | Genuair | Ellipta Vil | Ellipta Flu |
|-------------------|--------------|----------|------------|---------|-------------|-------------|
| moderate COPD | Inhal. [%ND] | 2.5 | 6.0 | 4.2 | n.a. | n.a. |
| | SD | 0.7 | 0.2 | 0.2 | n.a. | n.a. |
| | Rach. [%ND] | 34.0 | 40.2 | 61.2 | 40.9 | 56.5 |
| | SD | 5.9 | 0.6 | 1.9 | 3.5 | 1.4 |
| | mDTL[%ND] | 59.2 | 42.5 | 31.8 | 48.8 | 33.2 |
| | SD | 4.9 | 1.7 | 2.2 | 2.7 | 2.8 |
| sehr schwere COPD | DD [%ND] | 93.1 | 82.7 | 93.0 | 89.7 | 89.7 |
| | SD | 3.3 | 2.2 | 3.2 | 2.4 | 1.5 |
| | Inhal. [%ND] | 2.7 | 7.8 | 3.6 | n.a. | n.a. |
| | SD | 1.5 | 1.1 | 0.2 | n.a. | n.a. |
| | Rach. [%ND] | 27.2 | 31.3 | 63.0 | 50.5 | 53.4 |
| | SD | 8.7 | 2.9 | 1.6 | 2.3 | 2.4 |
| | mDTL[%ND] | 67.4 | 51.1 | 41.9 | 55.0 | 40.7 |
| | SD | 4.6 | 2.0 | 1.4 | 1.8 | 1.5 |
| | DD [%ND] | 94.7 | 82.4 | 104.9 | 105.5 | 94.1 |
| | SD | 4.1 | 2.2 | 1.2 | 2.8 | 1.1 |
| FPF [%ND] | 44.7 | 43.1 | 36.2 | 39.5 | 23.8 | |
| SD | 6.1 | 2.4 | 1.6 | 1.9 | 1.7 | |
| MMAD [µm] | 3.7 | 2.5 | 2.4 | 1.8 | 3.2 | |
| SD | 0.5 | 0.1 | 0.03 | 0.1 | 0.2 | |
| p (mDTL) | 0.0991 | 0.0049 | 0.0026 | 0.0310 | 0.0153 | |

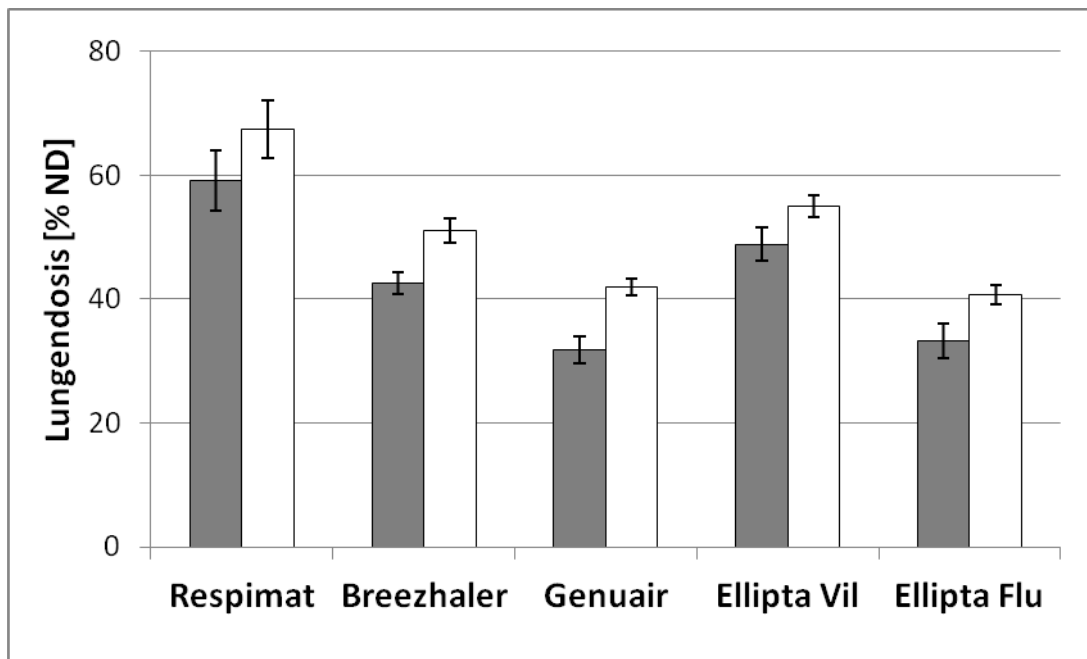


Abbildung 32: Lungendosis, ermittelt durch Versuche mit dem Setup aus Abb. 14 und 15 (das NGI-Setup wurde angewendet beim Atemprofil für sehr schwere COPD und das Filter-Setup beim Atemprofil für moderate COPD)

■ moderate COPD □ sehr schwere COPD

5.2.4. Sympatec Ergebnisse für Respimat

Die Sympatec-Ergebnisse zur Partikelgrößenbestimmung der Respimat-Tropfen ergaben einen x_{50} von $3,9 \mu\text{m}$ als Durchschnitt von 3 über den zeitlichen Verlauf des Sprühvorgangs gemittelten Messungen.

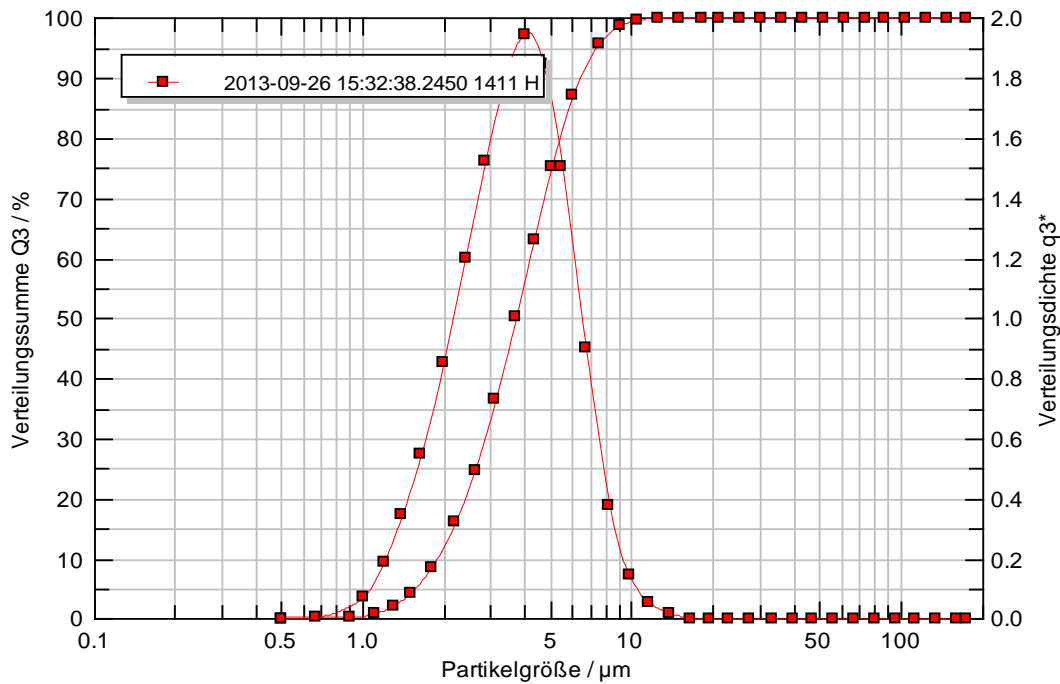


Abbildung 33: Spiriva Respimat, Beispielergebnis der Laserbeugung nach 1,2 sec Sprühzeit: $x_{50} = 3,69\mu\text{m}$. (zum Vergleich: nach 0,3 sec: $x_{50} = 3,46\mu\text{m}$), bei einer Gesamtsprühdauer des Respimat von etwa 1,5 sec.

5.3. *In silico* Ergebnisse

5.3.1. idealisiertes Lungenmodell eines Erwachsenen

Die Effekte von Inhalator-Charakteristik und Formulierung, z.B. Partikelgrößenverteilung, Strömungsgeschwindigkeit und Partikelmassenstrom auf das Depositionsmuster innerhalb eines *in silico* Lungenmodells wurden verglichen. Abb. 34C zeigt die Geometrie des Individual-Path-Modells und die M-Rezeptor-Dichte mit Farbskala auf der Oberfläche des Modells, während Abb. 34A und 34B die Partikeldeposition, die sich aus der laminaren und turbulenten Simulationen ergaben, darstellen. Für den laminaren Fluss zeigte sich, dass die Partikeldeposition aus den vier Inhalatoren in den ersten vier Generationen zunächst niedrig war, daraufhin noch weiter abfiel bis zur 14. Generation, anstieg zwischen der 15. und 19. und abermals stark anstieg zwischen der 20. und 23. Generation.

Für die turbulente Strömung (Abb. 34B und 35) zeigte sich mehr Deposition zwischen Trachea und Generation 14, dafür weniger in den folgenden Generationen, verglichen mit der laminaren Strömung. Diese Aussage trifft auf alle vier Inhalatoren zu. Die Depositionsmuster im Lungenmodell (s. Abb. 34 und 35) waren relativ ähnlich für Respimat, Breezhaler und Ellipta Vilanterol Partikel, aber Respimat transportierte insgesamt mehr Partikelmasse (in %ND) zu den verschiedenen Lungenregionen. Genuair und Ellipta Fluticason Partikel hatten die niedrigsten Depositionswerte für die modellierten Lungenregionen. Genuair zeigte im Inhalator-Vergleich die geringste Deposition in den ersten 14 Generationen, während Fluticason-Partikel in der Peripherie (G21-Alveolen) die niedrigsten Werte zeigten.

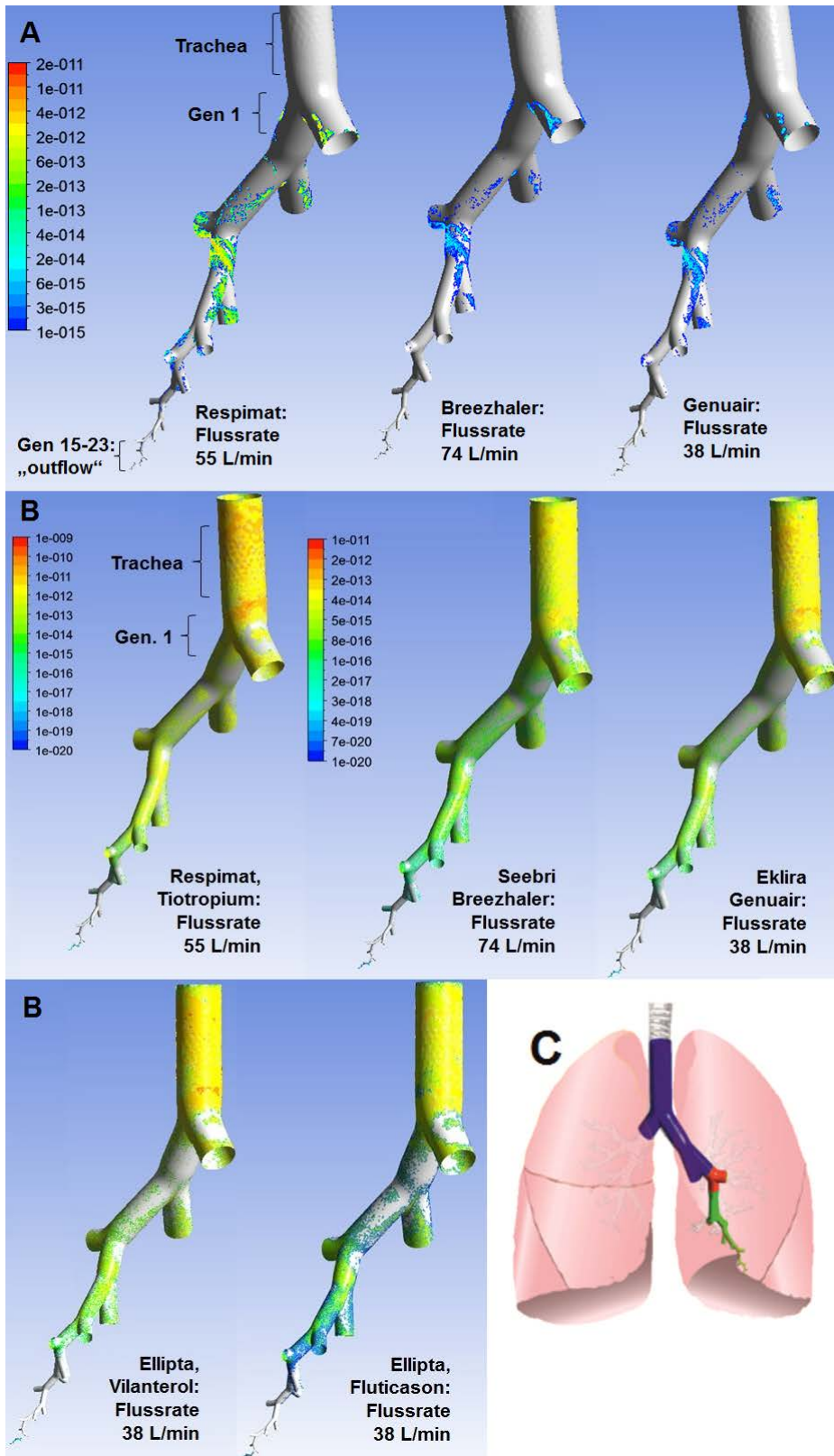


Abbildung 34: Partikeldepositions-Ergebnisse der CFD Simulationen und Rezeptordichte.
 A) laminare Strömung. B) turbulente Strömung. C) summierte Dichten von M1 und M3 Rezeptoren. Blau=Dichte unbekannt, rot=hohe Dichte, grün=geringe bis mittlere Dichte, gelb=mittlere bis hohe Dichte. Gesamte Partikelmasse (in die Lunge): Respimat Tröpfchen 7.9 mg, Breezhaler Wirkstoffpartikel 0.03 mg, Genuair Wirkstoffpartikel 0.16 mg, Ellipta Vilanterol Partikel 0.12 mg, Ellipta Fluticason Partikel 0.37 mg

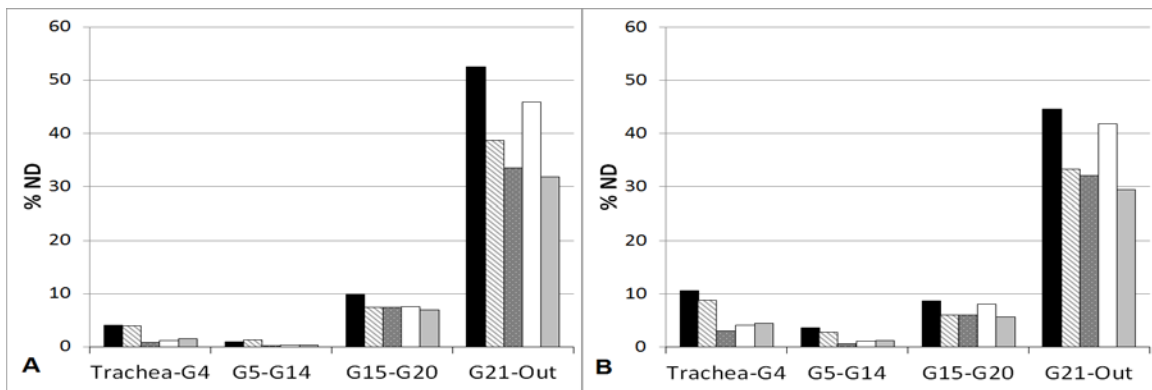


Abbildung 35: Ergebnisse der CFD Simulationen (idealisierte Lunge), A: laminares Modell, B: turbulentes Modell. Deponierte Masse in % der ND.

Respimat
 Breezhaler
 Genuair
 Ellipta Vilanterol
 Ellipta Fluticason

5.3.2. CT-Lungenmodell eines Erwachsenen

Das fertig segmentierte und geschnittene Lungenmodell reichte circa bis zur 7. Generation (bei allen drei CT-Modellen). Die Partikel, die in diesem Bereich deponierten, wurden daher den modellierten oberen Atemwegen zugeordnet. Alle Partikel, die das Modell verließen, ohne zu deponieren, wurden der modellierten Peripherie zugeordnet.

Im CT-basierten Lungenmodell eines Erwachsenen zeigten sich ähnliche inhalatorspezifische Unterschiede des Depositionsmusters wie bereits beim Single-Path-Modell: Für Respimat und Ellipta Vilanterol Partikel wurde eine höhere periphere Deposition berechnet als für Breezhaler, Genuair oder Ellipta Fluticason.

Tabelle 5: Ergebnisse der Simulationen mit einem CT-basierten Lungenmodell eines Erwachsenen

| Inhalator | Wirkstoff | <i>in vitro</i> Lungen- dosis (%ND) | Erwachsen: CT Modell | |
|-------------------|------------|--|---------------------------------|--------------------------|
| | | | obere Atem- wege (%ND) | Peri- pherie (%ND) |
| Respimat | Tiotropium | 67 | 23 | 44 |
| Breezhaler | Glycopyrr. | 51 | 14 | 37 |
| Genuair | Aclidinium | 42 | 7 | 35 |
| Ellipta | Vilanterol | 55 | 9 | 46 |
| | Fluticason | 40,7 | 10 | 31 |

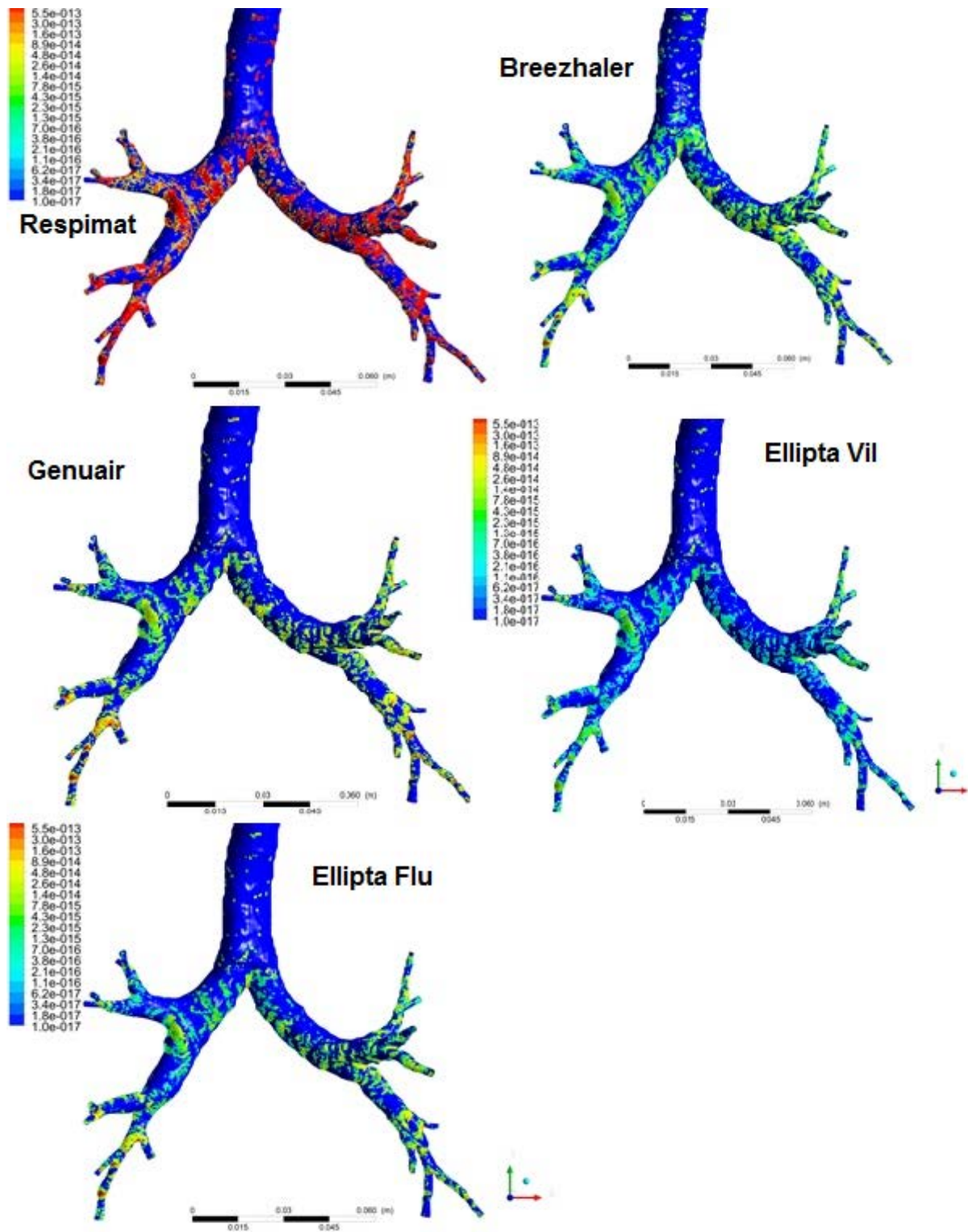


Abbildung 36: CT-Lungenmodell eines Erwachsenen: RespiMAT Tröpfchen, Breezhaler, Genuair und Ellipta (Vilanterol/Fluticason). Partikeldeposition farblich dargestellt in [kg/sec]

5.3.3. CT-Lungenmodell eines Kindes

Abb. 37 und Tab. 6 zeigen für das Kinder-Lungenmodell, dass mehr Respimat-Tröpfchen in beiden Lungenregionen (obere und periphere Atemwege) deponieren als Genuair-Partikel.

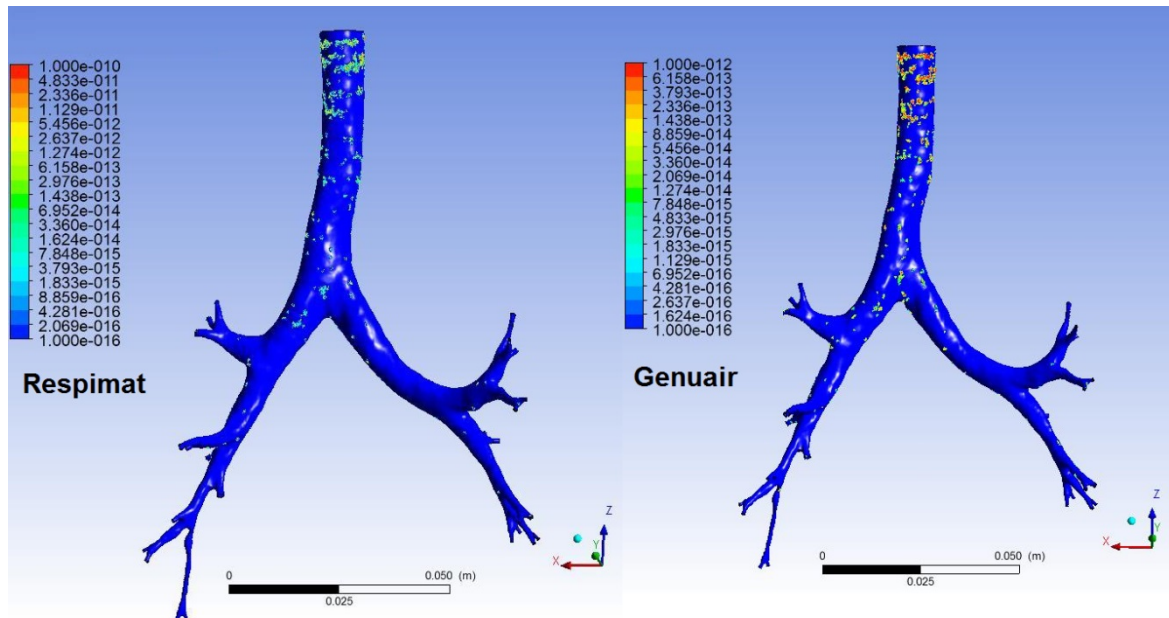


Abbildung 37: Simulierte Deposition von Partikeln aus Respimat (links) und Genuair (rechts) in CT-basiertem Kinderlungenmodell. Die Partikeldeposition ist farblich dargestellt in [kg/sec]

5.3.4. CT-Lungenmodell eines geriatrischen Patienten

Abb. 38 und Tab. 6 zeigen für das geriatrische Lungenmodell, dass mehr Respimat-Tröpfchen in beiden Lungenregionen (obere und periphere Atemwege) deponieren als Genuair-Partikel.

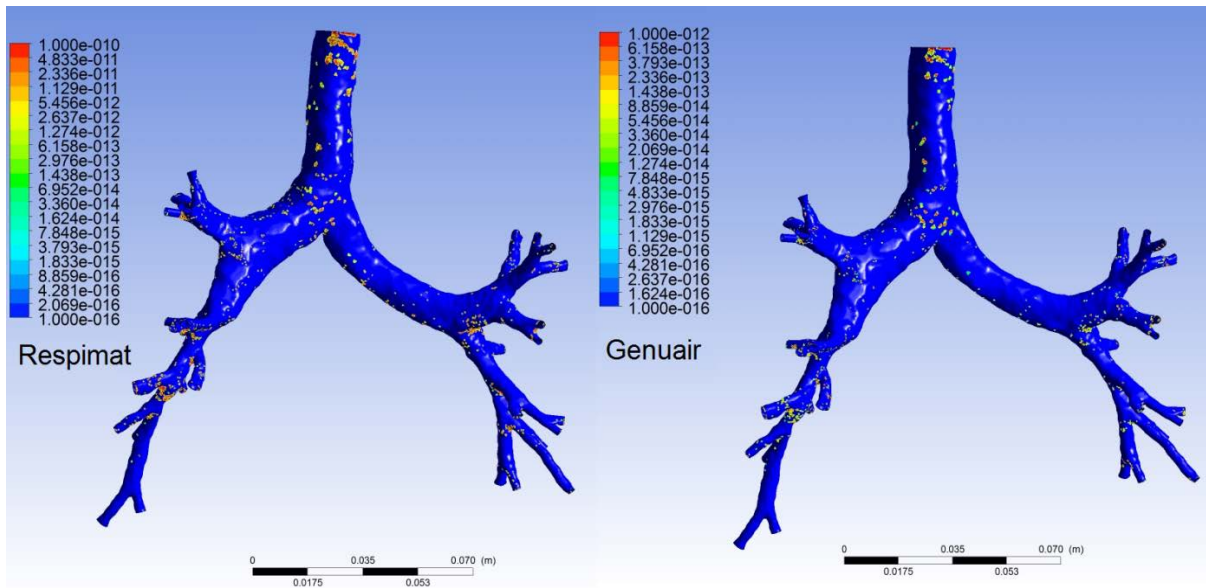


Abbildung 38: simulierte Deposition von Respimat, Breezhaler, Genuair und Ellipta in geriatrischem CT-basiertem Lungenmodell. Partikeldeposition farblich dargestellt in [kg/sec]

5.3.5. Vergleich der *in silico* Modelle

Beim Vergleich aller *in silico* Ergebnisse fällt auf, dass die 3 CT-Lungenmodelle (Kind, Erwachsener, Geriatriker) kaum Unterschiede in der regionalen Wirkstoffverteilung aufwiesen: Beim Kind-Modell verteilten sich die Partikel des Respimat bspw. im Verhältnis 22 : 45 %ND in den oberen und peripheren Atemwegen, beim erwachsenen Modell 23 : 44 % und beim geriatrischen Modell 19 : 48 %.

Tabelle 6: Ergebnisse der Simulationen mit CT-basierten Lungenmodellen im Vergleich zum idealisierten Lungenmodell (hier ist mit Peripherie Generation 8 bis 23 gemeint)

| Inhalator | Wirkstoff | <i>in vitro</i> Lungendosis (%ND) | Kind: CT Modell | | Erwachsen: CT Modell | | Geriatrich: CT Modell | | Erw.: Single-Path-Modell | |
|-----------|------------|-----------------------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|-----------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| | | | obere Atemwege (%ND) | Peripherie (%ND) | obere Atemwege (%ND) | Peripherie (%ND) | obere Atemwege (%ND) | Peripherie (%ND) | obere Atemwege (%ND) | Peripherie (%ND) |
| Respimat | Tiotropium | 67 | 22 | 45 | 23 | 44 | 19 | 48 | 12 | 55 |
| Genuair | Aclidinium | 42 | 10 | 32 | 7 | 35 | 4 | 38 | 4 | 38 |

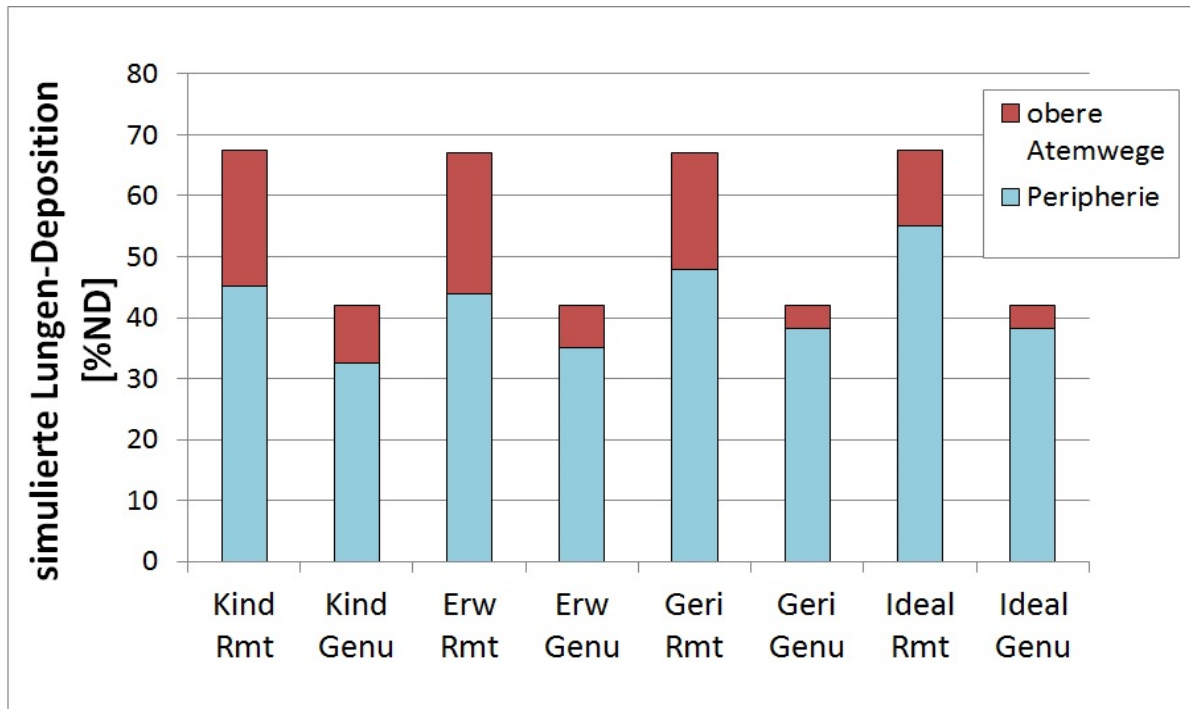


Abbildung 39: Vergleich der Deposition in den Lungenmodellen von Kind, Erwachsenen, Geriatrichem und im idealisierten Lungenmodell für Respimat und Genuair

Beim Depositionsmuster des Genuair-Aerosols ist die leichte Tendenz erkennbar, dass es im Kinder-Lungenmodell zu einer höheren Deposition in den oberen Atemwegen kommt: 10 %ND im Gegensatz zu 7% und 4% für Erwachsene und Geriatriker.

5.4. Handling Studie

5.4.1. Nötige Kräfte zur Bedienung der Inhalatoren

Die ermittelten Kraftwerte schwankten von Inhalator zu Inhalator stark. Die benötigten Maximalwerte zur Inhalatorbedienung reichten von 0,7 N bis 39 N, wie aus Tab. 7 hervorgeht.

Tabelle 7: Kräfte [N] und Drehmomente [Nm], die zur erfolgreichen Bedienung der Inhalatoren mindestens nötig sind

| | Mittelwert [N] | SD | Min | Max |
|--------------------|-------------------|------|------|------|
| Aerolizer | 31,3 | 1,0 | 30,0 | 32,0 |
| Genuair | 9,6 | 1,2 | 8,4 | 11,5 |
| Breezhaler | 18,7 | 0,2 | 18,5 | 18,8 |
| Handihaler | 18,7 | 1,5 | 17,2 | 20,2 |
| pMDI | 37,5 | 1,2 | 36,0 | 39,0 |
| RMT-Taste | 12,9 | 0,3 | 12,7 | 13,4 |
| RMT-Zug-Hülle | 0,75 | 0,14 | 0,62 | 0,92 |
| Diskus | 0,64 | 0,07 | 0,56 | 0,68 |
| Ellipta | 10,4 | 1,3 | 9,4 | 12,2 |
| | [Nm] | | | |
| Turbohaler Dreh | 0,23 | 0,06 | 0,16 | 0,31 |
| RMT Dreh Huelle | 0,29 | 0,02 | 0,26 | 0,32 |

5.4.2. Demographie und Erkrankungen der Probanden

Die rekrutierte Probandengruppe bestand aus 62 Probanden, davon waren 31 weiblich und 31 männlich.

20 Probanden waren zwischen 5 und 17 Jahre alt, 22 Probanden 18 bis 64 Jahre alt und 20 weitere Probanden über 65 Jahre alt. In der Gruppe der erwachsenen Probanden befanden

sich zwei Arthritis-Patienten, in der Gruppe der geriatrischen Probanden vier Arthritis- bzw. Arthrose-Patienten (s. Anhang Tab. 11).

Tabelle 8: Daten der drei Probanden-Gruppen: Anzahl weiblicher und männlicher Probanden, durchschnittliches Alter, Körpergröße, Gewicht, subjektiver Fingertrainingszustand, durchschnittliche Kraft bei der Bedienung aller Test-Inhalatoren

| | Kinder | Erw. | Geriatr. |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Anzahl | 20 | 22 | 20 |
| Anzahl w | 7 | 13 | 11 |
| Anzahl m | 13 | 9 | 9 |
| Alter [J] | 9 | 40 | 77 |
| SD | 3 | 11 | 8 |
| Größe [cm] | 142 | 175 | 170 |
| SD | 15 | 9 | 11 |
| Gewicht [kg] | 36 | 68 | 74 |
| SD | 12 | 20 | 16 |
| Krafteinschätzung (1-5) | 2,9 | 2,2 | 2,9 |
| SD | 1,1 | 1,1 | 1,2 |
| Kraft[N] alle Inh | 30,3 | 47,6 | 36,2 |
| SD | 21,1 | 29,1 | 23,8 |

5.4.3. Fingerkräfte der Probanden

Abb. 40 zeigt mögliche Handhaltungen beim Bedienen verschiedener Inhalatoren. Bei der Ermittlung der benötigten Kräfte zur Inhalatorbedienung ergaben sich sehr unterschiedliche Werte für Kräfte in Newton und Drehmomente in Newtonmeter. Diese sind in Abb. 41 und 42 gezeigt

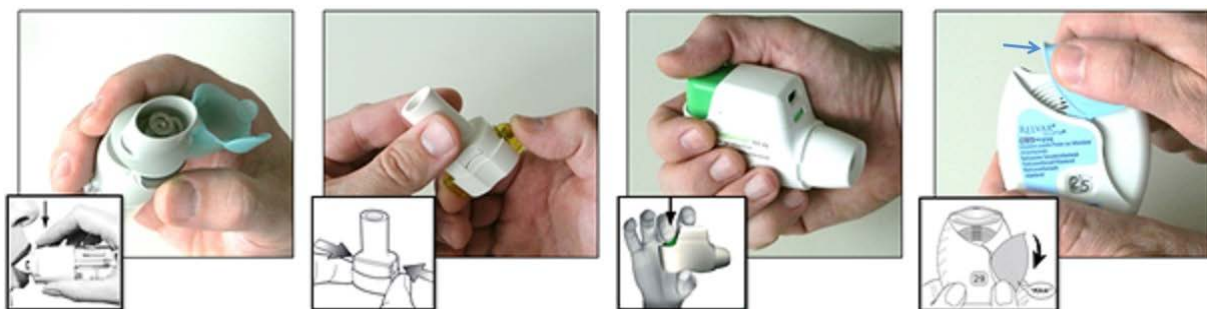


Abbildung 40: Mögliche Handhaltungen beim Bedienen von Respimat, Breezhaler, Genuair und Ellipta (Bilder aus den Packungsbeilagen, Fotos nachgestellt). Die Fotos zeigen beobachtete und nachgestellte Handhaltungen, die der Abbildung in der Packungsbeilage teilweise nicht entsprechen.

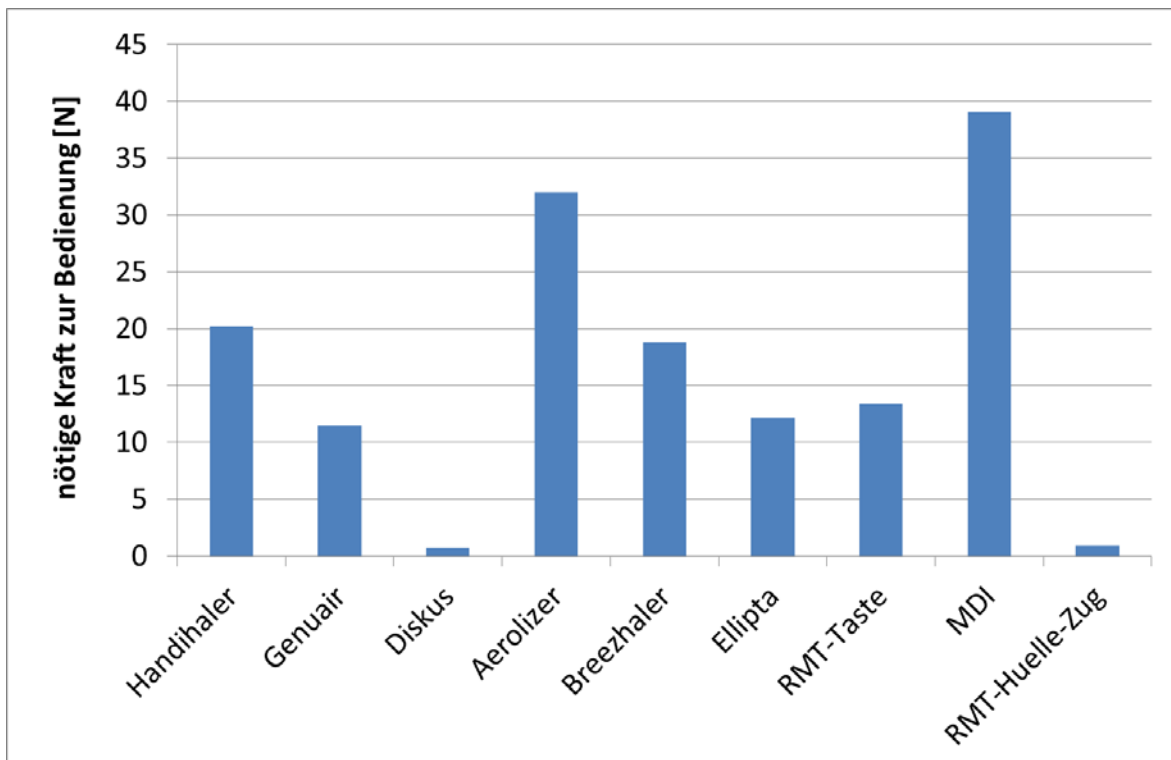


Abbildung 41: Nötige Kräfte zur Bedienung der Inhalatoren, Maximalwerte aus 3 Messungen

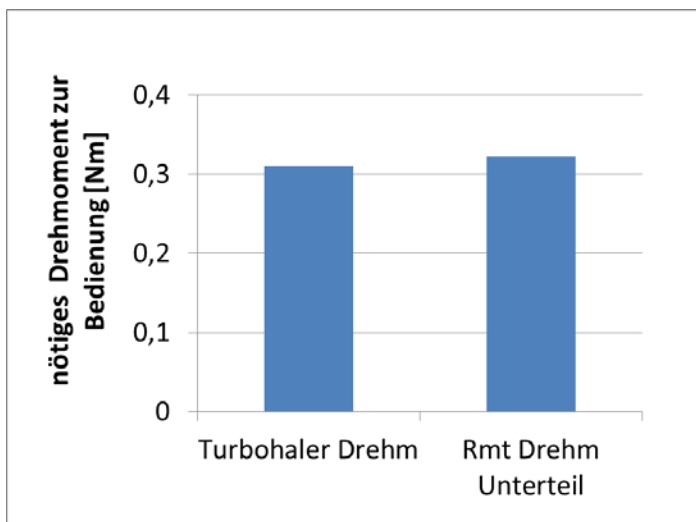


Abbildung 42. Nötiges Drehmoment zur Bedienung von Turbohaler und Respiant (Schritt spannen/drehen)

Diese reichen von 0,7 N für das Drücken der Taste beim Diskus bis zu 32 N für das Durchstechen der Kapsel im Aerolizer und 39 N für das Herunterdrücken der Kartusche im Dosieraerosol.

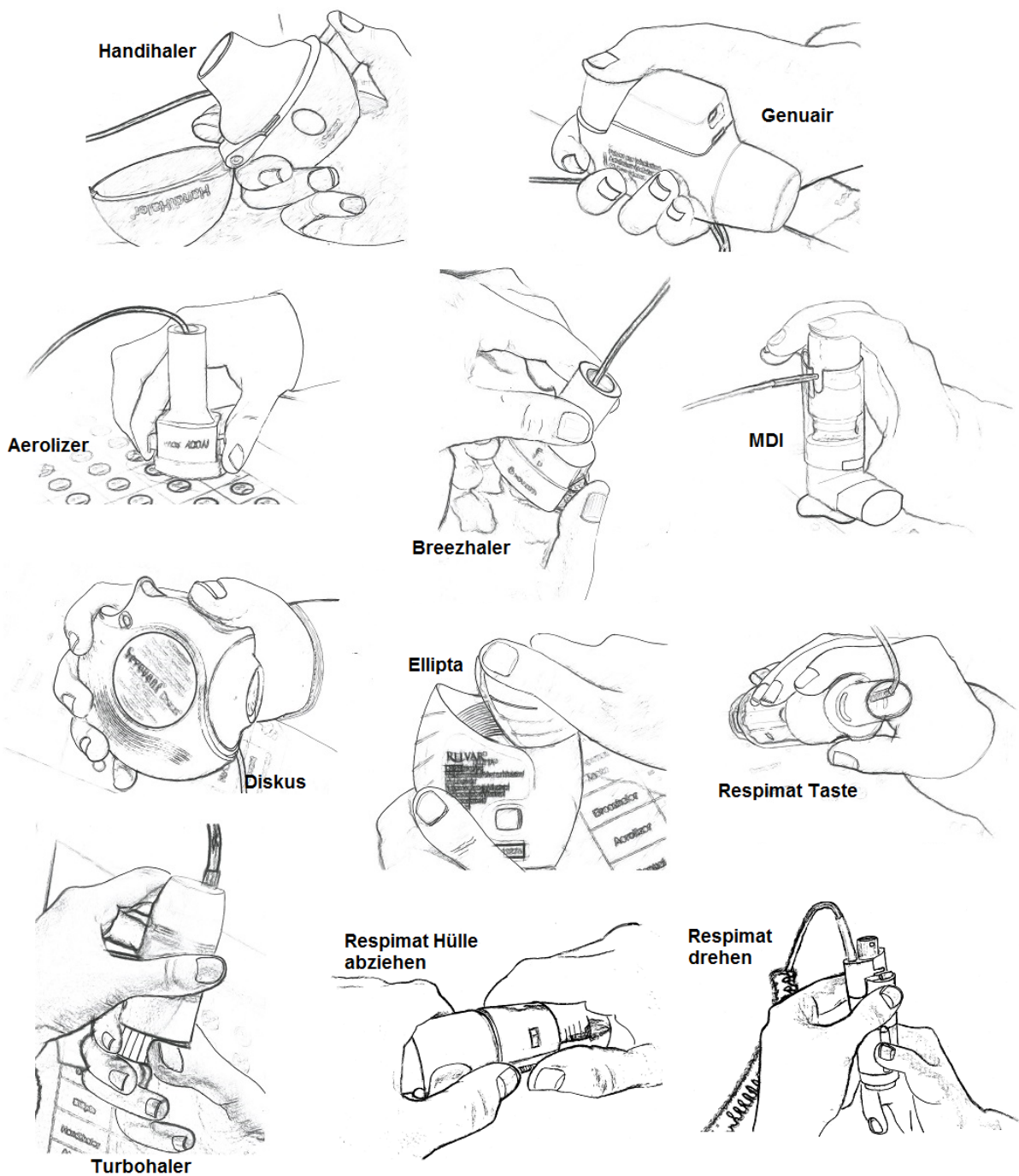


Abbildung 43: Skizzen von beobachteten Hand- und Fingerpositionen der Probanden. Von links oben nach rechts unten: Handihaler, Genuair, Aerolizer, Breezhaler, MDI, Diskus, Ellipta, Respimat (Taste drücken), Turbohaler, Respimat (Hülle abziehen), Respimat (drehen)

Abb. 43 zeigt beispielhaft beobachtete Fingerpositionen der Probanden, die teilweise nicht mit den Empfehlungen in den Bedienungsanleitungen übereinstimmen. Handihaler und

Genuair wurden z.B. häufig mit dem Daumen bedient, was nicht der Packungsbeilage entspricht. Die Abbildungen 44 bis 55 zeigen die einzelnen Kräfte der Probanden pro Inhalator im Vergleich zu den erforderlichen Kräften in Abhängigkeit vom Probandenalter. Bei jedem Inhalator ist folgende Tendenz zu erkennen: Die Kraftwerte der Kinder und die der älteren Probanden sind niedriger als die der erwachsenen Probanden.

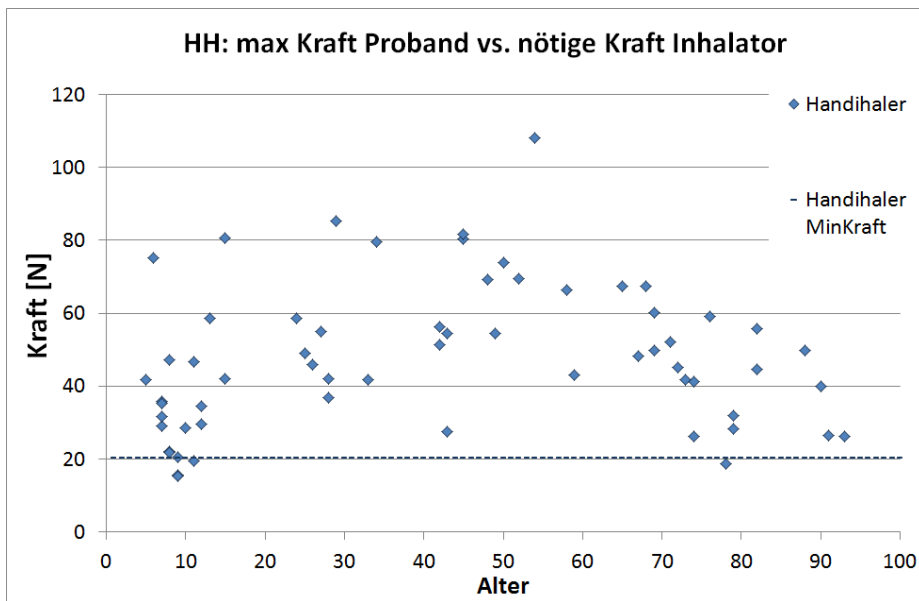


Abbildung 44: Probandenkräfte für Handihaler, im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

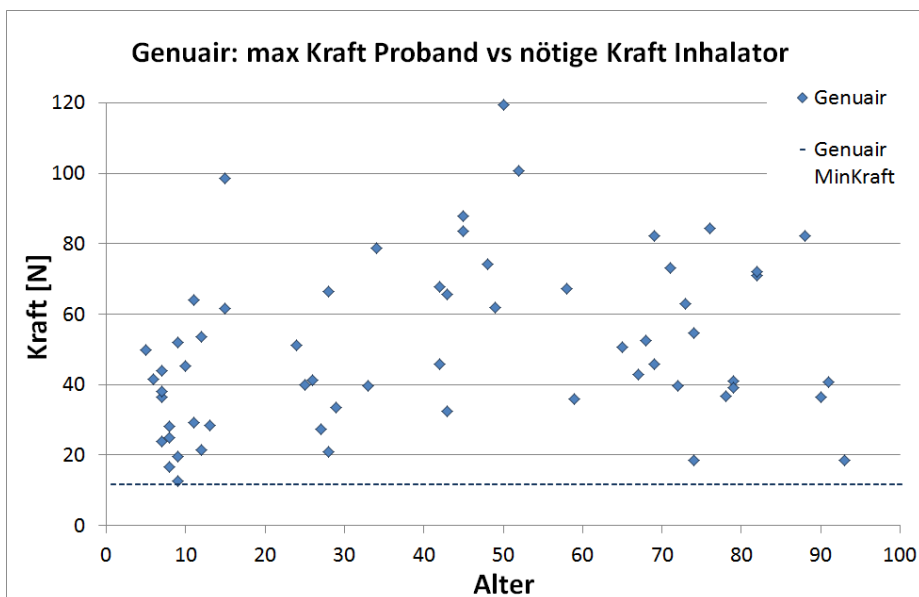


Abbildung 45: Probandenkräfte für Genuair, im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

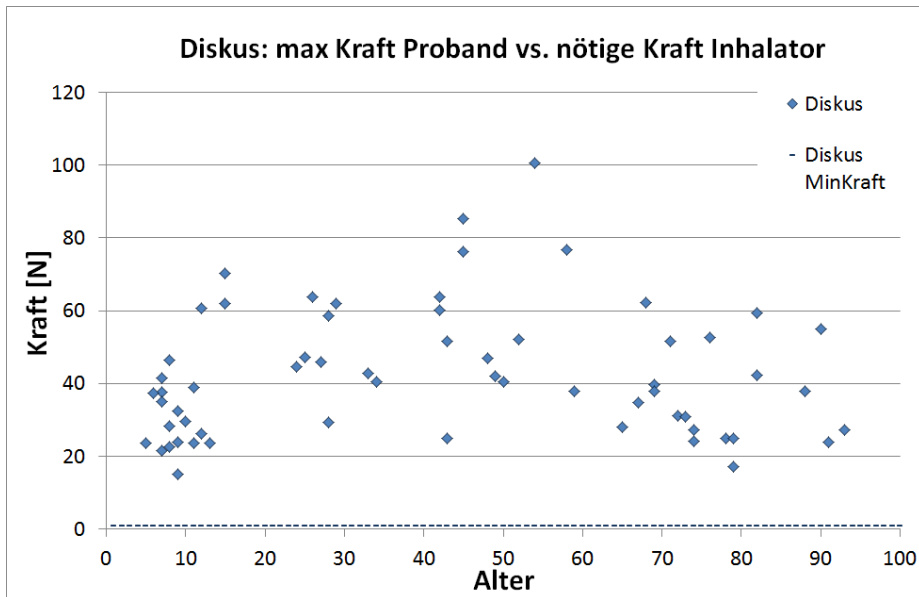


Abbildung 46: Probandenkräfte für Diskus, im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

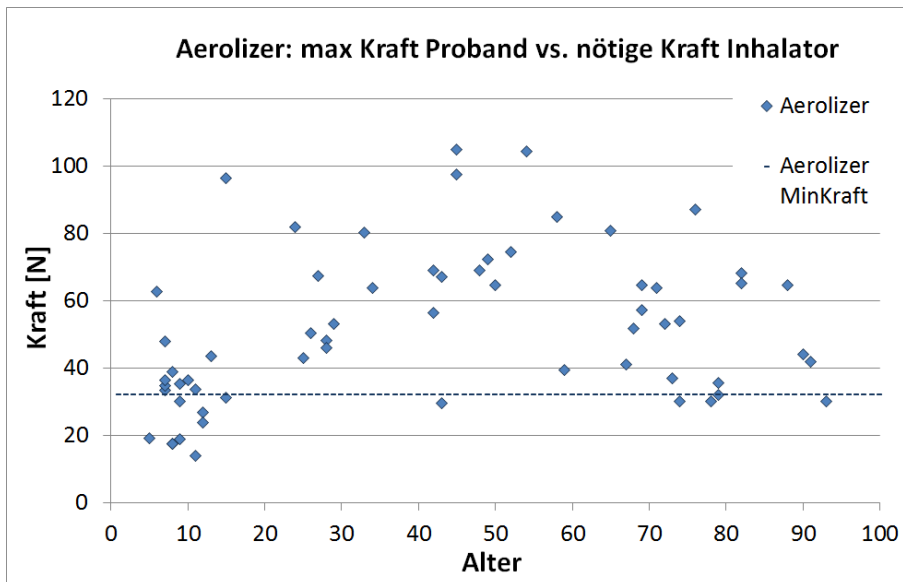


Abbildung 47: Probandenkräfte für Aerolizer, im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

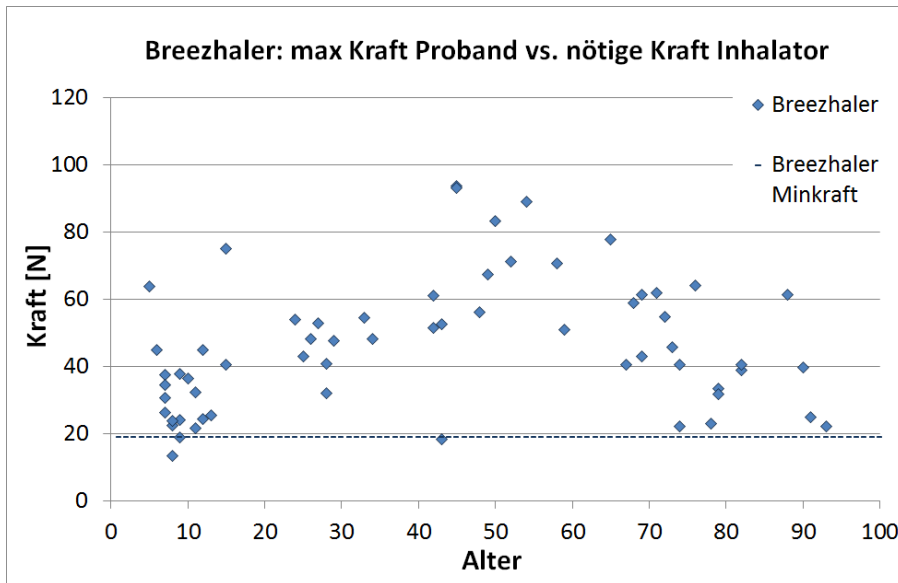


Abbildung 48: Probandenkräfte für Breezhaler, im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

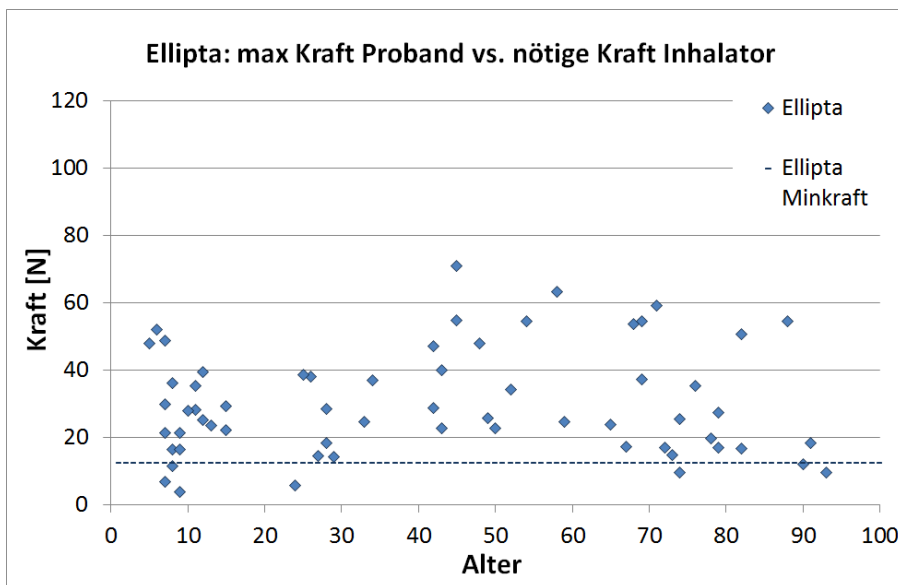


Abbildung 49: Probandenkräfte für Ellipta, im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

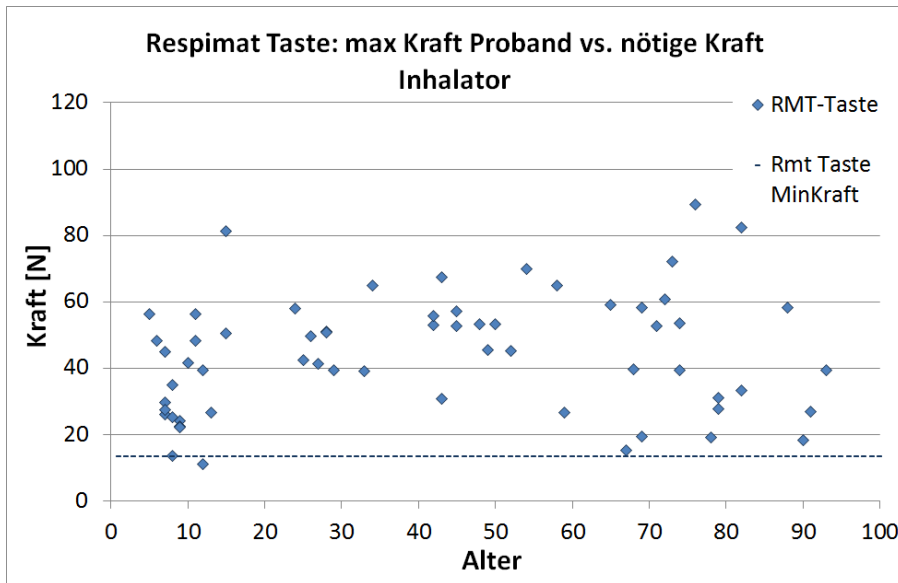


Abbildung 50: Probandenkräfte für Respimat (Auslösetaste), im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

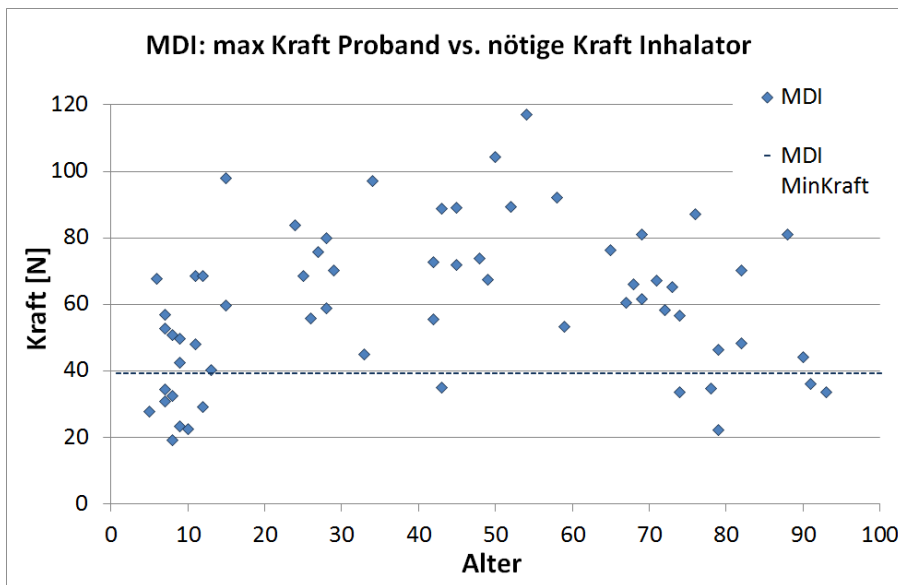


Abbildung 51: Probandenkräfte für MDI, im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

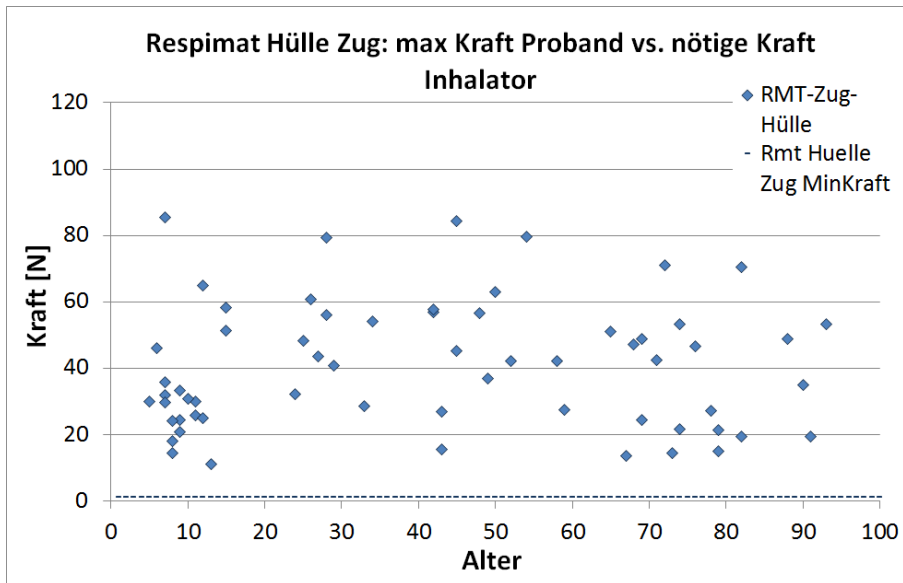


Abbildung 52: Probandenkräfte für das Abziehen der Respimat-Hülle, im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

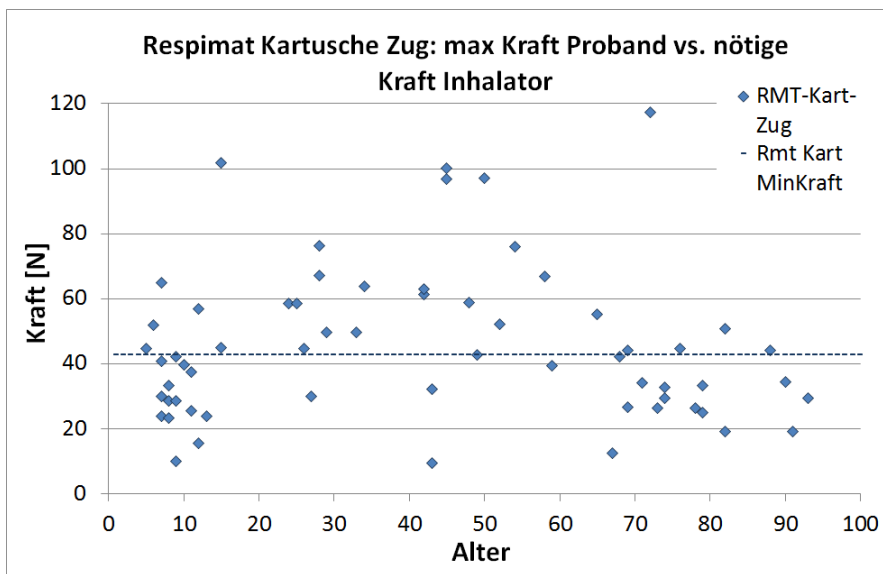


Abbildung 53: Probandenkräfte für das Abziehen der Respimat-Kartusche, im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

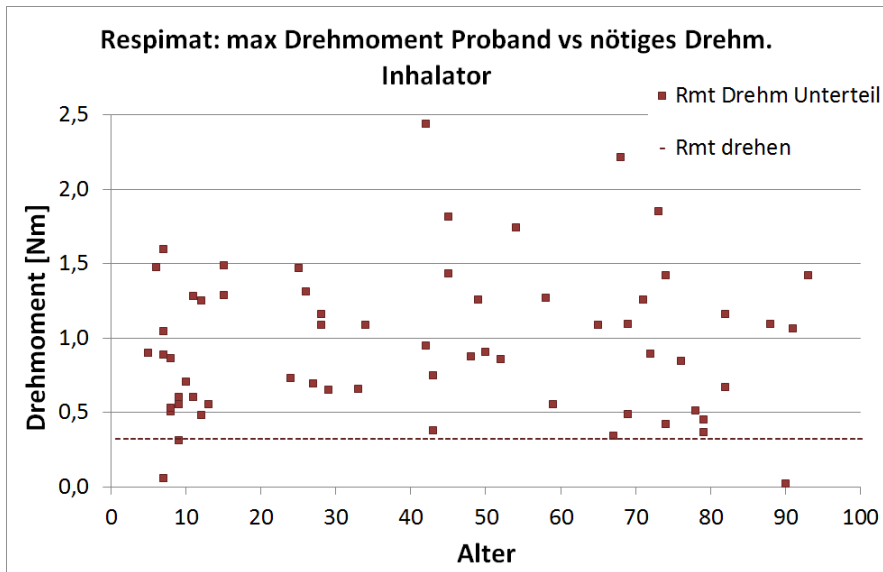


Abbildung 54: Probandenkräfte für das Spannen (Drehen) des Respimat, im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

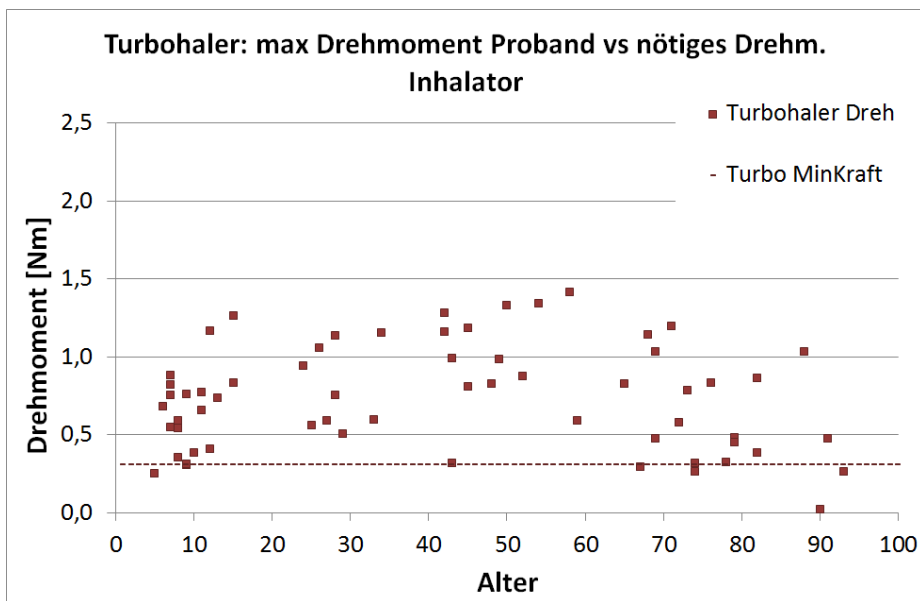


Abbildung 55: Probandenkräfte (Drehmoment) für Turbohaler, im Vergleich zu minimal nötigen Kräften zur Bedienung

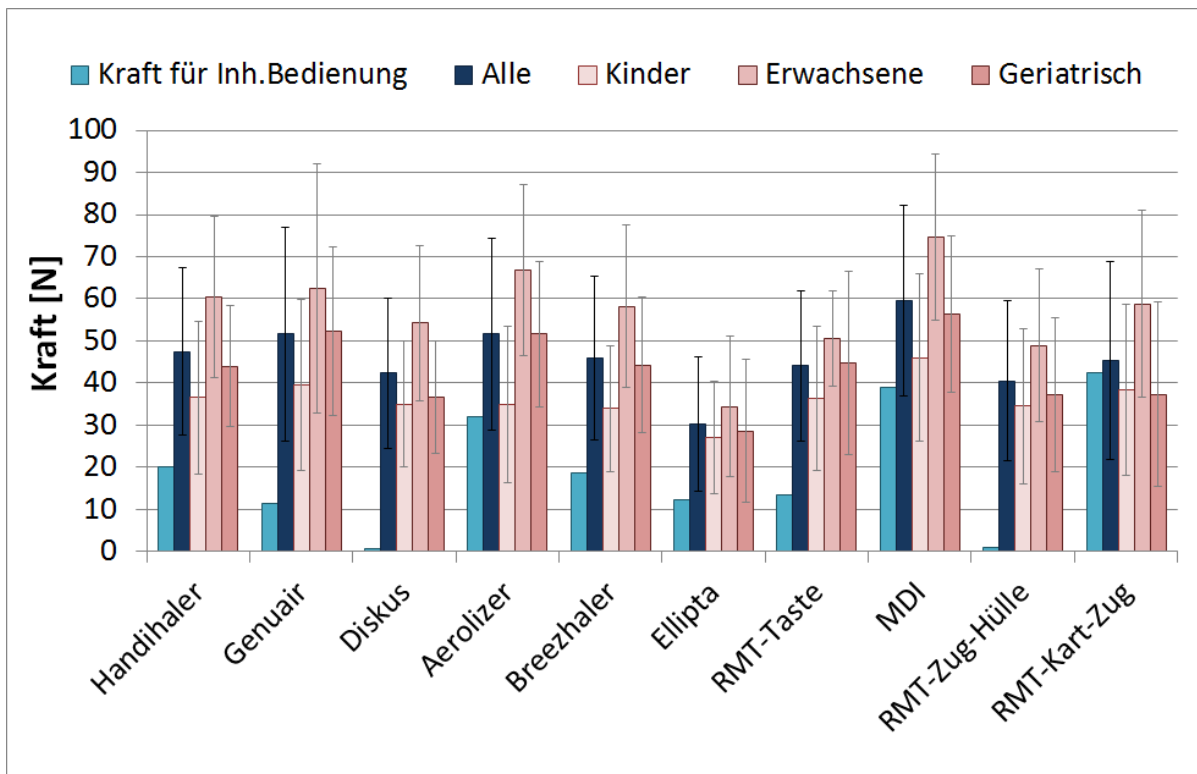


Abbildung 56: nötige Kraft für die Inhalatorbedienung (Maximalwerte: „worst case“, hellblau) und Maximalkraft aller 62 Probanden, als Durchschnittskraft von allen (dunkelblau), von Kindern (hellrosa), Erwachsenen (rosa) und geriatrischen Probanden (dunkelrosa) im Vergleich

Abb. 56 zeigt die nötigen Bedienkräfte im Vergleich zu den Durchschnittskräften aller Probanden bzw. aller Kinder, aller Erwachsener und aller geriatrischer Probanden. Die Durchschnittskräfte der geriatrischen Gruppe liegen dabei näher an denen der Kinder-Gruppe als an der Erwachsenen-Gruppe. Die Unterschiede sind teilweise signifikant. Im t-Test zeigten sich folgende p-Werte: für Handihaler betrug der p-Wert beim Vergleich Kinder vs. Erwachsene 0,000167, was einen signifikanten Unterschied signalisiert. Für den Vergleich Geriatrisch vs. Erwachsene betrug er 0,003187, was wieder einen signifikanten Unterschied bedeutet. Für den Vergleich Geriatrisch vs. Kind wurde jedoch kein signifikanter Unterschied gefunden ($p = 0,156972$).

Nicht bei allen Inhalatoren ergibt sich so ein klares Bild. Beim Genuair war bspw. nur der Vergleich Kind vs Erwachsenen signifikant.

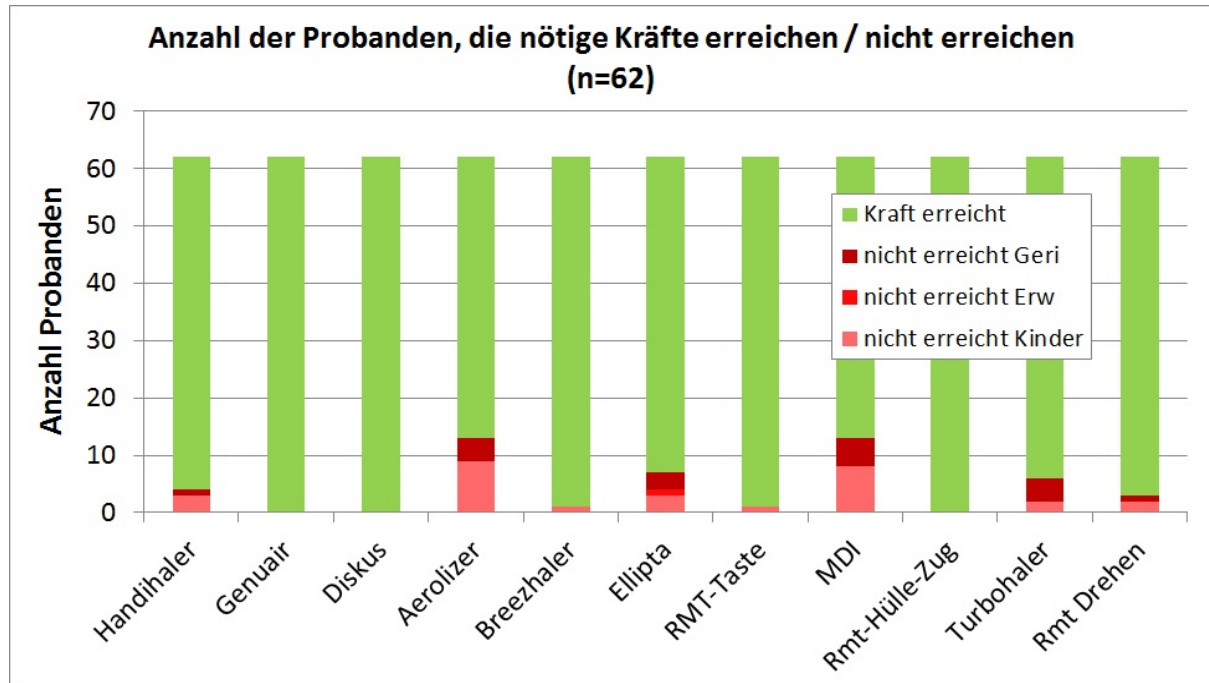


Abbildung 57: Anzahl Probanden, die die ermittelte nötige Kraft für die Inhalatorbedienung nicht erreichen (rot) bzw. die die ermittelte nötige Kraft für die Inhalatorbedienung erreichen (grün)

Wenn man nur die Anzahl an Probanden betrachtet, die in diesem Studiendesign die erforderlichen Kräfte zur Inhalatorbedienung nicht aufbringen konnten, so zeigt sich, dass für Aerolizer und MDI (jeweils 13 von 62) hier die meisten Probanden eine zu niedrige Fingerkraft aufweisen. Hierbei handelte es sich überwiegend um Kinder oder geriatrische Probanden.

Bei der näheren Betrachtung der Einzelwerte einer Probandin mit Arthritis (s. Abb. 58 und 59), fiel auf, dass hier vor allem bei Aerolizer, Breezhaler, MDI und Turbohaler die erforderlichen Kräfte kaum oder gar nicht aufgebracht werden konnten.

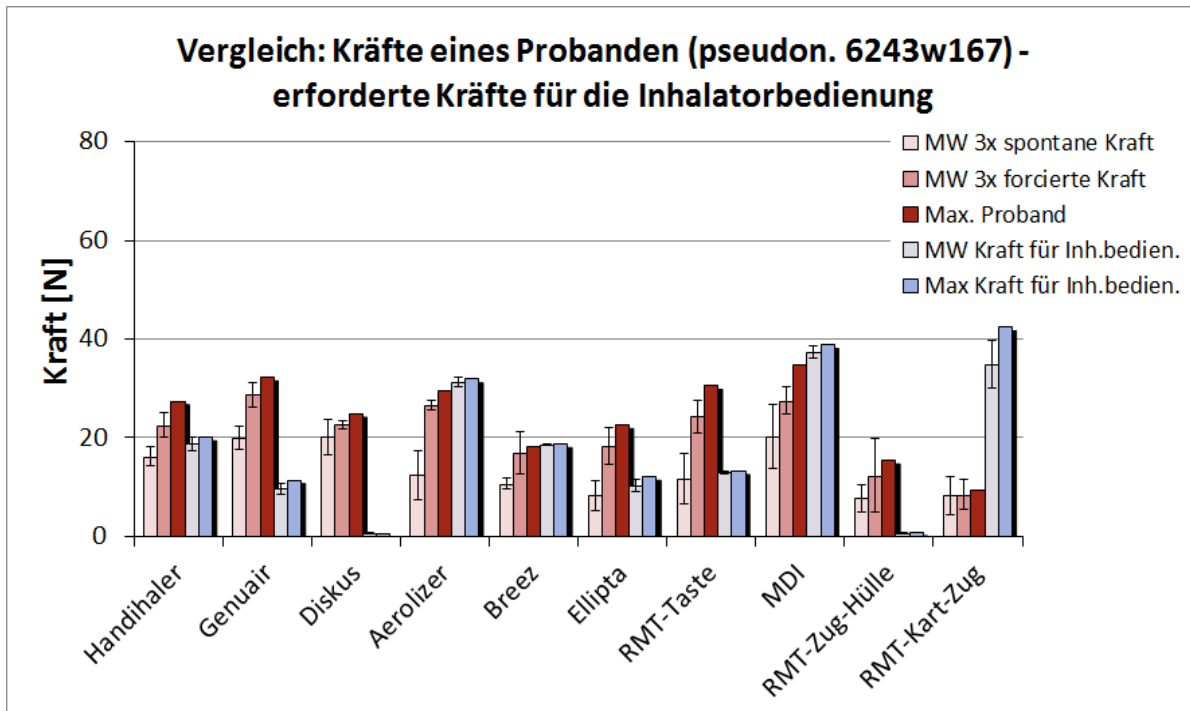


Abbildung 58: Erreichte Kräfte einer weiblichen Probandin mit Arthritis, 43 Jahre alt (rot) im Vergleich zu den ermittelten nötigen Kräften zur Inhalatorbedienung (blau)

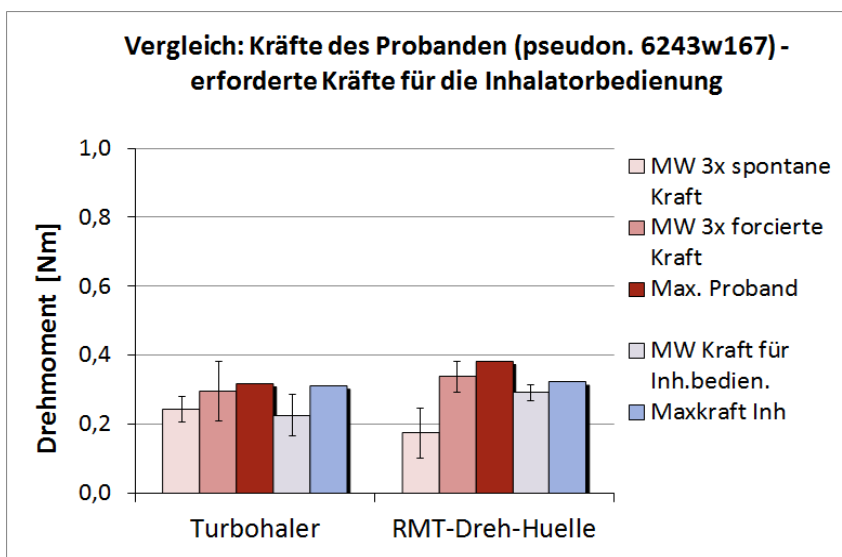


Abbildung 59: Erreichtes Drehmoment einer Probandin mit Arthritis (rot) im Vergleich zu den ermittelten nötigen Drehmomenten zur Inhalatorbedienung (blau)

5.4.4. Probanden-Zufriedenheit

Die subjektive Zufriedenheit der Probanden (auf einer Skala von 1 bis 5) unterschied sich je nach Inhalator und Probandengruppe. Abb. 60 ist zu entnehmen, dass bei Mittelung der Werte aller 62 Probanden die Werte von Ellipta zu MDI hin aufsteigen.

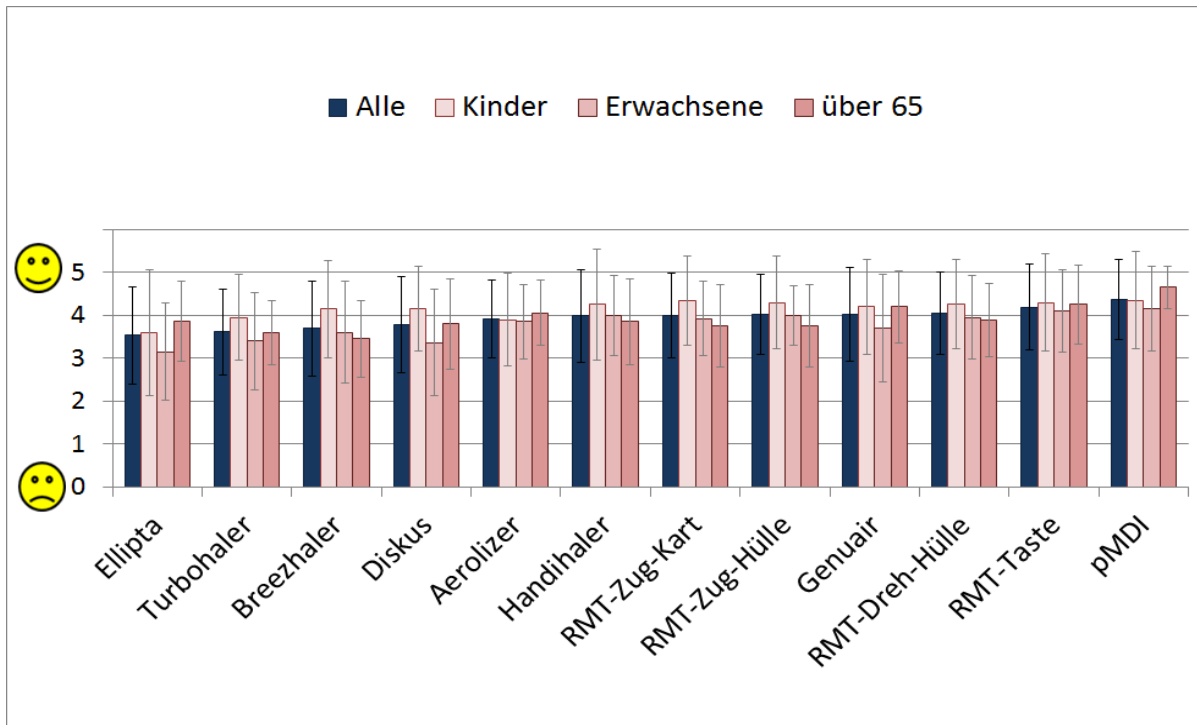


Abbildung 60: Zufriedenheitswerte aller Probanden für alle Inhalatoren, in aufsteigender Reihenfolge

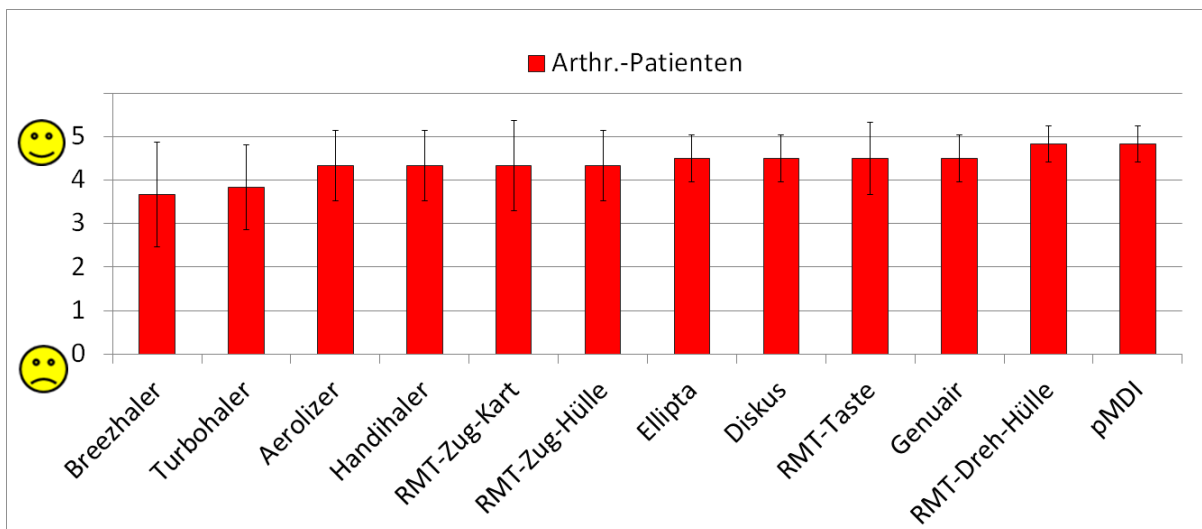


Abbildung 61: Zufriedenheitswerte der 6 Arthritis- und Arthrose-Patienten für alle Inhalatoren, in aufsteigender Reihenfolge

Auffällig ist, dass der Ellipta im Durchschnitt die schlechteste Bewertung bekam und das Dosieraerosol die beste Bewertung. Der Unterschied zwischen diesen beiden Inhalatoren ist signifikant ($p = 0,0000162$). Auch wenn man die subjektive Bewertung der beiden Inhalatoren mit Drehmomentsensor, Turbohaler und Respimat (Bedienschritt ‚spannen‘), betrachtet, ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,015$), der zeigt, dass der Respimat von den 62 Probanden im Durchschnitt als angenehmer empfunden wurde als der Turbohaler (bezogen auf Tastenform und Ergonomie).

Betrachtet man die Inhalatoren MDI und Respimat (Taste), die sehr nah beieinander liegende Werte haben, ergibt sich hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,305$).

Insgesamt fiel bei der Betrachtung der Werte auf, dass bei Verwendung des Daumens meistens höhere Kraftwerte erzielt wurden als mit dem Zeige- oder Mittelfinger.

Individuelle Anmerkungen der Probanden oder Beobachtungen der Prüfer:

Nahezu alle Probanden waren irritiert darüber, dass sich die Inhalatoren beim Drücken nicht bewegten (bis auf den MDI) und es somit kein Feedback zur Handhabung gab.

Verständnisprobleme wurden am häufigsten beim Diskus beobachtet (4 Probanden), da das Foto in der Gebrauchsanweisung schwer gedeutet werden konnte. Gelegentlich gab es auch bei Ellipta (2 Probanden), MDI (2), Turbohaler (1) oder Respimat Taste (1), Respimat drehen (1), Respimat Hülle abziehen (1), Respimat Kartusche abziehen (1) Schwierigkeiten.

Kinder hatten weniger Verständnisprobleme mit den Bildern als geriatrische Menschen, auch beim Diskus.

Bei runden und kleinen Tastenformen (Breezhaler, Turbohaler, Handihaler, Diskus) kam es zu als unangenehm empfundenem Abrutschen der Finger.

Teilweise wurden die Inhalatoren falschherum gehalten, z.B. der MDI.

Probanden mit Arthritis empfanden solche Handpositionen als besonders schmerzhaft, bei denen die Finger eng zusammengeführt werden, z.B. bei Breezhaler und Turbohaler. Es wird als angenehmer empfunden, wenn Daumen und die anderen vier Finger weiter auseinander liegen.

Kinder bevorzugten generell eher kleine Inhalatoren (z.B. Breezhaler), Erwachsene und geriatrische Probanden eher die größeren.

Beim Diskus wurde die Tastenform oft als unangenehm empfunden, da sie sehr klein ist und leicht einschneidet, was ein wenig schmerzhaft sein kann.

6. Diskussion

In dieser Arbeit wurden die folgenden Hypothesen geprüft:

- Es finden sich unterschiedliche Depositionsmuster in Rachen- und Lungenmodellen bei den Inhalatoren Respimat, Breezhaler, Genuair und Ellipta.
- Es finden sich unterschiedliche Bedienungskräfte bei den Inhalatoren Respimat, Breezhaler, Genuair, Ellipta, Diskus, Turbohaler, Handihaler, Aerolizer, Dosieraerosol.
- Es finden sich unterschiedliche Fingerkräfte bei Probanden unterschiedlicher Altersgruppen.

Hierzu wurde eine Kombination aus *in vitro*-Rachenmodell und darauffolgender CFD-Berechnung der Lungendeposition kreiert. Weiterhin wurde eine Handling-Studie zur Fingerkraftmessung von Probanden durchgeführt.

6.1. *In vitro* Methoden

Zur Überprüfung der Richtigkeit der NGI-Methode mit Rachenmodell wurde mit der Arzneibuchmethode (Sip statt Rachenmodell) und im Falle des Respimat zusätzlich mit der Sympatec Laserbeugung verglichen. Es zeigten sich vergleichbare Wirkstoffmengen im Rachenmodell wie in Sip und Präseparator zusammengenommen. Die MMADs bei beiden NGI-Methoden waren ebenfalls ähnlich (s. Abb. 29 und 31). Im Falle des Respimat zeigte auch die Partikelgrößenmessung mit dem Sympatec Laserbeugungsgerät keine starken Abweichungen zum NGI-Ergebnis (Abb. 33). Dies unterstützt die Tauglichkeit der NGI-Rachenmodell-Methode.

Die *in vitro* Ergebnisse zeigten, dass die drei getesteten Trockenpulverinhalatoren eine geringere mDTL (in %ND) aufwiesen als der Respimat. Weiterhin konnte beobachtet werden,

dass die mDTL reduziert war, wenn das Atemprofil der moderaten COPD verwendet wurde. Im Durchschnitt inhaliert der Patient mit moderater COPD kräftiger als der Patient mit sehr schwerer COPD, sodass die Flussgeschwindigkeit höher ist. Auf Grund dieser erhöhten Geschwindigkeit konnten die Aerosol-Partikel schwerer dem Luftfluss durch den Rachenraum folgen und impaktierten daher in größerem Ausmaß in der Mund-Rachen-Region. Die Deposition wurde *in vitro* sowohl analytisch als auch visuell gezeigt (s. Abb.30 und Tab.4).

Die mDTL Werte der getesteten Aerosole zeigten signifikante Unterschiede ($0,0004 < p < 0,033$) für alle Inhalatorkombinationen bis auf Eklira Genuair und Ellipta Fluticason, die untereinander sehr ähnliche mDTLs zeigten (für beide Atemprofile). Seebri Breezhaler und Ellipta Vilanterol zeigten sehr ähnliche mDTLs nur für das Atemprofil der sehr schweren COPD ($p=0.066$).

Die Flussraten der verwendeten Atemprofile lagen alle in einem recht optimalen Bereich für die getesteten DPIs. Sie waren alle höher als 30 L/min, was das erforderliche Minimum darstellt für die Bedienbarkeit der meisten DPIs [78]. Breezhaler benötigt eine minimale Flussrate von 30 L/min, während die optimale Flussrate bei 60 L/min liegt [79]. Genuair zeigt eine optimale FPF bei mehr als 45 L/min [80].

Der aktive Inhalator Respimat kann auch bei niedrigeren Flussraten verwendet werden, da die Generierung des Aerosols unabhängig ist von der Flussrate und die Deposition nicht signifikant schwankte ($p=0.0991$, CI 95%) zwischen den beiden hier untersuchten Atemprofilen. Der hohe Prozentsatz an simulierter Wirkstoffdeposition in der Lunge und die Wirkpotenz von Tiotropium im Spiriva® Respimat® erlauben eine sehr niedrige Tagesdosis (5µg), verglichen mit 644 µg pro Tag für Acclidinium, 44 µg für Glycopyrronium und 92/22µg für Fluticason/Vilanterol (s. Tab. 2).

Die ideale Partikelgrößenverteilung für inhalierte pharmazeutische Aerosole wird immer noch diskutiert – die Deposition in den Atemwegen hängt nicht nur von der Partikelgröße ab, sondern auch von der Atemflussgeschwindigkeit und der Atemwegsgeometrie, welche bei Patienten beide stark schwanken können [25]. Nichtsdestotrotz muss der aerodynamische Durchmesser klein genug sein, damit die Tröpfchen oder Partikel den respiratorischen Trakt erreichen zu können. Um die Zusammenhänge zwischen Atemprofil und Partikelgrößenverteilung von verschiedenen Inhalator-Aerosolen in einem idealisierten Lungenmodell zu untersuchen, wurden realistische Kombinationen dieser Faktoren ausgewählt für die Simulation.

Weda et al zeigten auf, dass eine hohe FPF und viele kleine Partikel im Falle von Salbutamol Nebenwirkungen verursachen können. Partikelgrößen um $1,7 \mu\text{m}$ führten zu mehr Nebenwirkungen, wie beispielsweise ein erhöhter Herzschlag und erniedrigter K^+ -Serumspiegel, wobei gleichzeitig kaum ein Unterschied im therapeutischen Effekt auf die FEV1 gefunden werden konnte im Vergleich zu größeren Partikeln [81].

Howarth et al zeigten [82], dass sich eine Partikelgröße von $2,8 \mu\text{m}$ für Ipratropium und Salbutamol positiver auswirkte auf FEV1 und die Reduktion von Nebenwirkungen als die Partikelgrößen $1,5 \mu\text{m}$ und $5 \mu\text{m}$.

Die MMAD-Werte bei Austritt aus dem Mund-Rachenmodell wurden in Tab. 4 dargestellt. Respimat zeigte hierbei die größten Aerosol-Partikel nach Passage durch das Rachenmodell: MMAD = $3,7 \mu\text{m}$. das bedeutet, dass bei dieser Art von Formulierung, Device und Atemmanöver anscheinend mehr größere Partikel den Rachenraum passieren können als bei den untersuchten DPIs.

Für die DPI wurden MMAD Werte zwischen $1,8 \mu\text{m}$ (Vilanterol) und $3,2 \mu\text{m}$ (Fluticason) ermittelt, während Glycopyrronium ($2,5 \mu\text{m}$) und Aclidinium ($2,4 \mu\text{m}$) im mittleren Bereich

lagen. Aufgrund der Tatsache, dass für DPIs höhere Flussraten nötig sind, um die Partikel zu deagglomerieren, ist die Generierung von Partikeln mit kleineren Durchmessern wichtig für die Passage durch den Mund-Rachenraum. Sobald die Glottis passiert wurde, folgen diese kleinen Partikel dem Luftstrom in Richtung Lungenperipherie, und deponieren in den höheren Generationen, vorausgesetzt das Inhalationsmanöver wurde korrekt ausgeführt.

Fehlerbetrachtung:

Eine mögliche Quelle für fehlerhafte *in vitro* Ergebnisse liegt in der Verwendung von Acetonitril im Lösungsmittel für Acridiniumbromid. Dieses könnte während der Probenaufbereitung und während der Standzeit in den HPLC-Vials teilweise verdunstet sein, so dass fälschlicherweise etwas zu hohe Konzentrationen für Acridiniumbromid gefunden wurden.

6.2. *In silico* Methoden

Beim Vergleich des in dieser Arbeit entwickelten Single-Path-Lungenmodells mit Finlay's Daten [25], zeigen sich ähnliche Volumina für die Generationen 0-15 (Abb. 19). In den Generationen 15 bis 23 jedoch haben die Atemwege in diesem Lungenmodell ein niedrigeres Volumen verglichen mit Finlay's Werten. Ab Generation 15 kommt in der physiologischen Lunge das Volumen der Alveolen zum Volumen der röhrenförmigen Atemwege hinzu. Im Single-Path-Modell wurden die Alveolen und Alveolarsäcke nur durch Randbedingungen simuliert, die einen passenden Luftauslass definierten an jeder individuellen Generation. Dies machte die geometrische Abbildung des Alveolarvolumens unnötig. Eine Alternative zu

diesem Vorgehen könnte z.B. das im COPHIT-Projekt realisierte Windkessel-Modell sein [40;41;83].

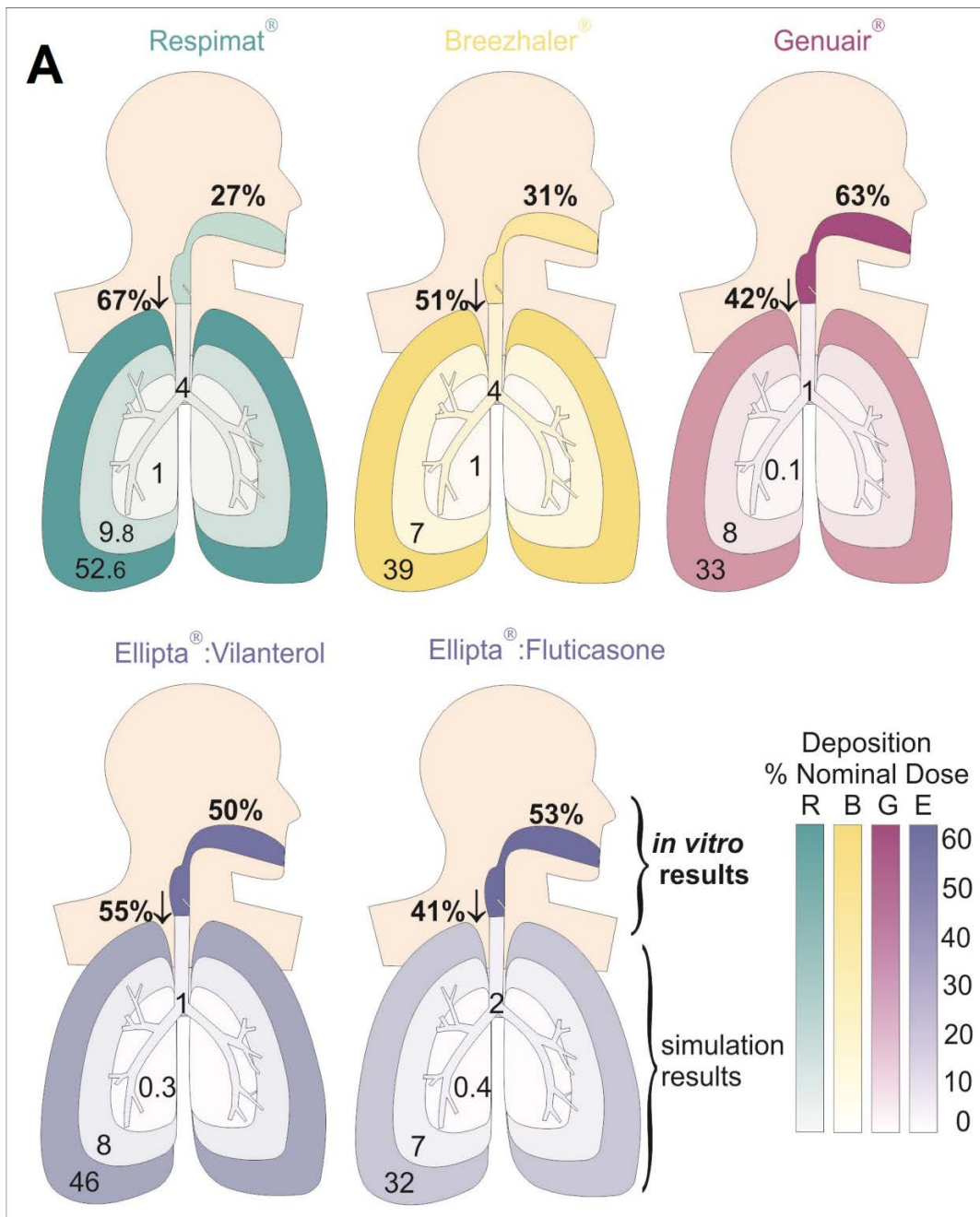
Zwei Strömungsmodelle wurden in dieser Arbeit verglichen, ein Modell mit laminarer Luftströmung und konstantem Partikel-Einlassprofil und ein LRN $k-\omega$ -SST Turbulenzmodell mit turbulentem Einstrom der Partikel in die Trachea, da gezeigt worden war, dass diese *in silico* Methoden am besten mit experimentellen Ergebnisse von Oldham et al [84] übereinstimmten. Ein kleiner Unterschied war begründet durch ein anderes Einlassprofil verglichen mit der Studie von Longest et al [38]. Symmetrische Ausströmungsbedingungen an den beiden Enden aller Abzweigungen wurden angewendet wie bereits von Tian et al [24]. Die einströmende Luftmasse wurde gleich verteilt auf die beiden Tochter-Abzweigungen in allen Generationen. Dies stellte lediglich eine Annäherung an die realen Bedingungen in der Lunge dar und ermöglichte das Modellieren eines typischen Pfades einer idealisierten gesunden Lunge. Um den Vergleich zu erleichtern wurde die Turbulenz entweder weggelassen (laminare Rechnung) oder das in Ansys Fluent standardmäßig vorhandene $k-\omega$ -SST Turbulenzmodell verwendet.

Interpretation der CFD Ergebnisse

Es wurde eine CFD Simulation durchgeführt in einem idealisierten Single-Path-Modell der tracheabronchialen Atemwege bis zur 23. Abzweigungsgeneration, um Depositionsmuster von vier Inhalatoren zu vergleichen. Um diese Ergebnisse zu generieren und um zu prüfen, dass die möglichen Fehler, die durch die gewählten Strömungsmodelle eingebracht wurden, relativ klein blieben und das Ergebnis nicht veränderten in dem Sinne, dass höhere und niedrigere Depositionswerte zwischen den vier Inhalatoren wechselten, wurden laminarer und turbulenter Fluss als zwei extreme Grenzfälle verglichen.

Die Ergebnisse der CFD Simulationen zeigten, dass sehr viel alveolare Deposition berechnet wurde für alle vier Inhalator-Aerosole, vor allem in den Alveolargängen, jedoch weniger in den Alveolarsäcken. Es ist wahrscheinlich, dass die alveolare Deposition in den Generationen >20 überschätzt wurde in der Simulation, vor allem in der laminaren Strömungssimulation, da vor allem in den oberen Atemwegen ein eher turbulenter Luftfluss und eine rauhere Wandoberfläche realistischer wären.

Der Vorteil des hier verwendeten Modells ist der Vergleich von Aerosolverteilungen in den verschiedenen Lungenregionen von verschiedenen Inhalatoren. In der Literatur war die Depositionseffizienz jeder einzelnen Generation im Vergleich zu den anderen hauptsächlich abhängig vom Durchmesser des Atemwegs [25].



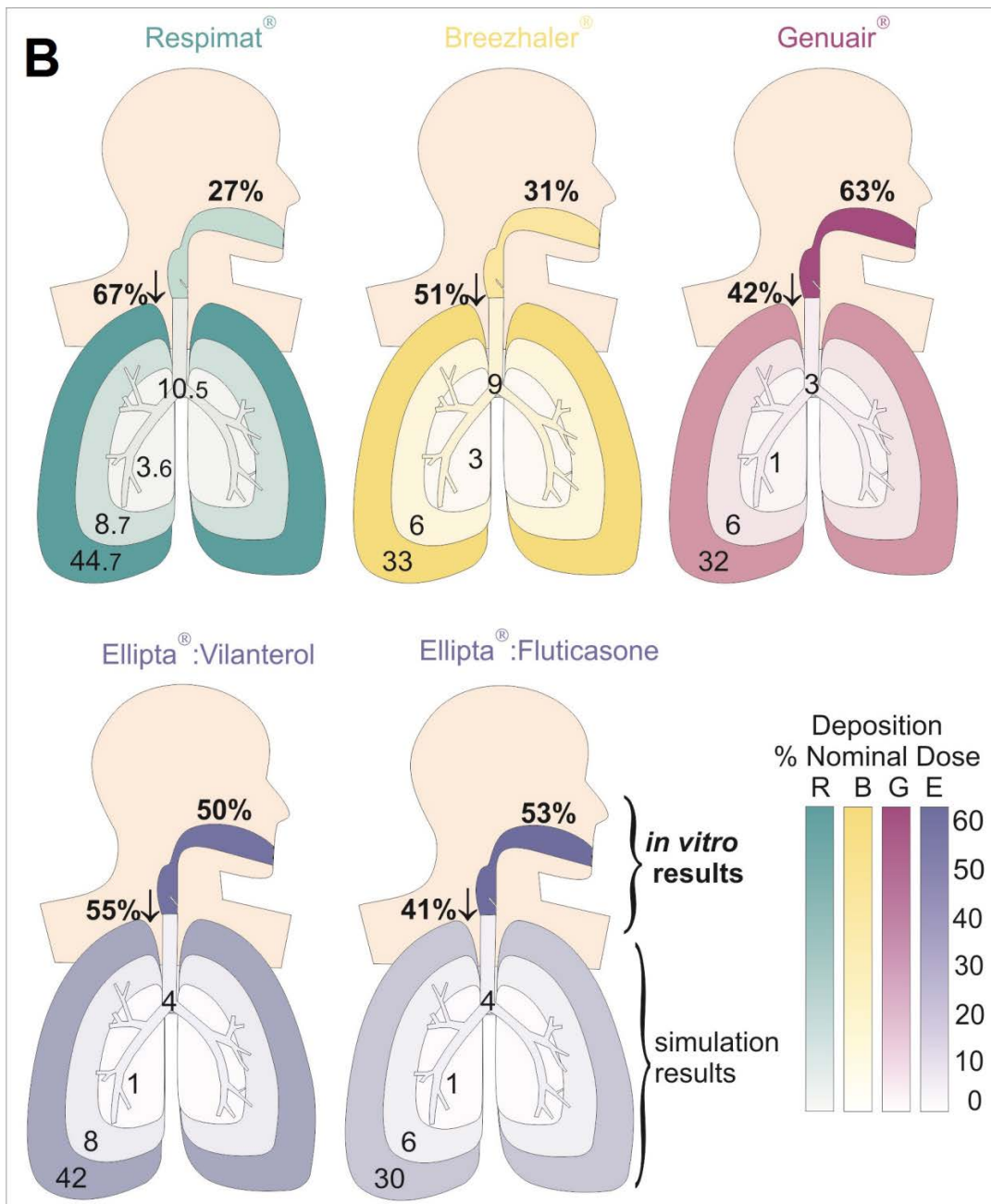


Abbildung 62: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den *in vitro* und *in silico* Studien (Alberta Rachenmodell und idealisiertes Lungenmodell). A) laminarer Fluss. B) turbulenter Fluss. In vitro Daten beziehen sich auf Rachendeposition und Lungendosis (mDTL). Die CFD-Simulationsdaten sind in folgenden Gruppen zusammengefasst: Trachea-G4, G5-G14, G14-20, G21-Alveolen. Fehlende oder zu hohe Prozente %ND an Wirkstoff ergeben sich durch Rückstände im Inhalator oder einer Wiederfindungsrate über oder unter 100% der ND.

CT-basierte Lungenmodelle

Für ein und dasselbe Aerosol zeigten sich nur geringe Depositionsunterschiede zwischen den verschiedenen Lungengeometrien eines Kindes, eines Erwachsenen und eines geriatrischen

Patienten. Die simulierten Respiant-Partikel bspw. verteilten sich beim Kinder-Lungen-Modell im Verhältnis 22 : 45 %ND in den oberen und peripheren Atemwegen, beim erwachsenen Modell sehr ähnlich mit 23 : 44 %ND und beim geriatrischen Modell im Verhältnis 19 : 48 %ND. Der Unterschied der CT-Modelle zum Single-Path-Modell ist ein wenig größer, da hier die Verteilung bei 12 : 55 % liegt (s. Tab.6).

Die erwartete höhere zentrale Deposition im Kinder-Lungenmodell konnte nur in geringer Ausprägung beim Genuair-Aerosol gezeigt werden: 10 %ND Deposition in den oberen Atemwegen im Gegensatz zu 7% und 4% für die erwachsenen und geriatrischen Lungenmodelle.

Hierbei muss beachtet werden, dass die Kinderlunge auf CT-Daten eines bereits 7-jährigen Kindes basierte. Würde man ein Lungenmodell eines wesentlich jüngeren (wenige Monate alten) Kindes erstellen, würden sich durchaus stärkere Unterschiede zeigen [85].

Wie erwartet zeigte das idealisierte Lungenmodell aufgrund seiner glatten und geraden Wände eine niedrigere zentrale Deposition als die CT-basierten Modelle, die wesentlich ungleichmäßigere Wände, teilweise mit Einstülpungen von Knorpelringen, besaßen.

Allerdings war der Vergleich schwierig aufgrund der Tatsache, dass die CT-Modelle nicht an jeder Abzweigung bis zur gleichen Generation reichten: Manche endeten bereits in der 4. Generation, andere in der 7. oder maximal 10. Generation, je nachdem, wann der minimale auflösbare Atemwegsdurchmesser erreicht war. Verglichen wurde mit der Deposition bis zur 7. Abzweigung des idealisierten Single-Path-Modells. Am meisten ähnelten die Single-Path-Werte den Ergebnissen des geriatrischen Lungenmodells. Dies kann dadurch erklärt werden, dass hier die Atemwegsdurchmesser am ähnlichsten zueinander waren: 1,8 cm

Tracheadurchmesser für Single-Path und 1,84 cm für Geriatrisch. Die Tracheadurchmesser für das Kind und den Erwachsenen betragen hingegen 1,06 cm und 1,64cm. Hieran ist

erkennbar, dass es sinnvoll wäre, CT-Lungenmodelle für mehrere Erwachsene, Kinder und geriatrische Patienten zu erstellen, da die hier verwendeten Modelle sicher nicht repräsentativ für diese Gruppen sind, sondern individuelle Einzelmodelle darstellen.

Vergleich des Depositionsmusters mit der Muskarinrezeptordichte

Laut Ikeda et al [17] ist die Dichte der M1-Rezeptoren sehr niedrig in den ersten Atemwegsgenerationen und steigt an bis zur 23. Generation. Die Dichte der M3-Rezeptoren hingegen ist hoch in der 3. Generation und wird immer niedriger bis zur 23. Generation (Tab. 1 und [17]). Die Menge an submukosalen Drüsen, welche u.A. Zielstrukturen der Muskarinantagonisten sind, ist hoch in den großen Atemwegen und wird zu den kleinen Atemwegen hin immer weniger. Glatte Muskeln, die ebenfalls Zielstrukturen darstellen, zeigen ein völlig anderes Verteilungsmuster in der Lunge, da ihre Menge relativ gering ist in den großen Atemwegen, ansteigt bis zu den Bronchiolen und nicht mehr vorhanden ist bei den Alveolarsäcken. Die laut Definition ‚kleinen Atemwege‘ haben einen Durchmesser von unter 2 mm und existieren etwa zwischen Generation 10 und 23. Sie werden leicht verstopft durch extensive Mucussekretion und Wandverdickungen, die aus Entzündungsvorgängen, Reparatur und Remodelling resultieren [86]. Der Simulation zufolge (Abb. 35 und 62) wurden alle Aerosole hauptsächlich in den kleinen Atemwegen deponiert, die Alveolen und Alveolarsäcke haben (15. bis 23. Generation, Anzahl an Alveolen ansteigend mit jeder weiteren Generation). Es wurde sehr wenig Deposition in der 5. bis 14. Generation simuliert für alle vier Aerosole. In diesem physiologischen Lungenabschnitt wären durchaus viele glatte Muskelfasern vorhanden, deren Relaxation von Vorteil sein könnte.

Die Respi-mat- und Breezhaler-Simulation zeigte hohe Deposition in der 3., 4. und in der 18. bis 23. Generation. Dieses Depositionsmuster passt recht gut zur Verteilung der Muskarinrezeptoren in der Lunge, da dort hohe Rezeptordichten vermutet werden. Im Gegensatz zu Respi-mat und Breezhaler auf der einen Seite, zeigten die Genuair und Ellipta Aerosole (Vilanterol und Fluticason) sehr niedrige Partikeldeposition und Depositionseffizienzen in den ersten Generationen (1.-14., s. Abb. 35 und 62). Die errechnete Deposition in den kleinen Atemwegen (Gen. 14 – Alveolen) lag im Bereich 30 bis 50 %ND. Hierbei simulierte das Modell die geringste relative Deposition in der Lungenperipherie für das Fluticason-Aerosol. Das Depositionsmuster in den 23 Generationen des idealisierten Single-Path-Lungenmodells schien visuell zunächst ähnlich zu sein für Respi-mat und Ellipta Vilanterol (Abb. 34 und 35), aber numerische Auswertung ergab, dass Respi-mat relativ betrachtet mehr Partikelmasse (%ND) in die oberen Atemwege eingebracht hat als Ellipta und zugleich auch die höchste relative Deposition in den peripheren Atemwegen aufwies (Abb. 62).

Einschränkungen des CFD Modells

Eine gewisse Anzahl an Einschränkungen dieser Studie und mögliche Bereiche zukünftiger Forschung sollten erwähnt werden:

Es wurden Annahmen gemacht bezüglich der Partikeldichte und der idealisierten Lungengeometrie inklusive der Abzweigungswinkel. Die detaillierte Geometrie der Alveolen wurde vereinfacht durch Anwenden von den Randbedingungen Ausfluss und Senke. Die Deposition in den Generationen 15 bis 23 könnte überschätzt worden sein, weil alle Partikel, die in die Senke flogen als deponiert gezählt wurden. Ausatmung und Atemanhalten wurden nicht miteinbezogen. Weiterhin wurden Brown'sche Bewegung, Sedimentation durch

Gravitation und Partikel-Partikel-Kollisionen vernachlässigt. Die Deposition in der 8. bis 14. Generationen schien unterschätzt worden zu sein, was an der Annahme symmetrischer Abzweigungen gelegen haben könnte.

Weitere numerische Simulationen werden benötigt, z.B. eine Simulation der Lunge zusammen mit einer Mund-Rachengeometrie und mit mehr Abzweigungen, da in der Natur der Luftfluss und die Deposition asymmetrischer erfolgen. Dies kann durchaus den Strömungsfluss und das Depositionsmuster beeinflussen [87]. Eine weitere Simulation mit instationärem Fluss wäre nützlich. Auch der Effekt verschiedener Abzweigungswinkel könnte näher beleuchtet werden. Zur Zeit können Vorhersagen der therapeutischen Effektivität nur auf der Basis von *in vivo* Studien gemacht werden und das Schlussfolgern von der Lungendeposition auf klinische Effekte steckt noch in den Anfängen [88].

6.3. Vergleich der Ergebnisse der *in vitro* und *in silico* Methoden mit der *in vivo* Szintigraphie

Für Breezhaler und Ellipta sind keine Szintigraphie-Daten vorhanden, aber die Daten von Respimat und Genuair bezüglich der Lungendosis passen gut zu den in dieser Arbeit gefundenen *in vitro* Ergebnissen (s. Tab. 4, Abb. 30, 32).

Brand et al [89] konnten für Respimat bei trainierten Patienten eine DTL von 53 %DD (SD 17 %DD) zeigen, wobei 25 %DD (SD 10 %DD) in den zentralen Atemwegen deponiert wurden, 18 %DD (SD 6 %DD) in den mittleren und 10 %DD (SD 3 %DD) in den peripheren kleinen Atemwegen.

Zudem fanden Brand et al [90] 44-63% *in vivo* Lungendeposition (bei Inhalationsflüssen von 60 und 15 L/min) und 34-50% Rachendeposition (bei 15 und 60 L/min).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine mDTL von 59 %ND (SD 5 %ND) (moderate COPD) bzw. 67 %ND (SD 5 %ND) (sehr schwere COPD) für RespiMat ermittelt, was sich sehr gut deckt mit den oben erwähnten *in vivo* Daten.

Abb. 62 stellt für RespiMat dar, dass die laminare Simulation eine Deposition von 4 %ND für Generation 0-4, 1 % für Gen. 5-14, 10% für Gen. 14-20 und 53% für Gen. 21-Alveolarsäcke zeigte.

Die turbulente Simulation zeigte eine Deposition von 11% für Generation 0-4, 4 % für Gen. 5-14, 9% für Gen. 14-20 und 45% für Gen. 21- Alveolarsäcke. Dies entspricht 12 % für Gen 0-7 und 55 % für Gen. 8-23.

Beim CT-Lungenmodell eines Erwachsenen verteilten sich hier 23 %ND in den oberen Atemwegen (ca. Gen. 0-7) und 44 %ND in den peripheren Atemwegen (ca. Gen. 8-23). Das Kinderlungenmodell und das geriatrische Modell zeigten ähnliche Wirkstoffverteilungen, welche sich relativ wenig von den Single-Path-Ergebnissen unterschieden, vor allem im Falle des Genuair.

Die *in silico* Ergebnisse, die die lokale Verteilung beschreiben, sind schwer mit *in vivo* Daten zu vergleichen, da die meisten *in vivo* Szintigraphie-Studien auf 2-D-Bildern basieren, also keine 3-D-Verteilungen darstellen. Auf dieser Art von Bildern ist es nahezu unmöglich die Deposition in den verschiedenen Generationen zu unterscheiden. Die Deposition in den zentralen Atemwegen wird oft überschätzt, da kleine Atemwege, die räumlich vor oder hinter den großen zentralen Atemwegen liegen, fälschlicherweise zu der zentralen Gruppe hinzugezählt werden. Zugleich wird die alveolare Deposition unterschätzt. Das in dieser Arbeit verwendete Single-Path-Modell hingegen unterschätzte die zentrale Deposition, da die Geometrie der Wände insgesamt sehr glatt war und die physiologisch vorhandenen

Knorpelringe nicht berücksichtigte, die die Form der Atemwege verändern und durch erhöhte Turbulenz Partikeldeposition begünstigen könnten.

Für den Respimat Prototyp III fanden Newman et al [91] ein anderes Depositionsmuster als Brand et al: In der zentralen Zone wurden 10 %MD (SD 3 %MD) deponiert, in der mittleren Zone 15 %MD (SD 4 %MD) und in der peripheren Zone 14 %MD (SD 4 %MD). Verglichen wurde mit einem MDI, der nur 5 %MD in jede einzelne dieser 3 Zonen transportierte. Diese Ergebnisse für Respimat passen besser zu den Ergebnissen der hier vorgestellten Simulationsstudie mit Single-Path-Modell. Zu den Werten von Brand et al [89] mit einer zentralen Deposition von 25 %DD in den zentralen Atemwegen und insgesamt 28 %DD in den mittleren und peripheren Atemwegen passen die CT-Modell-Ergebnisse etwas besser. Newman et al [92] fanden für Genuair eine totale Lungendeposition von 30 %MD (SD 7 %MD), was gut mit den hier ermittelten Ergebnissen übereinstimmt. Die Deposition im Oropharynx wurde als 55 %MD (SD 7%MD) ermittelt (was ebenfalls übereinstimmt). Etwa 10 %MD deponierten in der zentralsten Lungenregion und 3 %MD in der periphersten Region (ca. 4 -5% in den vier mittleren Lungenregionen dazwischen). Folglich wurde mehr Wirkstoff in den zentralen Atemwegen deponiert als in den peripheren Atemwegen, während es bei den hier vorgestellten Simulationen genau umgekehrt war. Beispielsweise ergab die turbulente Simulation im Single-Path-Modell eine Deposition von 3, 1, 6 und 32 %ND von zentral nach peripher (s. Abb. 62 B, Genuair).

Wie bereits erwähnt sind die *in silico* Ergebnisse schwer vergleichbar mit szintigraphischen *in vivo* 2-D-Bildern. Der beste Vergleich kann mit 3D-Szintigraphie-Daten erzielt werden, wie sie bspw. Von Fleming et al [93] oder Dolovich et al [46] generiert wurden. Die Ergebnisse dieser Methoden ähneln den simulierten Depositionsmustern dieser Arbeit deutlich stärker als die Ergebnisse von 2D-Szintigraphie-Studien.

Alles in allem konnte in dieser Simulationsstudie gezeigt werden, dass Respimat den höchsten Wirkstoffanteil in die gesamte Lunge transportiert sowie in die unterschiedlichen Lungenregionen im Vergleich zu den anderen Inhalatoren. Er stellte den höchsten Prozentsatz an Wirkstoff in den kleinen Atemwegen zur Verfügung, was wichtig ist bei der Therapie der COPD [86].

In einer Arbeit von Verbanck et al [94] wurde ein *in vitro* Modell vom Rachenraum inklusive der ersten fünf Lungenabzweigungen erstellt. Dieses wurde szintigraphisch untersucht mit 6 µm großen Partikeln und zudem wurden CFD Simulationen zur Partikeldeposition durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Simulationen sehr gut zu den szintigraphischen Depositionsmessungen passten. Außerdem änderte sich das Depositionsmuster in den verschiedenen Lungenregionen kaum in Abhängigkeit vom Atemfluss (30 und 60 L/min wurden verglichen).

Zusammenfassend kann die Aussage getroffen werden, dass es möglich ist, mit *in vitro* und *in silico* Methoden verschiedene Inhalatoren bezogen auf ihre Performance zu vergleichen, wobei der größte Einflussfaktor die Rachendeposition zu sein scheint, die aus verschiedenen Atemflusswiderständen und Bedienungsprinzipien resultiert, welche wiederum das Atemprofil des Patienten beeinflussen. Das tiefere Verständnis der Mechanik pharmazeutischer Aerosole und der Depositionsmuster in der Lunge kann dabei helfen, Möglichkeiten eines sinnvollen Targetings aufzudecken, therapeutische Effekte zu verbessern und Nebenwirkungen zu reduzieren.

Der Vorteil dieser kombinierten *in vitro* und *in silico* Methode ist der Ausschluss von Patientenvariabilität. Dies erleichtert das Untersuchen von Inhalator-Eigenschaften für die technische Optimierung und für den Vergleich. Abgesehen von verschiedenen individuellen Atemprofilen wurden andere krankheitsbedingte Effekte (Bronchokonstriktion, reduzierter

oder sogar blockierter Gasaustausch in Teilen der Lungen, Prozesse, die nach der Deposition auf der Arzneistoffpartikel einwirken, Clearance) nicht miteinbezogen.

Die offensichtlichen Limitierungen von *in vitro* Studien wie der vorliegenden sind die Vereinfachungen des Rachenmodells (es könnte nützlich sein, Daten auf der Basis von mehreren verschiedenen Modellen zu generieren), die Modellierung der Inhalationsflussprofile (die patienteninduzierte Variabilität ist ersichtlich) und die Wahl der CFD Methoden, was alles die finalen Ergebnisse beeinflusst. Für den Zweck des Inhalator-Vergleichs kann dieses Setting jedoch eine hohe Reproduzierbarkeit bereitstellen und deshalb die Detektion von feinen Unterschieden zwischen Inhalatoren ermöglichen.

In silico Methode für Kinderlunge als Ersatz für szintigraphische Untersuchungen

Idealerweise könnte an das hier verwendete Kinderlungenmodell ein Kinderrachenmodell angefügt werden. So könnten die Partikeldeposition in Rachen, oberen und unteren Atemwegen abgeschätzt und bildlich dargestellt werden, ohne dass Szintigraphiestudien erforderlich wären, welche ohnehin gesundheitlich und ethisch bedenklich sind, vor allem bei Kindern.

6.4. Handling Studie

Bei der durchgeführten Probandenstudie sind folgende interessante Ergebnisse aufgefallen:

Es konnten bedeutsame Unterschiede zwischen den Inhalatoren, was die notwendigen Bedienkräfte angeht, erkannt werden. Auch zwischen den Fingerkräften der einzelnen Patientengruppen, also zwischen Kindern, Erwachsenen und älteren Probanden, zeigten sich erhebliche Unterschiede. Zusätzlich zeichnen sich bei Arthritis-Patienten andere Präferenzen

und Schwierigkeiten ab als bei den anderen Probanden. Auch andere Erkrankungen zeigten einen negativen Effekt auf die Fingerkraft, bspw. Diabetes Typ 1, Entwicklungsverzögerungen bei Kindern, Herzinsuffizienz, etc.

Bei Kindern, älteren Menschen und Patienten mit einer Erkrankung, die die Fingerkraft einschränken kann, könnte die Inhalatorauswahl durchaus kritisch sein, da der Therapieerfolg an der zu hohen nötigen Kraft zur Bedienung scheitern könnte. Auch bei einem Präparatwechsel sollte immer überprüft werden, ob das neue Gerät für den Patienten leicht genug zu bedienen ist.

Ältere Menschen zeigten erwartungsgemäß größere Verständnisprobleme bei der Bedienung als Erwachsene und Kinder und brauchten häufiger wiederholte Erklärungen für die Anwendung. Die Verständnisprobleme waren von Inhalator zu Inhalator unterschiedlich, was hauptsächlich von den Bildern in den Bedienungsanleitungen abhing. War auf diesen deutlich erkennbar, wo genau gedrückt, gedreht oder gezogen werden sollte, wurde die Anwendung einfacher. Auch die Fingerkraft scheint im Alter deutlich erniedrigt zu sein.

Patienten mit Arthritis stellen einen Sonderfall dar, da hier direkt die Fingergelenke durch die Erkrankung betroffen sind: In diesem Fall sind vor allem Handpositionen, bei denen der Daumen und die gegenüberliegenden Finger eng zusammengebracht werden müssen, schmerzhaft. Dies wäre bspw. bei der Anwendung des Breezhaler oder Turbohaler der Fall, bei denen sich dies in einer niedrigeren Zufriedenheitsbewertung bei den Arthritis-Patienten in der Studie äußerte. Angenehmer ist es für diese Patientengruppe, wenn die ganze Hand eine Bewegung durchführt und nicht nur die Finger bzw. wenn der Daumen und die gegenüberliegenden Finger relativ weit voneinander entfernt bleiben, bspw. bei der Anwendung eines MDI. Insgesamt fiel auf, dass die Kraftwerte von Arthritis- und

Arthrosepatienten im Durchschnitt denen der Kinder-Gruppe näher kamen als denen der Erwachsenen-Gruppe, also deutlich niedriger lagen als bei gesunden Erwachsenen.

In einer Studie von Dal Negro et al [95] wurden die Akzeptanz und die Trainingskosten von Respimat, Genuair und Breezhaler verglichen. Hierbei wurden Genuair und Respimat von den Probanden als am einfachsten zu bedienen empfunden, da für Breezhaler die meisten Versuche unternommen werden mussten bis zur korrekten Anwendung. Die Trainingskosten für Breezhaler wurden zudem als drei bis vier Mal höher ermittelt als die für Respimat und Genuair. Diese Studie belegt demnach so wie die Studie in der vorliegenden Arbeit, dass große Unterschiede bestehen in der Akzeptanz durch den Patienten und im Handling dieser drei Inhalatoren. Die Bewertungen der subjektiven Zufriedenheit mit der Inhalator- und Tastenform lagen für Respimat und Genuair bei ca. 4 Punkten und für Breezhaler bei ca. 3,5 Punkten, so dass sich ein ähnlicher Trend zeigt.

Fehlerbetrachtung:

Die Kraftmessungen wurden jeweils an einem Tag, nicht an verschiedenen Zeitpunkten, durchgeführt. Möglicherweise hätten einige Probanden an verschiedenen Tagen oder zu verschiedenen Uhrzeiten andere Kraftwerte erzeugt.

Jede Messung wurde an einem anderen Ort (zu Hause oder am Arbeitsplatz) durchgeführt. Je nachdem wie ruhig die Umgebung war, konnte es zu mehr oder weniger Ablenkungen kommen.

Es könnte vorgekommen sein, dass ein Proband eigentlich die notwendige Kraft gehabt hätte, allerdings den Sensor in einem ungünstigen Winkel gedrückt hat. Bei einem Marktgerät wäre ihm aufgefallen, dass es so nicht funktioniert und er hätte den Kraftwinkel vermutlich angepasst. So spiegeln die Studienergebnisse lediglich den Erfolg der allerersten spontanen

Bedienung wieder, nicht das tatsächliche Gelingen in der Praxis, da hier die Patienten eventuell mehrmals versuchen würden, den Inhalator zu bedienen oder nach Hilfe fragen würden, bis ein Erfolgserlebnis eintritt.

Den Probanden wurden nur die Bilder des benötigten Handhabungsschrittes aus den Packungsbeilagen vorgelegt. Alle anderen Bilder sowie der Text dazu fehlten, was Verständnisprobleme erhöht haben könnte.

Der MDI mit Sensor war der einzige bewegliche Inhalator. Dies könnte die Kraftwerte der Probanden nach unten verfälscht haben, da sie aufgrund des schnellen positiven Feedbacks durch die Bewegung nicht mehr stärker gedrückt haben könnten.

Den Probanden wurden keine beweglichen Demo-Inhalatoren zusätzlich zum Probieren in die Hand gegeben, um zu überprüfen, ob die Probanden mit diesen zurechtkämen. Dies könnte in einer weiteren Studie genauer untersucht werden.

6.5. Überblick und Vergleich aller Ergebnisse

Tab. 9 fasst die Ergebnisse aller *in vitro* und *in silico* Versuche zusammen. Tab. 10 listet die Mittelwerte für die benötigten Kräfte zur Inhalatorbedienung und für die Kräfte der getesteten Probandengruppen auf. Durch Abgleich dieser Werte können Vor- und Nachteile der untersuchten Inhalatoren abgeschätzt werden.

Tabelle 9: Zusammenfassung der *in silico* Ergebnisse für die periphere mDTL (modellierte Wirkstoffdeposition in Generation 8-23)

| <i>Inhalator / Aerosol</i> | Kind (CT-Modell) [%ND] | Erwachsen (CT-Modell) [%ND] | Geriatrisch (CT-Modell) [%ND] | Erwachsen (Single-Path) [%ND] |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--|--|--|
| <i>Spiriva Respimat</i> | 45 | 44 | 48 | 55 |
| <i>Seebri Breezhaler</i> | <i>na.</i> | 37 | <i>na.</i> | 40 |
| <i>Eklira Genuair</i> | 32 | 35 | 38 | 38 |
| <i>Relvar Ellipta Vilanterol</i> | <i>na.</i> | 46 | <i>na.</i> | 50 |
| <i>Relvar Ellipta Fluticason</i> | <i>na.</i> | 31 | <i>na.</i> | 35 |

Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Handling-Studie: nötige Kraft zur Inhalatorbedienung und die Probandenkräfte nach Gruppen geordnet (Kinder, Erwachsene, geriatrische Probanden und Arthritis- bzw. Arthrose-Patienten), jeweils Maximalkräfte der einzelnen Probanden, gemittelt über die Gruppe

| <i>Inhalator</i> | erforderliche Bedienkraft [N] | an Probanden gemessene Fingerkräfte | | | |
|-----------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| | | Kinder 5-17 J | Erwachsen 18-64 J | Geriatrisch >65 J | Arthr.-Pat. 43-82 J |
| Handihaler | 19 | 37 | 60 | 44 | 36 |
| SD | 1,5 | 18 | 19 | 14 | 13 |
| Genuair | 10 | 39 | 62 | 52 | 45 |
| SD | 1,2 | 20 | 30 | 20 | 15 |
| Diskus | 0,6 | 35 | 54 | 37 | 31 |
| SD | 0,1 | 15 | 18 | 13 | 15 |
| Aerolizer | 31 | 35 | 67 | 52 | 43 |
| SD | 1,0 | 19 | 20 | 17 | 15 |
| Breezhaler | 19 | 34 | 58 | 44 | 34 |
| SD | 0,2 | 15 | 19 | 16 | 12 |
| Ellipta | 10 | 27 | 34 | 29 | 28 |
| SD | 1,3 | 13 | 17 | 17 | 11 |
| RMT-Taste | 13 | 36 | 51 | 45 | 32 |
| SD | 0,3 | 17 | 11 | 22 | 12 |
| MDI | 37 | 46 | 75 | 56 | 49 |
| SD | 1,2 | 20 | 20 | 19 | 14 |
| RMT-Zug-Hülle | 0,8 | 35 | 49 | 37 | 31 |
| SD | 0,1 | 18 | 18 | 18 | 20 |
| RMT-Kart-Zug | na | 38 | 59 | 37 | 31 |
| SD | | 20 | 22 | 22 | 14 |
| | [Nm] | | | | |
| Turbohaler | 0,23 | 0,65 | 0,93 | 0,60 | 0,48 |
| SD | 0,06 | 0,28 | 0,31 | 0,34 | 0,22 |
| RMT-Dreh-Hülle | 0,29 | 0,85 | 1,10 | 0,94 | 0,58 |
| SD | 0,02 | 0,43 | 0,48 | 0,55 | 0,29 |

7. Schlussfolgerungen und Ausblick

7.1. Zusammenfassung, Fazit

Für den Zweck des Inhalator-Vergleichs stellt das hier gewählte kombinierte *in vitro* - *in silico* Setting eine sehr wertvolle Methode mit hoher Reproduzierbarkeit dar und ermöglicht deshalb die Detektion von feinen Unterschieden im Depositionsverhalten von verschiedenen Inhalatoraerosolen.

Bei der durchgeführten Probandenstudie konnten bedeutsame Unterschiede in der Bedienbarkeit zwischen verschiedenen Inhalatoren aufgrund von erforderlichen Fingerkräften erkannt werden. Auch zwischen den Fingerkräften der einzelnen Patientengruppen, also zwischen Kindern, Erwachsenen und älteren Probanden, zeigten sich erhebliche Unterschiede. Zusätzlich zeichnen sich bei Arthritis-Patienten andere Präferenzen und Schwierigkeiten ab als bei gesunden Probanden.

7.2. Ausblick

Es werden *in vitro* Testsysteme und CFD Simulationen gebraucht, die zuverlässig die totale Lungendosis voraussagen können für verschiedene Inhalatoren, bspw. pMDIs, pMDIs mit Spacer, DPIs und Vernebler. Vor allem bei Kindern, wo ethische Gründe viele klinische Studien verbieten, könnten pädiatrische Rachenmodelle, Lungenmodelle und Computer-Simulationen die Entwicklung besserer Arzneiformen und Devices unterstützen.

Besonders lohnenswert vor dem Hintergrund der hier vorgestellten Ergebnisse erscheinen Depositionssimulationen in kombinierten Kinderrachen- und Kinderlungenmodellen für sehr kleine Kinder verschiedenen Alters.

Zudem könnten ähnliche Simulationen mit instationärem Fluss durchgeführt werden, damit die Simulationen realistischer werden.

Menschliche 3-D Lungenmodelle, die auf CT-Daten von echten Patienten beruhen, könnten, v.a. wenn kombiniert mit PK-Simulation, helfen die Anzahl notwendiger präklinische und klinischer Studien zu reduzieren. Solche Modelle könnten auch die Anzahl an Probanden in Phase I Studien sowie die Notwendigkeit von Szintigraphiestudien verringern.

Auf der vorgestellten Handlingstudie könnten weitere Studien aufbauen, die die maximalen Fingerkräfte von mehr Probanden oder von bestimmten Gruppen, z.B. Arthritis-Patienten, messen. Diese Art von Studie mit im Device eingebautem Kraftsensor könnten auch auf andere Devices, bspw. Autoinjektoren ausgeweitet werden. Zusätzlich zur reinen Kraftmessung könnte auch ein Ausprobieren mit Demo-Geräten erfolgen, um abschätzen zu können wie aussagekräftig die Kraftwerte für den Praxisgebrauch tatsächlich sind.

Diese Erkenntnisse könnten zudem in die Entwicklungsphase von neuen Devices einfließen, sodass diese so konstruiert werden, dass sie möglichst leicht zu betätigen sind. Vor allem bei Autoinjektoren, die Wirkstoffe gegen Arthritis enthalten, ist dies wichtig zu beachten.

Weiterhin könnten Bedienungsanleitungen angepasst werden, bspw. indem das Drücken einer Taste mit dem Daumen empfohlen wird, der meistens der stärkste Finger der Hand ist.

8. Anhang

8.1. Materialliste

Tabelle 11: Geräte

| | |
|-----------------------------------|---|
| Flussmessgerät | TSI® Flowmeter 4000er Series Model 4040 D |
| Unterdruckmessgerät | Bourdon Haenni Pressure Transmitter EN 113-39 N2HR |
| 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 |
| Barometer Steuerwand | DVR 2, Vacuubrand GmbH + Co, Weinheim, Deutschland |
| Lungensimulator | ASL 5000 Active Servo Lung, IngMarMedical, Pittsburgh, USA |
| Lichtdetektor | Bedeac, 1089 RG 174, 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 | Shimadzu, Albert-Hahn-Str. 6-10, 47269 Duisburg - Deutschland |
| Autosampler | Midas, Spark Holland, P. de Keyserstraat 8 7825 VE Emmen, The Netherlands |
| Dilutor | 402 Syringe Pump, Gilson, Villiers, Frankreich |
| HPLC-Pumpe | LaChrom, Pump L-7110, Merck Hitachi, 6-6, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-8280 Japan |
| HPLC-Säulen | LiChroCart 125 x 4 mm LiChrospher 60 RP-Select B, 5µm, Merck, Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Deutschland |
| NGI | Copley Scientific Limited, Nottigham, UK |
| Rachenmodell | Prof. Finlay, University of Alberta |
| Heizmatte Feuchteapparaturen | WRAP 48-T, Winkler, Heidelberg |
| Inhalations-Filter | MicroGard® II Bacterial/Viral Filter, CareFusion Respiratory Care, 22745 Savi Ranch Parkway, Yorba Linda, CA 92887/ CareFusion Germany 234 GmbH, Leibnizstr. 7, 97204 Hoechberg |
| Sympatec Laserbeugung | Sympatec GmbH, System Partikel Technik, HELOS Partikelgrößenanalyse (particle size analysis), Windox 5, Sympatec head office, Am Pulverhaus 1, D-38678 Clausthal- |

| | |
|---|---|
| | Zellerfeld, Germany |
| Rasterelektronenmikroskop Zeiss Merlin | Carl Zeiss AG, Carl-Zeiss-Straße 22, 73447 Oberkochen, Deutschland |
| Mecmesin Drucksensoren, Junior S-Beam Kraftmessdosen | Mecmesin GmbH, Auf Rinelen 20, D-70856 VS-Schwenningen, Deutschland |
| Mecmesin Drehmomentsensoren | Mecmesin GmbH, Auf Rinelen 20, D-70856 VS-Schwenningen, Deutschland |
| Mecmesin Hebelbetriebener ValuTest-L | Mecmesin GmbH, Auf Rinelen 20, D-70856 VS-Schwenningen, Deutschland |
| Mecmesin-Torque-Tester | Mecmesin GmbH, Auf Rinelen 20, D-70856 VS-Schwenningen, Deutschland |
| Respimate (+Kartuschen) | Boehringer Ingelheim, Deutschland Chargen: 11L0115, 204950, 205369 |
| Seebri Breezhaler + Kapseln | Novartis Pharma GmbH, Germany, Chargen: S0009, S0007 |
| Eklira Genuair | Almirall, S.A., Ronda General Mitre, 151, ES- 08022 Barcelona, Spanien, Chargen: F4, F3 |
| Relvar Ellipta | GlaxoSmithKline, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Vereinigtes Königreich Chargen: R659388, R659402 |

Tabelle 12: Reagenzien

| | |
|-------------------------------|--|
| Brij 35 | 15230, Brij 35®, 100 g Polyoxyethylenmonolaurylester, Serva, Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Deutschland |
| 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 | Milliporewasseranlage, Merck Chemicals GmbH, Feldbergstr. 80, 64293 Darmstadt |
| 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% herunter 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 |
| Brij/Ethanol/Glycerol Mischung | Brij/Ethanol/Glycerol: 3/13/84 (m/m/m) |

Tabelle 13: Standardsubstanzen (für HPLC-Analytik)

| | |
|----------------------------|---|
| Acridiniumbromid | Haoyuang Chemexpress, 6/F&5/F, No. 2 Building, 720 Cailun Road, Zhangjiang High Tech Park, Pudong, 201203 Shanghai, China |
| Fluticasonfuroat | LGMPharma, 3200 West End Avenue, Ste 500, Nashville, TN 37203, USA |
| Glycopyrroniumbromid | Fagron BV, Lichtenauerlaan 182, 3062 ME Rotterdam, The Netherlands |
| Tiotropiumbromid | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein |
| Vilanterol Triphenylacetat | American Custom Chemicals Corporation, P.O. BOX 262527, San Diego, CA 92196-2527, USA |

Tabelle 14: Programme

| | |
|-------------------|---|
| Ansys (Fluent) | 14.5 ANSYS, Inc., Southpointe, 275 Technology Drive, Canonsburg, PA 15317, USA |
| Solidworks | SolidWorks® Premium 2012, SP5.0, © 1995-2012, Dassault Systèmes, 10 Rue Marcel Dassault, CS 40501, 78946 Vélizy-Villacoublay Cedex, Frankreich |
| ITK snap 3.2 [75] | http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php Paul Yushkevich, Penn Image Computing and Science Laboratory, University of Pennsylvania, Richards Medical Research Laboratories, 3700 Hamilton Walk, Philadelphia, PA 19104-6025, USA Guido Gerig, Scientific Computing and Imaging Institute, University of Utah, 72S Central Campus Drive, Salt Lake City, UT 84112, USA |

Tabelle 15: Ergebnisse der HPLC-Validierung

LM = Lösungsmittel, FM = Fließmittel,

LM1 = 0,01-N-HCl mit 25 mg/l EDTA, FM1 = 1-Heptansulfonsäure-Natrium-Pufferlösung (pH-Einstellung auf 3,2 mit 85%-iger o-Phosphorsäure) 68% und Acetonitril 32% (V/V),

LiChrospher: 60 RP select B, 5µm;

LiChrosCart: Kartusche 125 x 4 mm,

^a Abweichung von Soll- und Ist-Wert einer Kontrolllösung in %

^b Standardabweichung der quant. HPLC-Analyse von 3 Vials, die dieselbe Standardlösung enthielten

*nach Boehringer-internen Standards validiert, die sich nach dem Review von Maggio et al [97] richten.

| | Tiotropium | Glycopyrr. | Aclidinium | Vilanterol | Fluticason |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| LM | LM 1 | LM 1 | LM1 + 20% ACN (v/v) | LM 1 | LM 1 |
| FM | FM 1 | FM 1 | FM1 + 20% ACN (v/v) | FM 1 | FM 1 |
| Säule und Kartusche | LiChrospher und LiChrosCart | LiChrospher und LiChrosCart | LiChrospher und LiChrosCart | LiChrospher und LiChrosCart | LiChrospher und LiChrosCart |
| Flussrate [ml/min] | 1,7 | 1,7 | 1,7 | 1,7 | 1,7 |
| Wellenlänge [nm] | 240 | 222 | 220 | 275 | 275 |
| Linearitätsbereich [µg/ml] | * | 0,2 - 5 | 1 - 100 | 0,1 - 6 | 0,2 - 10 |
| R² | * | 0,9999 | 0,99997 | 0,9992 | 0,9999 |
| LoQ [µg/ml] | * | 0,2 | 1 | 0,1 | 0,2 |
| Richtigkeit^a | * | 0,65 | 0,2 | 0,4 | 0,8 |
| Präzision^b | * | 0,312 | 0,13 | 4,268 | 1,393 |

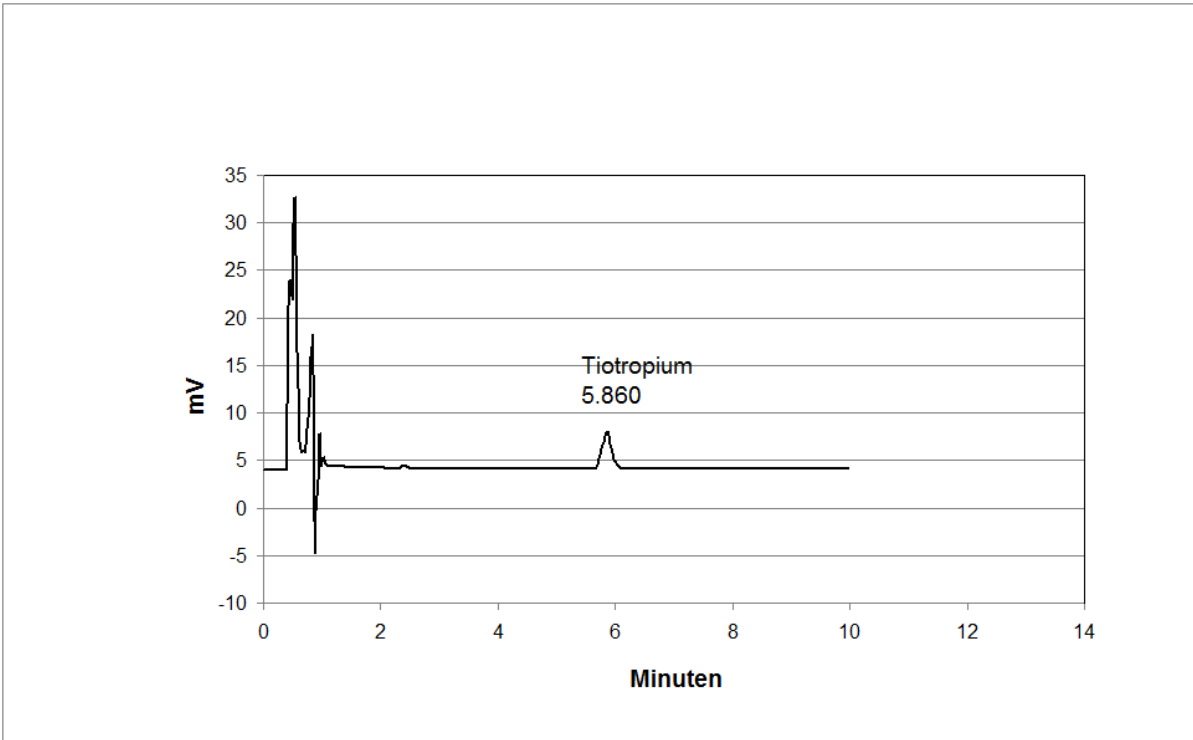


Abbildung 63: Chromatogramm von einer Standardlösung mit Tiotropiumbromid

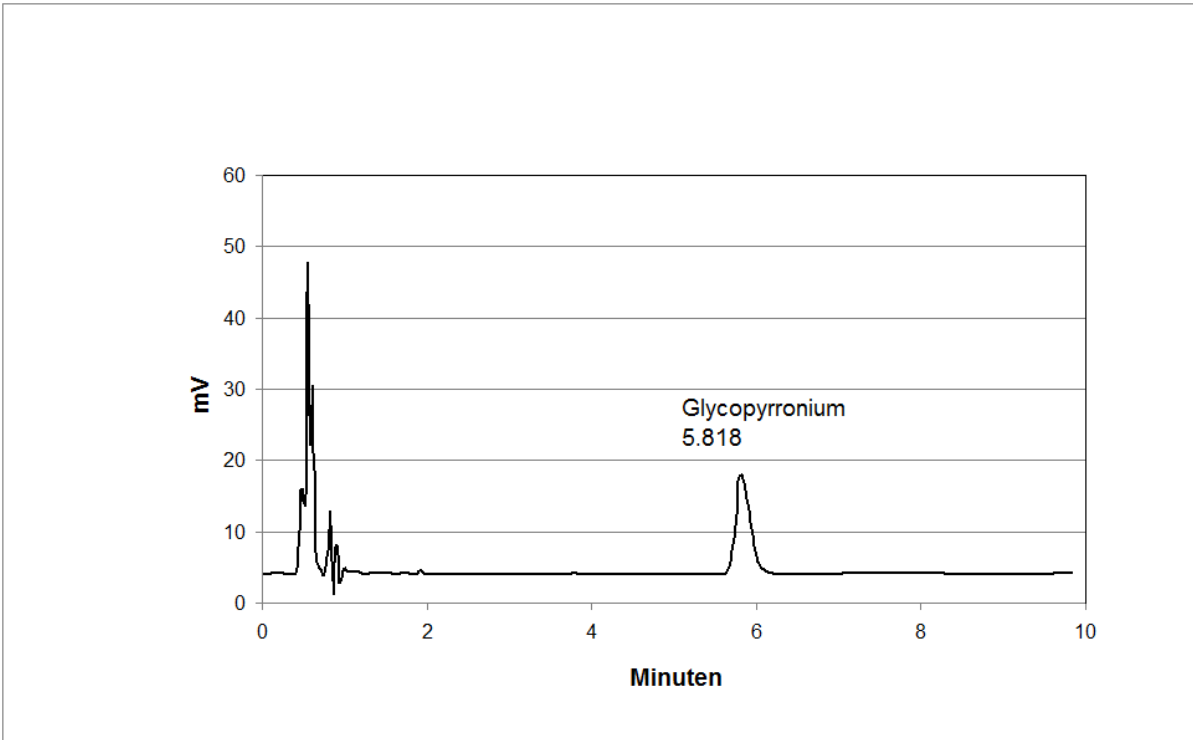


Abbildung 64: Chromatogramm von einer Standardlösung mit Glycopyrroniumbromid

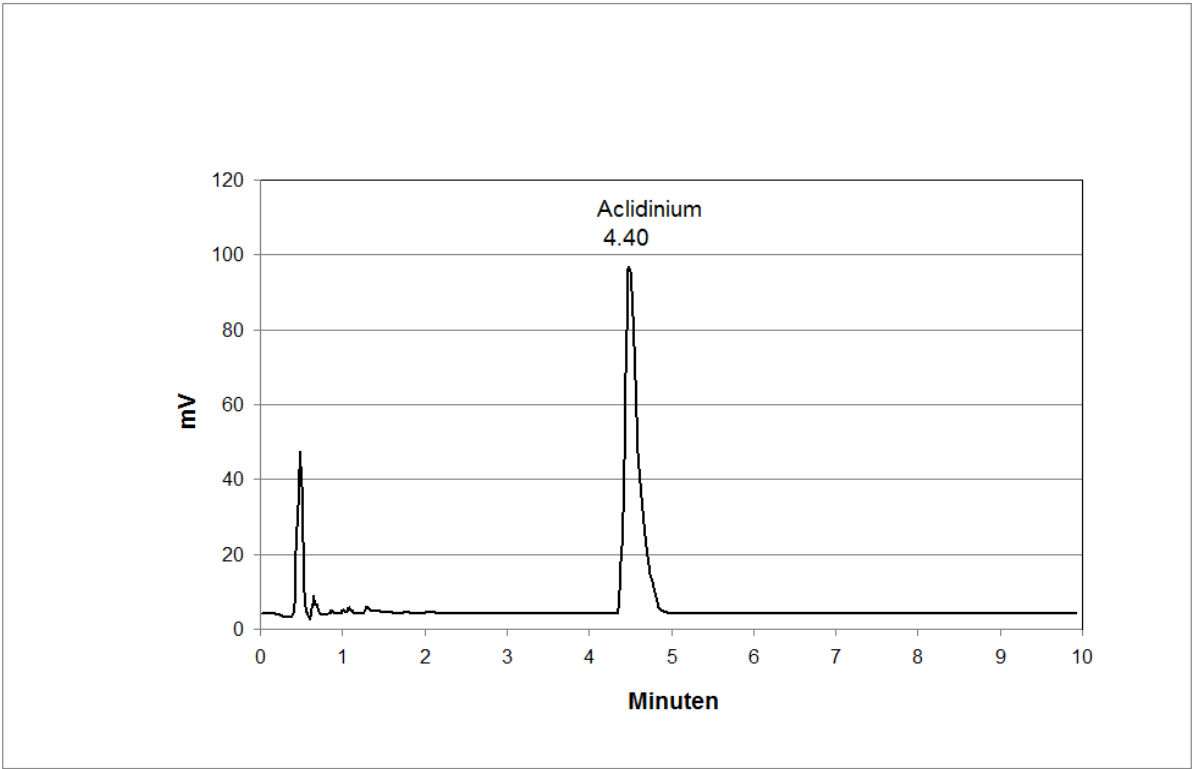


Abbildung 65: Chromatogramm von einer Standardlösung mit Acridiniumbromid

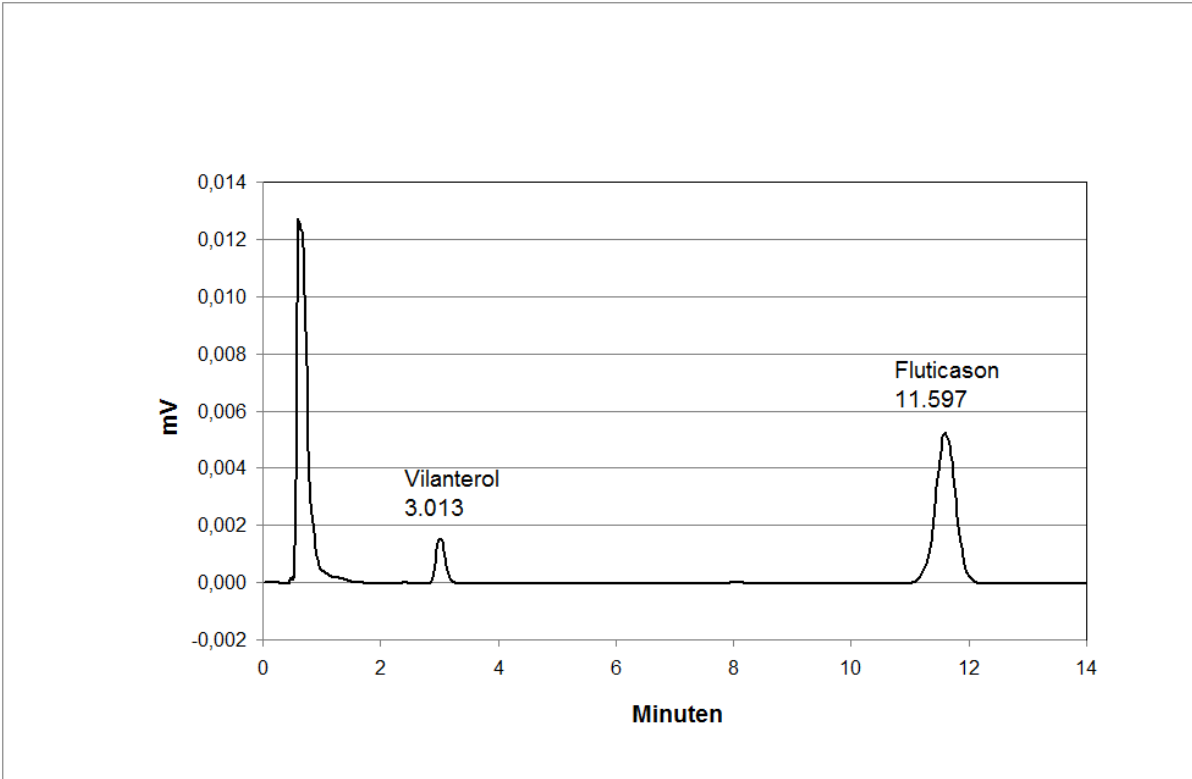


Abbildung 66: Chromatogramm von der Standardlösung einer Mischung aus Vilanterol und Fluticasonfuroat

8.2. Probandendaten

Tabelle 16: Daten der 62 Probanden: Alter, Geburtsjahr, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Erkrankungen, subjektiver Fingertrainingszustand, Erfahrung mit Inhalatoren. Violett unterlegt: Erwachsene, gelb unterlegt: Kinder, hellrot unterlegt: über 65-Jährige, Rot unterlegt: an Arthritis, Arthrose, Asthma oder Diabetes Typ I erkrankt. El (blaue Schriftfarbe) = berufsbedingte Erfahrung mit Inhalatoren.

| Pseudonym | Alter | Geburtsjahr | Geschlecht | Körpergröße [cm] | Gewicht [kg] | Erkrankungen | Fingertrain. zustand 1-5 | Medikamente Inhalationsgeräte |
|-----------|-------|-------------|------------|------------------|--------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 126w160 | 26 | 1987 | w | 160 | 52 | - | 2 | El |
| 258m165 | 58 | 1955 | m | 165 | 60 | - | 1 | El |
| 334m176 | 34 | 1979 | m | 176 | 82 | - | 2 | El |
| 450m172 | 50 | 1964 | m | 172 | 62 | - | 1 | El |
| 545m184 | 45 | 1969 | m | 184 | 75 | - | 3 | Novolizer + El |
| 629w181 | 29 | 1985 | w | 181 | 63 | - | 1 | El |
| 752m167 | 52 | 1962 | m | 167 | 71 | - | 1 | El, kurz:MDI,Diskus |
| 854m191 | 54 | 1961 | m | 191 | 100 | - | 3 | El, keine ther. |
| 948w178 | 48 | 1967 | w | 178 | 100 | Asthma | 3 | Turbohaler, MDI |
| 1042w181 | 42 | 1972 | w | 181 | | früher Asthma (durch Rauchen) | 3 | MDI (länger her) |
| 1143w179 | 43 | 1971 | w | 179 | 75 | - | 1 | HH wenige Male |
| 1249m173 | 49 | 1966 | m | 173 | 76 | Asthma | 4 | MDI, Genuair |
| 1327w178 | 27 | 1987 | w | 178 | 66 | - | 1 | El |
| 1424m190 | 24 | 1990 | m | 190 | 70 | - | 3 | El |
| 1533w175 | 33 | 1981 | w | 175 | 59 | - | 3 | El,Demo Apoth. |
| 1659w174 | 59 | 1955 | w | 174 | 89 | Polyarthritis | 4 | HH (El: Altenheim) |
| 1742w168 | 42 | 1972 | w | 168 | 65 | - | 3 | - |
| 1845m188 | 45 | 1969 | m | 188 | 71 | - | 2 | - |
| 1925w173 | 25 | 1990 | w | 173 | 73 | - | 3 | El, Uni |
| 2027w161 | 28 | 1988 | w | 161 | 58 | Op am Daumen | 1 | El, Uni demonst. |
| 6128w162 | 28 | 1986 | w | 162 | 51 | Schm. am Daumen | 2 | El, Uni/Demos |
| 6243w167 | 43 | 1971 | w | 167 | 2 | Rheuma.Arthritis | 1 | Diskus (Früher) |
| 217w132 | 7 | 2007 | w | 132 | 32 | - | 2 | - |
| 227m135 | 7 | 2007 | m | 135 | | - | 3 | - |
| 2311w168 | 11 | 2003 | w | 168 | | - | 2 | - |
| 2413m151 | 13 | 2001 | m | 151 | 36 | - | 1 | nur zugeschaut |
| 255m112 | 5 | 2009 | m | 112 | 21 | - | 4 | - |
| 2611w150 | 11 | 2003 | w | 150 | 35 | - | 1 | - |
| 279m136 | 9 | 2005 | m | 130 | 20 | indasthma, Entwicklungsverzög | 1 | Pariboy, MDI+Spacer |
| 287m135 | 7 | 2007 | m | 135 | 29 | - | 4 | - |
| 297m134 | 7 | 2007 | m | 134 | 28 | - | 2 | - |
| 306m124 | 6 | 2008 | m | 124 | 25 | - | 3 | MDI,Spacer |
| 318w133 | 8 | 2006 | w | 133 | 27 | - | 3 | Pariboy(früher) |
| 3210m151 | 10 | 2004 | m | 151 | 42 | - | 4 | Pariboy(früher) |
| 3312m149 | 12 | 2002 | m | 142 | 37 | Diabetes | 3 | Pariboy(früher) |
| 3412m150 | 12 | 2003 | m | 150 | 36 | na, spielt Handball | 4 | na |
| 3515w164 | 15 | 1999 | w | 164 | 54 | na | 4 | na |
| 368m132 | 8 | 2007 | m | 132 | 28 | na | 2 | Vernebler |
| 379w141 | 9 | 2006 | w | 141 | 37 | na | 4 | na |
| 389w145 | 9 | 2006 | w | 145 | 38 | na | 3 | na |
| 398w148 | 8 | 2007 | w | 148 | 58 | na | 3 | na |
| 4015m170 | 15 | 2000 | m | 170 | 60 | na | 4 | na |
| 4191w150 | 91 | 1923 | w | 150 | 47 | leichte Demenz | 1 | - |
| 4269m180 | 69 | 1945 | m | 180 | 95 | COPD (Arbeit:Chemie) | 4 | DI (nie Zigaretten geraucht) |
| 4371w164 | 71 | 1943 | w | 164 | 66 | - | 3 | MDI (länger her) |
| 4479w158 | 79 | 1935 | w | 158 | 76 | Arthrose(linke Hand) | 3 | - |
| 4578w159 | 78 | 1937 | w | 159 | 56 | Arthrose | 3 | MDI(Budi) |
| 4674w159 | 74 | 1941 | w | 159 | 78 | Reuma.Arthritis | 4 | - |
| 4788m168 | 88 | 1926 | m | 168 | 70 | Bypass, HI, Luftnot | 2 | Vernebler |
| 4867w163 | 67 | 1947 | w | 163 | 60 | na | 5 | na |
| 4969m182 | 69 | 1945 | m | 182 | 85 | na | 4 | na |
| 5002m180 | 82 | 1933 | m | 180 | 88 | asthma, Arthrose | 2 | Seretide Diskus |
| 5174w174 | 74 | 1941 | w | 174 | 65 | na | 5 top fit | na |
| 5290w176 | 90 | 1925 | w | 176 | 93 | na | 2 | na |
| 5393w160 | 93 | 1936 | w | 160 | 55 | na | 3 | na |
| 5482m176 | 82 | 1933 | m | 176 | 93 | na (Knieprob) | 2 | na |
| 5579w160 | 79 | 1936 | w | 160 | 55 | Lungenembolie, Thrombose | 2 | na |
| 5668w169 | 68 | 1947 | w | 169 | 55 | COPD (15 Jahre) | 1 | Spir Rmt, Formolich Aero |
| 5776m180 | 76 | 1939 | m | 180 | 80 | na | 3 | El: Rmt. MDI (zugeschaut) |
| 5872m191 | 72 | 1943 | m | 191 | 93 | na | 5 | El: rmt, HH |
| 5965m179 | 65 | 1951 | m | 179 | 99,5 | na | 4 | na |
| 6073m171 | 73 | 1942 | m | 171 | 69 | na | 3 | 1 mal MDI (diagnostisch) |

Tabelle 17: maximale Fingerkraftwerte der 62 Probanden. Violett unterlegt: Erwachsene, gelb unterlegt: Kinder, hellrot unterlegt: über 65-Jährige

| Pseudonym | Handihaler | Genuair | Diskus | Aerolizer | Breezhaler | Ellipta | RMT-Taste | MDI | RMT-Zug-Hü | RMT-Kart-Zu | Turbohaler Dr | RMT Dreh-Hü |
|-----------|------------|---------|--------|-----------|------------|---------|-----------|-------|------------|-------------|---------------|-------------|
| 126w160 | 46,0 | 41,2 | 63,7 | 50,3 | 48,3 | 38,1 | 49,8 | 55,7 | 60,7 | 44,7 | 1,058 | 1,316 |
| 258m165 | 66,5 | 67,2 | 76,8 | 84,9 | 70,7 | 63,4 | 64,8 | 92,1 | 42,0 | 66,9 | 1,417 | 1,274 |
| 334m176 | 79,7 | 78,8 | 40,4 | 63,9 | 48,1 | 37,0 | 64,9 | 97,0 | 54,0 | 63,7 | 1,156 | 1,089 |
| 450m172 | 73,8 | 119,4 | 40,4 | 64,7 | 83,2 | 22,7 | 53,3 | 104,3 | 62,9 | 97,0 | 1,331 | 0,906 |
| 545m184 | 80,4 | 87,7 | 76,2 | 97,6 | 93,8 | 70,8 | 57,2 | 71,7 | 45,3 | 96,9 | 0,811 | 1,436 |
| 629w181 | 85,3 | 33,6 | 62,0 | 53,0 | 47,7 | 14,3 | 39,4 | 70,1 | 40,7 | 49,7 | 0,505 | 0,654 |
| 752m167 | 69,5 | 100,8 | 52,2 | 74,5 | 71,1 | 34,2 | 45,1 | 89,3 | 42,1 | 52,2 | 0,878 | 0,858 |
| 854m191 | 108,2 | 131,4 | 100,6 | 104,4 | 89,1 | 54,5 | 70,0 | 117,0 | 79,7 | 75,9 | 1,346 | 1,744 |
| 948w178 | 69,2 | 74,2 | 46,9 | 69,2 | 56,2 | 47,8 | 53,1 | 73,7 | 56,6 | 58,7 | 0,832 | 0,880 |
| 1042w181 | 51,4 | 67,9 | 63,9 | 56,4 | 51,4 | 47,2 | 52,8 | 72,6 | 56,9 | 61,4 | 1,285 | 2,441 |
| 1143w179 | 54,4 | 65,5 | 51,5 | 67,2 | 52,6 | 40,1 | 67,4 | 88,8 | 26,9 | 32,2 | 0,992 | 0,751 |
| 1249m173 | 54,6 | 61,8 | 41,9 | 72,3 | 67,4 | 25,6 | 45,4 | 67,3 | 36,9 | 42,7 | 0,988 | 1,259 |
| 1327w178 | 55,1 | 27,4 | 45,8 | 67,4 | 52,8 | 14,4 | 41,4 | 75,6 | 43,5 | 30,0 | 0,590 | 0,697 |
| 1424m190 | 58,5 | 51,1 | 44,7 | 81,8 | 54,0 | 5,7 | 57,9 | 83,7 | 32,0 | 58,4 | 0,944 | 0,734 |
| 1533w175 | 41,7 | 39,6 | 42,7 | 80,3 | 54,4 | 24,7 | 39,1 | 44,8 | 28,5 | 49,5 | 0,600 | 0,661 |
| 1659w174 | 43,2 | 36,0 | 38,0 | 39,5 | 50,9 | 24,7 | 26,6 | 53,2 | 27,3 | 39,4 | 0,590 | 0,558 |
| 1742w168 | 56,3 | 45,8 | 60,2 | 69,1 | 61,1 | 28,7 | 55,9 | 55,4 | 57,7 | 63,0 | 1,163 | 0,950 |
| 1845m188 | 81,6 | 83,5 | 85,2 | 105,0 | 93,2 | 54,8 | 52,6 | 89,0 | 84,4 | 100,2 | 1,190 | 1,818 |
| 1925w173 | 49,1 | 39,9 | 47,1 | 43,1 | 43,0 | 38,5 | 42,3 | 68,5 | 48,3 | 58,5 | 0,564 | 1,475 |
| 2027w161 | 36,9 | 20,8 | 29,3 | 48,2 | 32,0 | 18,4 | 51,0 | 58,8 | 56,0 | 67,2 | 0,757 | 1,091 |
| 6128w162 | 42,0 | 66,4 | 58,5 | 45,9 | 40,8 | 28,5 | 50,8 | 80,0 | 79,2 | 76,4 | 1,136 | 1,165 |
| 6243w167 | 27,6 | 32,4 | 25,0 | 29,6 | 18,4 | 22,7 | 30,7 | 35,0 | 15,5 | 9,5 | 0,317 | 0,382 |
| 217w132 | 35,7 | 36,3 | 21,5 | 33,5 | 30,7 | 21,4 | 26,1 | 30,8 | 31,8 | 23,9 | 0,548 | 0,893 |
| 227m135 | 29,2 | 23,8 | 41,6 | 34,7 | 26,2 | 29,9 | 29,6 | 34,4 | 29,6 | 30,0 | 0,885 | 0,062 |
| 2311w168 | 46,6 | 29,3 | 38,9 | 33,7 | 32,2 | 28,3 | 48,3 | 68,5 | 25,8 | 25,4 | 0,773 | 1,285 |
| 2413m151 | 58,5 | 28,4 | 23,6 | 43,4 | 25,5 | 23,5 | 26,5 | 40,1 | 11,1 | 23,8 | 0,740 | 0,559 |
| 255m112 | 41,7 | 49,7 | 23,7 | 19,2 | 63,9 | 48,0 | 56,3 | 27,6 | 29,9 | 44,5 | 0,253 | 0,901 |
| 2611w150 | 19,6 | 63,9 | 23,6 | 14,0 | 21,7 | 35,4 | 56,3 | 48,0 | 29,9 | 37,3 | 0,659 | 0,606 |
| 279m130 | 15,6 | 12,7 | 15,0 | 18,9 | 18,9 | 3,7 | 24,1 | 23,3 | 24,4 | 10,0 | 0,760 | 0,602 |
| 287m135 | 31,7 | 38,0 | 37,6 | 47,9 | 37,4 | 6,8 | 44,9 | 56,8 | 85,5 | 64,8 | 0,754 | 1,602 |
| 297m134 | 35,3 | 43,9 | 34,9 | 36,4 | 34,6 | 48,8 | 27,4 | 52,8 | 35,8 | 40,7 | 0,825 | 1,047 |
| 306m124 | 75,3 | 41,4 | 37,3 | 62,8 | 45,0 | 52,1 | 48,1 | 67,6 | 46,0 | 51,9 | 0,685 | 1,478 |
| 318w133 | 22,0 | 25,0 | 22,7 | 17,4 | 22,4 | 16,4 | 35,0 | 32,4 | 24,1 | 28,6 | 0,547 | 0,867 |
| 3210m151 | 28,6 | 45,4 | 29,7 | 36,4 | 36,4 | 27,8 | 41,6 | 22,4 | 30,7 | 39,5 | 0,388 | 0,706 |
| 3312m142 | 29,5 | 21,4 | 26,2 | 26,8 | 24,3 | 25,2 | 11,1 | 29,1 | 24,9 | 15,4 | 0,410 | 0,484 |
| 3412m150 | 34,5 | 53,5 | 60,8 | 23,9 | 44,9 | 39,3 | 39,3 | 68,5 | 65,0 | 56,8 | 1,171 | 1,253 |
| 3515w164 | 41,9 | 61,6 | 62,1 | 31,1 | 40,5 | 22,2 | 50,3 | 59,5 | 51,3 | 44,8 | 1,264 | 1,293 |
| 368m132 | 21,8 | 16,7 | 28,3 | 17,6 | 13,4 | 11,4 | 13,6 | 19,0 | 14,3 | 33,2 | 0,591 | 0,509 |
| 379w141 | 15,3 | 19,5 | 24,0 | 30,1 | 24,0 | 16,3 | 22,3 | 49,5 | 20,7 | 28,6 | 0,307 | 0,557 |
| 389w145 | 20,5 | 52,0 | 32,5 | 35,4 | 37,7 | 21,3 | 22,2 | 42,3 | 33,2 | 42,1 | 0,315 | 0,312 |
| 398w148 | 47,1 | 28,1 | 46,5 | 38,8 | 23,9 | 36,2 | 25,3 | 50,7 | 17,9 | 23,3 | 0,358 | 0,535 |
| 4015m170 | 80,7 | 98,5 | 70,2 | 96,4 | 75,2 | 29,4 | 81,4 | 97,8 | 58,2 | 101,8 | 0,837 | 1,488 |
| 4191w150 | 26,5 | 40,7 | 23,8 | 41,8 | 24,9 | 18,4 | 26,9 | 36,0 | 19,4 | 19,0 | 0,479 | 1,063 |
| 4269m180 | 60,1 | 45,8 | 39,6 | 57,1 | 43,0 | 37,3 | 19,4 | 61,6 | 24,3 | 26,5 | 0,475 | 0,487 |
| 4371w164 | 52,1 | 73,0 | 51,5 | 63,7 | 61,8 | 59,3 | 52,6 | 67,2 | 42,5 | 34,0 | 1,201 | 1,258 |
| 4479w158 | 31,9 | 40,9 | 17,1 | 35,6 | 33,4 | 27,3 | 30,9 | 46,4 | 21,4 | 25,0 | 0,481 | 0,452 |
| 4578w159 | 18,6 | 36,7 | 25,0 | 30,0 | 22,9 | 19,8 | 19,0 | 34,5 | 27,2 | 26,4 | 0,324 | 0,514 |
| 4674w159 | 41,2 | 54,7 | 24,1 | 54,1 | 40,6 | 25,4 | 53,5 | 56,7 | 21,7 | 32,6 | 0,318 | 0,423 |
| 4788m168 | 49,9 | 82,2 | 37,8 | 64,7 | 61,5 | 54,4 | 58,2 | 81,1 | 48,8 | 44,2 | 1,034 | 1,099 |
| 4867w163 | 48,2 | 42,9 | 34,7 | 41,1 | 40,4 | 17,2 | 15,2 | 60,5 | 13,5 | 12,5 | 0,295 | 0,346 |
| 4969m182 | 49,9 | 82,2 | 37,8 | 64,7 | 61,5 | 54,4 | 58,2 | 81,1 | 48,8 | 44,2 | 1,034 | 1,099 |
| 5082m180 | 55,9 | 70,9 | 59,5 | 68,3 | 38,9 | 50,8 | 33,3 | 70,1 | 70,4 | 50,7 | 0,867 | 1,163 |
| 5174w174 | 26,1 | 18,6 | 27,3 | 30,0 | 22,0 | 9,4 | 39,2 | 33,5 | 53,2 | 29,4 | 0,263 | 1,424 |
| 5290w176 | 40,0 | 36,6 | 55,1 | 44,2 | 39,8 | 12,0 | 18,3 | 44,0 | 35,0 | 34,4 | 0,020 | 0,024 |
| 5393w160 | 26,1 | 18,6 | 27,3 | 30,0 | 22,0 | 9,4 | 39,2 | 33,5 | 53,2 | 29,4 | 0,263 | 1,424 |
| 5482m176 | 44,5 | 72,0 | 42,2 | 65,3 | 40,5 | 16,6 | 82,4 | 48,1 | 19,4 | 19,1 | 0,388 | 0,669 |
| 5579w160 | 28,3 | 39,1 | 25,0 | 31,9 | 31,6 | 16,9 | 27,8 | 22,2 | 14,9 | 33,2 | 0,456 | 0,371 |
| 5668w169 | 67,4 | 52,5 | 62,2 | 51,8 | 59,0 | 53,6 | 39,6 | 66,1 | 47,1 | 42,2 | 1,142 | 2,218 |
| 5776m180 | 59,2 | 84,4 | 52,7 | 87,1 | 64,2 | 35,3 | 89,4 | 87,1 | 46,6 | 44,6 | 0,835 | 0,845 |
| 5872m191 | 45,2 | 39,6 | 31,1 | 53,3 | 54,7 | 16,9 | 60,8 | 58,2 | 71,1 | 117,4 | 0,581 | 0,895 |
| 5965m179 | 67,4 | 50,7 | 27,9 | 80,9 | 77,7 | 23,7 | 59,1 | 76,2 | 51,0 | 55,1 | 0,827 | 1,090 |
| 6073m171 | 41,8 | 63,0 | 30,8 | 36,9 | 45,7 | 14,7 | 72,2 | 65,2 | 14,4 | 26,2 | 0,786 | 1,852 |

Tabelle 18: von den Probanden eingesetzte Finger. D = Daumen, Z = Zeigefinger, M = Mittelfinger, 0 = beide Hände bzw. mehrere Finger gleichzeitig verwendet. Violett unterlegt: Erwachsene, gelb unterlegt: Kinder, hellrot unterlegt: über 65-Jährige

| Pseudonym | Handihaler | Genuair | Diskus | Aerolizer | Breezhaler | Ellipta | RMT Taste | MDI |
|-----------|------------|----------|-----------|------------|-----------------|-------------|-----------|----------------|
| 126w160 | D | M | D | DZ | DZ | 0 | Z | M |
| 258m165 | D | M | D | DZ | DZ | 0 | D | M |
| 334m176 | D | D | D | 0 | 0 | D | D | D |
| 450m172 | Z | D, OL! | Z | DZ | 0 | 0 | ZF | Z, OL! |
| 545m184 | D | D | D | DZ | D (Abgerutscht) | 0 | Z | DZ |
| 629w181 | 2D | M | D | DZ | ZD | DZ/M | Z | DZ/M |
| 752m167 | DZ | D | D | DZ | DZ | 0 | Z | Z |
| 854m191 | 0 | D, OL | D | DZ | DZ | 0 | Z | Z |
| 948w178 | D | D | D | DZ | DZ | D | Z | D |
| 1042w181 | D | MZ | D | DZ | DZ | D | D | M, auf d. Kopf |
| 1143w179 | D | D | D | DZ | DZ | D | D | D |
| 1249m173 | D | Z | D | DZ | DZ | Hand | D | Z |
| 1327w178 | D | M | D | DZ | DZ | DZM | Z | DM |
| 1424m190 | D | M | D | DZ | DZ | 0 | Z | Z |
| 1533w175 | D | M | D | DZ | DZ | D | Z | Z |
| 1659w174 | D | M | D | DZ | DZ | D | Z | Z |
| 1742w168 | D | M | D | DZ | DZ | D | D | D |
| 1845m188 | D | D | D | DZ | DZ | D | Z | 0 |
| 1925w173 | Drechts | Z | Drechts | DZ | DZlinks | Hand | Dlinks | Zrechts |
| 2027w161 | D | Z | D | DZ | DZ | Z | D | Z |
| 6128w162 | DZ | Z | DZ | Z | Z | Z | 0 | 0 |
| 6243w167 | D | D | D | 0 | DZ | D | D | Z |
| 217w132 | D | D | D | DZ | DZ | Hand | D | D |
| 227m135 | D | M | D | DZ | DZ | 0 | D | 0 |
| 2311w168 | D | Z | 0 | DZ | DZ | 0 | D | D |
| 2413m151 | D | D | D | DZ | DZ | 0 | D | DZ/M |
| 255m112 | D | D | D | DZ, 2Hande | DZ, 2Hande | 0 | 0 | DZ |
| 2611w150 | D | D | D | 0 | DZ | 0 | 0 | D |
| 279m130 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Z | 0 |
| 287m135 | D | D | D | DZ | DZ | Hand | D | D |
| 297m134 | D | D | D | Hand | DZ | 0 | D | MZ |
| 306m124 | 2D | 2D | 2D | 0 | 0 | 0 | 2Z | 2Z |
| 318w133 | D | Z | D | DZ | DZ | Z | D | Z |
| 3210m151 | D | 2D | D | DZ | DZ | D | D | Z |
| 3312m142 | D(rechts) | Z(links) | Z(Rechte) | DM(links) | DM(links) | Rechte Hand | Z(links) | Z(rechts)+link |
| 3412m150 | 0 | ZM | 0 | DZ | DZ | ZM | ZM | D |
| 3515w164 | D | D | Z | DZ | DZ | D | D | D |
| 368m132 | D | M | D | DZ | DZ | Z | Z | Z |
| 379w141 | Z | Z | D | DZ | DZ | Z | Z | ZM |
| 389w145 | Z | ZM | Z | DZ | DZ | Hand | Z | Z |
| 398w148 | D | M | D | DZ | DZ | D | Z | Z |
| 4015m170 | D | D | D | DZ | DZ | D | 3xZ, 3xD | D |
| 4191w150 | D | D | D | DZ | DZ | D | Z | Z |
| 4269m180 | D | M | D | DZ | DZ | Z | 0 | M |
| 4371w164 | Z | D | D | DZ | DZ | ZMD | D | D |
| 4479w158 | D | D | D(linke) | DZ | DZ | D | D | D |
| 4578w159 | D | D | D | DZ | DZ | D | D | Z |
| 4674w159 | D | D | D | DZ | DZ | D | D | D |
| 4788m168 | D | li Z | D | DZ | DZ | D | Z | Z |
| 4867w163 | D | ZM | D | DZ | DZ | D | Z | Z |
| 4969m182 | D | D | D | DZ | DZ | D | Z | Z |
| 5082m180 | D und Hand | DZ | D | DZ | DZ | D | Z | D |
| 5174w174 | D | D | Z | DZ | DZ | D | D | DZ |
| 5290w176 | D | DZ | D | DZ | DZ | DZ | Z | DZ |
| 5393w160 | D | R | D | DZ | DZ | DZ | Z/D | Z |
| 5482m176 | D | D | D | DZM | DZ | D | D | D |
| 5579w160 | D | Z | D | DZ | D+Z | 0 | Z | Z |
| 5668w169 | D | M | D | DM | DZM | D | D | M |
| 5776m180 | D | D | D | DZ | DZ | D | D | Z |
| 5872m191 | D | Z | D | DZ | DZ | Hand DZM | D | Z |
| 5965m179 | D | M | Z | DZ | DZ | Hand | Z(li) | M |
| 6073m171 | D | D | D | DZ | DZ | D | D | Z M |

Tabelle 19: Prüfung der Kraftsensoren nach Einbau in die Inhalatoren

| Inhalator | 1,01 kg Prüfgewicht (10,1 N) | | | Mittelw. [N] | SD | 2,01 kg Prüfgewicht (20,1 N) | | | Mittelw. [N] | SD |
|--------------|------------------------------|------|------|-----------------|------|------------------------------|------|------|-----------------|------|
| | V1 | V2 | V3 | | | V1 | V2 | V3 | | |
| Handihaler | 10,0 | 9,3 | 9,6 | 9,6 | 0,36 | 21,3 | 22,2 | 20,9 | 21,5 | 0,69 |
| Genuair | 9,4 | 10,5 | 10,3 | 10,1 | 0,62 | 20,8 | 21,5 | 20,1 | 20,8 | 0,70 |
| Diskus | 11,1 | 10,2 | 11,8 | 11,0 | 0,80 | 21,6 | 19,3 | 22,6 | 21,2 | 1,69 |
| Aerolizer | 10,0 | 10,4 | 10,2 | 10,2 | 0,18 | 21,0 | 21,5 | 20,8 | 21,1 | 0,37 |
| Breezhaler | 10,3 | 10,2 | 10,3 | 10,2 | 0,02 | 21,0 | 20,7 | 21,0 | 20,9 | 0,18 |
| Ellipta | 13,0 | 10,8 | 11,8 | 11,9 | 1,10 | 20,6 | 19,2 | 20,0 | 19,9 | 0,70 |
| Rmt Taste | 12,7 | 11,0 | 9,8 | 11,2 | 1,50 | 20,8 | 21,3 | 20,7 | 20,9 | 0,36 |
| MDI | 9,9 | 10,0 | 9,8 | 9,9 | 0,10 | 20,8 | 20,7 | 20,9 | 20,8 | 0,10 |
| Rmt Hue Zug | 10,3 | 10,3 | 9,8 | 10,1 | 0,29 | 21,4 | 21,0 | 21,0 | 21,1 | 0,23 |
| Rmt Kart Zug | 10,0 | 9,8 | 10,1 | 10,0 | 0,15 | 20,8 | 21,1 | 20,8 | 20,9 | 0,17 |

I. Allgemeine Angaben

1. Titel des Forschungsvorhabens

***Fingerkraftmessung von erwachsenen, pädiatrischen und geriatrischen
Probanden beim Bedienen verschiedener Inhalator-Typen***

*(Respimat®, Breezhaler®, Aerolizer®, Genuair®, Turbohaler®, Diskus®, Ellipta®,
Handihaler®, Atrovent® Dosieraerosol)*

2. Verantwortlicher Studienleiter, durchführende Apothekerin

Verantwortlicher Studienleiter:

Prof. Dr. P. L.

Durchführende Apothekerin:

Anna-Maria Ciciliani

3. Ort der Durchführung des Forschungsvorhabens

Nicht in einer Klinik oder Arztpraxis. Individuelle Absprache des Treffpunkts (z.B. jeweilige Wohnorte der Probanden).

4. Finanzielle Unterstützung:

Die Studie wird von der Firma B. I. gefördert.

II. Begründung des Forschungsvorhabens

1. Ziele des Forschungsvorhabens

Ziel dieser Studie ist es, zu prüfen, welche Druckkräfte von geriatrischen Probanden (älter als 65 Jahre) und pädiatrischen Probanden (unter 18 Jahre) im Vergleich zu erwachsenen Probanden (18-65 Jahre) bei Tastendruck, Zug- und Drehbewegungen ausgeübt werden können. Dabei werden Drucksensoren verwendet, die in die zu untersuchenden Inhalatoren eingebaut sind, sodass eine realistische Hand- und Fingerposition möglich ist. Diese Druckkräfte werden danach mit den minimal nötigen Druckkräften zur Bedienung der Inhalatoren verglichen, um herauszufinden, welche Inhalatoren vor allem geriatrischen oder pädiatrischen Patienten Schwierigkeiten beim Handling bereiten können, und dies in konkreten Zahlen (Kräften in der Einheit Newton oder Newton-Meter) auszudrücken.

Es kommt nicht zur Applikation eines Wirkstoffs.

2. Gründe für die Durchführung, Problemdarstellung und Stand der Wissenschaft

Der Erfolg der Inhalationstherapie hängt neben anderen Faktoren wesentlich vom Handling durch den Patienten ab und dieses wiederum neben anderen Faktoren auch wesentlich von der Fingerkraft.

Bisher wurde bereits der Einfluss der Handkraft auf das Handling und das Lungenvolumen mit Hilfe von Dynamometern untersucht: Frohnhofen et al [53] kamen zu dem Schluss, dass die Handkraft regelmäßig gemessen werden sollte, um zu überprüfen, ob der verschriebene Inhalatortyp noch angemessen ist für den Patienten und um Non-Compliance zu vermeiden.

Es wird beschrieben, dass Patienten mit einer Handkraft unter 100 N (10 kg) keine Inhalatoren verwenden sollten.

Zudem kamen Doughty et al [96] zu dem Schluss, dass die Handkraft beim Bedienen von Nasensprays bei Erwachsenen und Kindern sehr unterschiedlich und variabel ist.

Wir möchten diese Beobachtung nun mit konkreten Messwerten an spezifischen Inhalatoren quantifizieren.

Wir möchten zudem an verschiedenen Inhalatoren testen, ob 100 N als allgemeiner Grenzwert für alle Inhalatoren angesehen werden kann oder ob sich die Minimalkraft zur Bedienung einzelner Inhalatoren stark unterscheidet und ein zusätzlicher limitierender Faktor ist neben einem womöglich zu niedrigen Lungenvolumen. Dazu soll herausgefunden werden, ob und in welchem Maße Patienten jeden Alters und mit verschiedenen Krankheitsgeschichten diesen Grenzwert bzw. die von uns gemessenen Minimalkräfte zur Bedienung der Inhalatoren erreichen können und welchen Einfluss das individuelle Inhalatordesign auf die Fingerkraft hat.

III. Allgemeine Planung

1. Art der Studie

Die Studie ist als Pilotstudie zur Fingerkraftmessung bei der Bedienung der Medizinprodukte Respimat®, Breezhaler®, Aerolizer®, Genuair®, Turbohaler®, Diskus®, Ellipta®, Handihaler® und Atrovent® Dosieraerosol einzustufen. Es werden wirkstofffreie Inhalatoren verwendet, in die zuvor Druck- bzw. Torsionsmesssensoren eingebaut wurden.

Es handelt sich nicht um eine klinische Studie im Sinne des Arzneimittelgesetzes (AMG), da weder Medikamente noch Placebo appliziert werden und somit auch kein klinischer Effekt des Medizinproduktes evaluiert wird (§ 4 Abs. 23 AMG). Darüber hinaus fällt die Studie auch nicht unter das Medizinproduktegesetz (MPG), da weder Wirksamkeit noch Sicherheit des Medizinproduktes Respimat® evaluiert werden (MPG §§ 19 ff). Diese Studie dient der Grundlagenforschung und der Ermittlung von Normalwerten.

Die Probanden werden im Bekanntenkreis rekrutiert und nicht über eine Klinik oder eine Arztpraxis.

2. Geplanter Beginn und voraussichtliche Dauer der Studie

Der Beginn soll nach Erhalt des Ethikvotums sein und ist für November 2014 geplant. Die Dauer der Studie ist zunächst auf ein halbes Jahr geplant, das heißt sie endet im April 2014. Es sollen mindestens 60 Probanden (sowohl gesunde als auch kranke) rekrutiert werden und zwar jeweils 20 Probanden in einer der folgenden drei Altersklassen:

5-17 Jahre, 18-65 Jahre, >65 Jahre.

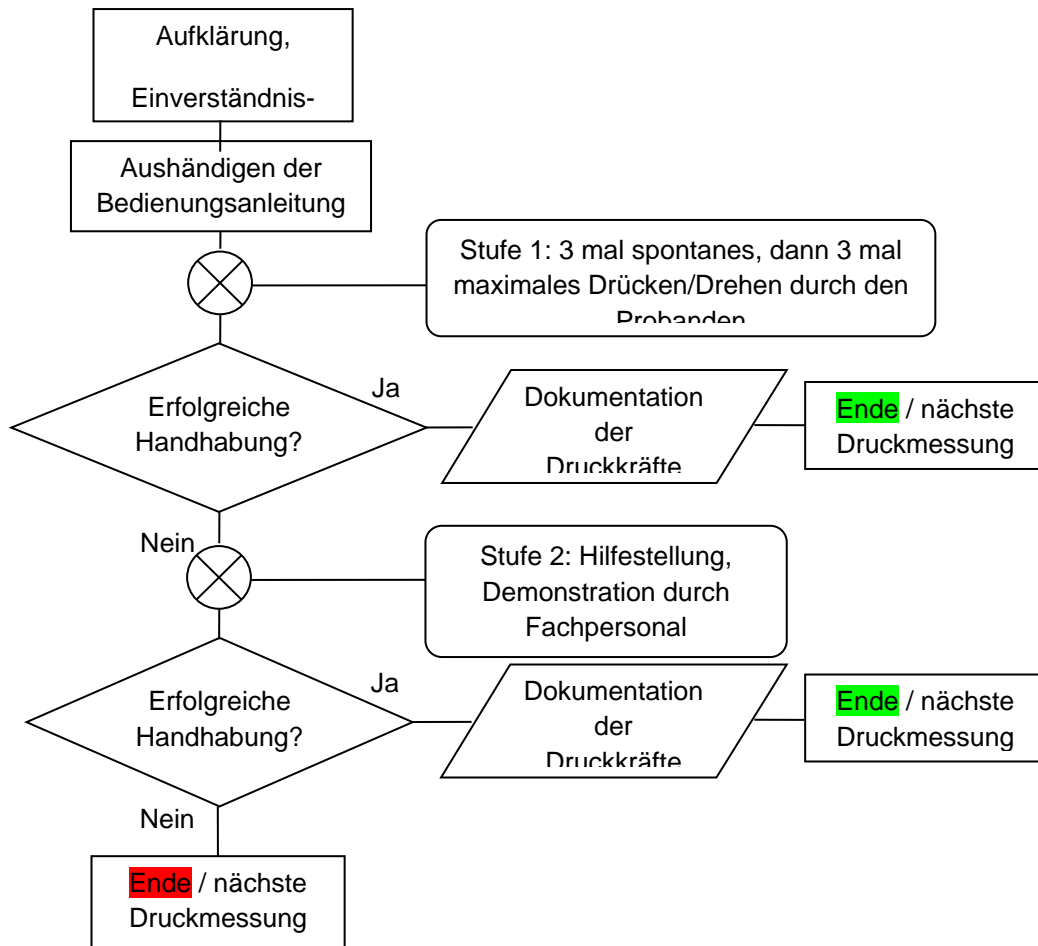
3. Zusammenfassende Darstellung des Prüfablaufs

Insgesamt sollen 60 Probanden verschiedenen Alters und beiderlei Geschlechts rekrutiert werden. Die Probanden bzw. im Fall von Minderjährigen deren Eltern werden mündlich um ihre Mitarbeit gebeten oder auch schriftlich kontaktiert. Sie bekommen entsprechend ihres Alters die passende Probandeninformation. Kindern, die noch nicht lesen können, wird die Informationsschrift (für 7-9-Jährige) vorgelesen und sie können mündlich ablehnen. Sollte ein 5- oder 6-jähriges Kind bereits lesen können, bekommt es zusätzlich die Informationsschrift für 7- bis 9-Jährige zu lesen.

Studienprozedere (siehe Flusschema):

1. Aushändigen der Probanden- bzw. Elterninformation und der Einverständniserklärung, Aufklärung über den Studienablauf.
2. Unterzeichnen der Einverständniserklärung.
3. Aufnahme der persönlichen Daten (pseudonymisiert): Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Erkrankungen, Trainingszustand.
4. Dokumentation aller Medikamente und Inhalationsgeräte, die in den letzten drei Monaten eingenommen bzw. benutzt wurden.
5. Die Bedienungsanleitung und der Inhalator mit Drucksensor werden dem Probanden ausgehändigt.
6. Testphase: Je 3 Druckkraftmessungen mit spontanem leichtem Druck und darauffolgend je 3 Messungen mit maximalem Druck pro Proband für alle 12 Druckmessgeräte. Dokumentation der Kräfte, des vom Probanden verwendeten Fingers und aller eventuell auftretenden Probleme. Bei Einverständnis Videoaufzeichnung oder Fotografieren der Anwendung.
7. Erklärung und Demonstration der Inhalatorbedienung durch das Fachpersonal (mit Beschränkung auf die Hand- und Fingerbewegungen), falls es zu Fehlanwendungen kommt.

8. Ausfüllen des Fragebogens zur Zufriedenheit mit der Tastenform, -größe, -position, Handstellung durch den Probanden.



Flusschema des Prüfablaufs: Stufe 1 bei Probanden, die keine Probleme bei der Verwendung der modifizierten Inhalatoren haben. Stufe 2 nur bei Probanden, die Probleme bei der Verwendung der modifizierten Inhalatoren haben.

IV. Auswahl der Probanden

Einschlusskriterien

1. Probanden beiderlei Geschlechts und jeden Alters ab 5 Jahre.
2. Sowohl gesunde als auch kranke Probanden.
3. Die Probanden bzw. die Erziehungsberechtigten (ggf. beide Eltern oder es muss eine Bevollmächtigung des nicht anwesenden Elternteils vorliegen) müssen vor der Teilnahme ihres Kindes eine Einverständniserklärung unterschreiben.
4. Die Probanden bzw. Erziehungsberechtigten müssen mündlich über den Gebrauch der Inhalatoren mit Drucksensor sowie über Sicherheit und Risiken der Studie aufgeklärt werden und die Probanden- bzw. Elterninformation lesen.

Ausschlusskriterien

1. Patienten mit schweren Krankheiten. Eine schwere Krankheit liegt dann vor, wenn zu erwarten ist, dass die Fähigkeit des Probanden zur Teilnahme an der Studie beeinflusst wird.
2. Wenn Zweifel an der Einsichtsfähigkeit bestehen.
3. Fehlende Einwilligungsfähigkeit.
4. Fehlende Einverständniserklärung des Probanden bzw. der Erziehungsberechtigten.
5. Kinder unter 5 Jahre.

Rekrutierung

Im Bekanntenkreis.

V. Ablauf / Zielgrößen

Primäre und sekundäre Zielkriterien

primäre Endpunkte:

- Generierung der Daten zu Druck- bzw. Drehkräften

sekundäre Endpunkte:

- Punktzahlen des Zufriedenheitsfragebogens

Darstellung der Aufnahme in das Forschungsvorhaben

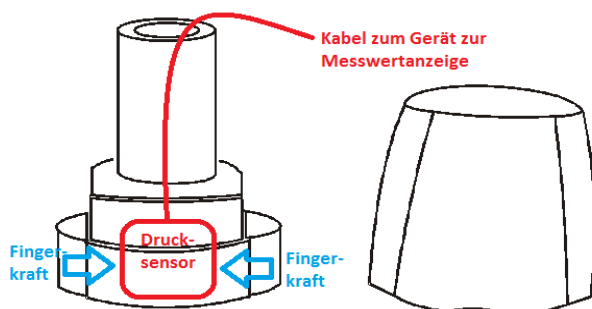
Durch Aufklärung und Einholung der Einwilligung.

Es ist kein Absetzen einer bestehenden Therapie vorgesehen.

Darstellung des Studienablaufs und der Durchführung

(siehe Punkt III.3)

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Breezhaler- und Genuair-Inhalators mit eingebautem Drucksensor



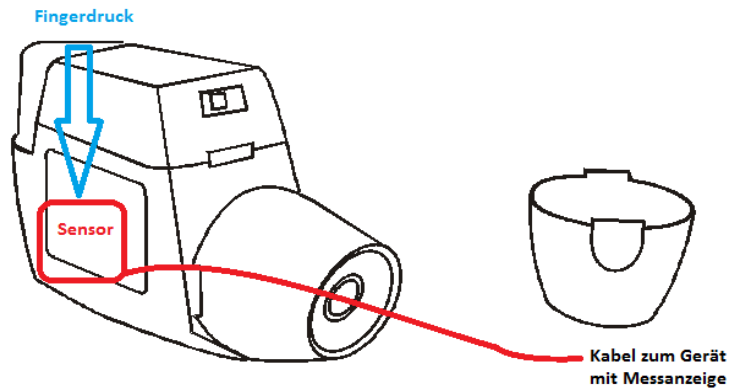
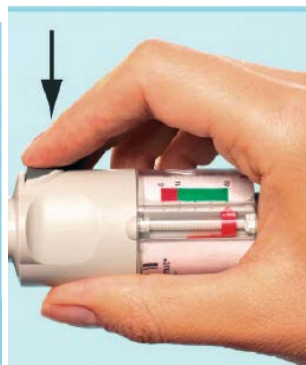
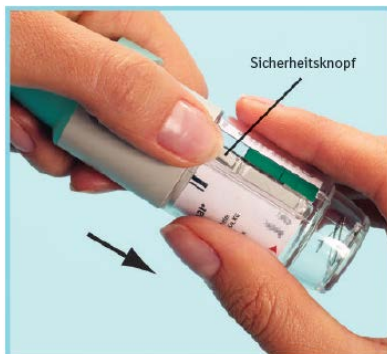
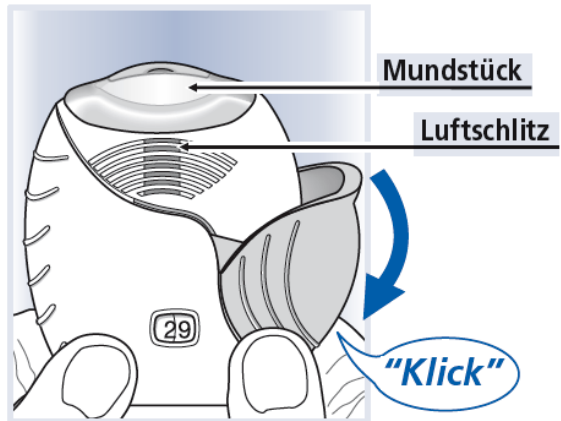
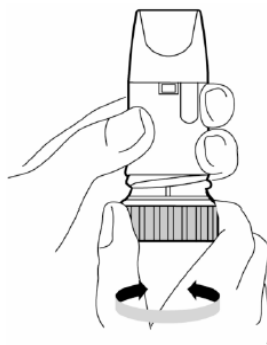
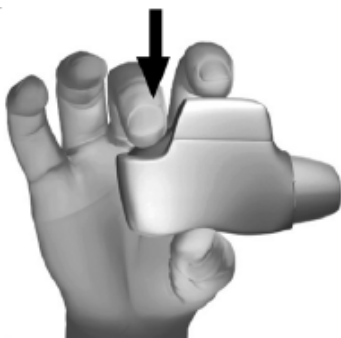
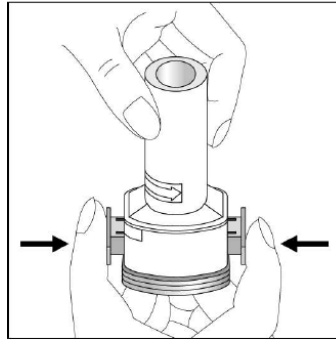
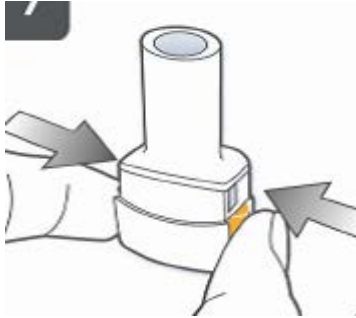


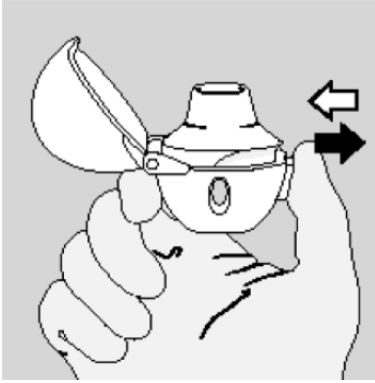
Abbildung 2: Bilder zum Bedienen der Tasten (aus den Gebrauchsanleitungen)

Reihenfolge: Respimat® Hülle abziehen / spannen / Taste drücken (Vorder- und Seitensicht) / Kartusche herausziehen, Breezhaler®, Aerolizer®, Genuair®, Turbohaler®, Diskus®, Ellipta®, Handihaler®, Atrovent® Dosieraerosol.

9 Inhalatoren, 12 Sensoren







VI. Statistik und Auswertung

Fallzahlbegründung

Aufgrund des Pilotcharakters der Studie wurde keine formelle statistische Berechnung der Stichprobenzahl vorgenommen. Eine Anzahl von $n = 60$ Patienten, $n_i = 20$ für jede der drei Altersgruppen (5-17 Jahre / 18-65 Jahre / >65 Jahre), wird als angemessene Anzahl angesehen, um hinreichende Informationen von der Untersuchung zu gewinnen. Eine biostatistische Beratung ist nicht erforderlich.

Hypothesen

Es wird keine statistische (Null-)hypothese getestet, diese Studie hat Pilotcharakter und

es gibt noch keine Annahmen zu Effekt und Variabilität der Ergebnisse.

Auswertungsmethoden

Es wird eine deskriptive Statistik angewendet, alle gewonnenen Daten werden aufgelistet. Statistische Standardparameter (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Konfidenzintervall, Signifikanztest) werden berechnet, falls erforderlich.

Primäre und sekundäre Zielkriterien

Die primären Endpunkte sowie die sekundären Endpunkte werden deskriptiv zusammengefasst für jede Altersgruppe.

Primäres Ziel

Für jeden Probanden sollen die Maximalwerte und die Mittelwerte (aus drei Messwerten) für

(1) die *spontane* und die *maximal mögliche* Druckkraft auf die Auslösetasten von Respimat®, Breezhaler®, Aerolizer®, Genuair®, Diskus®, Ellipta®, Handihaler® Atrovent® Dosieraerosol sowie

(2) die *spontane* und die *maximal mögliche* Torsionskraft beim Spannen des Respimat® bzw. Turbohaler® und

(3) die *spontane* und die *maximal mögliche* Kraft, die zum Abziehen der Kartusche und der unteren Hülle des Respimat® aufgewendet werden können, bestimmt werden.

Ermittlung der Differenzen zwischen diesen Kräften des Probanden und den zur Bedienung der Inhalatoren erforderlichen Kräften.

Prüfung, ob eine Korrelation zwischen der Höhe der Kraft und den Parametern Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Erkrankungen, Trainingszustand und Erfahrung mit Inhalatoren besteht.

Sekundäres Ziel

Ermittlung der subjektiven Punktzahlen im Zufriedenheitsfragebogen. Prüfung, ob eine Korrelation zwischen Zufriedenheit und Kraft besteht.

Fehlende Daten

Es ist nicht geplant fehlende Daten zu ersetzen.

Auswertungsplan

Die deskriptive statistische Auswertung wird in Microsoft Office Excel durchgeführt. Das Auswerteprogramm der Drucksensoren speichert die Kraft-Zeit-Diagramme automatisch in Excel ab. Aus diesen Rohdaten werden nach der Messung folgende Ergebnisse gewonnen: Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweils 3-fachen Messung von Spontankraft und Maximalkraft des Probanden.

Die absolute Maximalkraft, die der Proband erreicht hat bei jedem einzelnen Inhalator.

Die Differenz aus dieser Maximalkraft und der erforderlichen Kraft für die Inhalatorbedienung (diese Kräfte wurden zuvor experimentell bestimmt).

Ermittlung der Probanden, die die erforderliche Kraft für einen oder mehrere Inhalatoren nicht aufbringen konnten.

Darstellung der maximal möglichen Fingerkraft in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Erkrankungen, Trainingszustand, Erfahrung mit Inhalatoren.

Abbildung 3: *Anschauliches Beispiel für die Auswertung:*

So könnte ein Graph der Auswertung aussehen (hier mit fiktiven Werten): Bei der Bedienung des Genuair-Inhalators hätten in diesem fiktiven Fall alle Probanden die nötige Kraft für die Bedienung erreicht, bei Aerolizer hätten der jüngste und der älteste Proband diese Kraft nicht erreicht. Es könnte aufgrund dieser Daten diskutiert werden, ob Aerolizer für diese Altersgruppen eventuell zu schwer zu bedienen ist.

Ähnliche Grafiken würden mit Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Erkrankungen, Trainingszustand, Erfahrung mit Inhalatoren als Werte für die X-Achse erstellt werden.

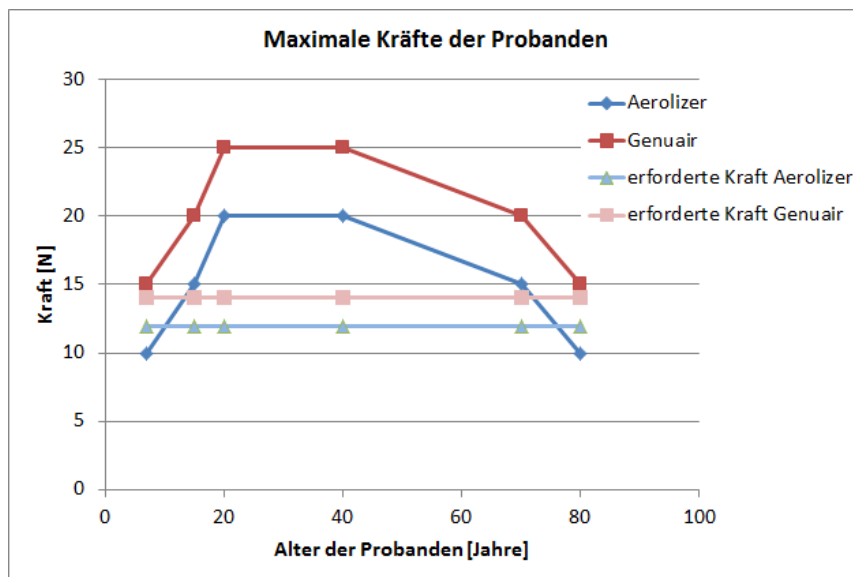


Abbildung 4: Anschauliches Beispiel für die Auswertung der Kräfte eines einzelnen Probanden (fiktive Werte):

Bei „RMT-Zug-Kartusche“ wäre in diesem fiktiven Beispiel die Kraft für die Inhalatorbedienung höher als die vom Patienten aufgebraachte Maximalkraft. Es könnte der Schluss gezogen werden, dass dieser Proband den Inhalator nicht korrekt bedienen kann.

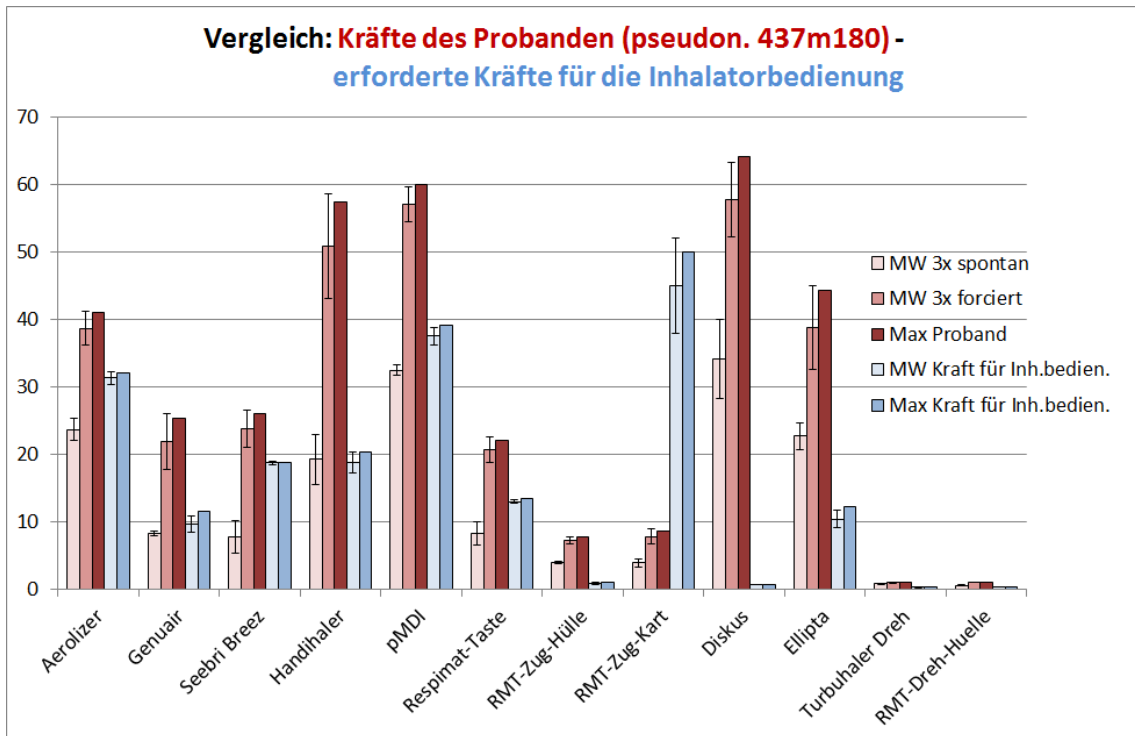
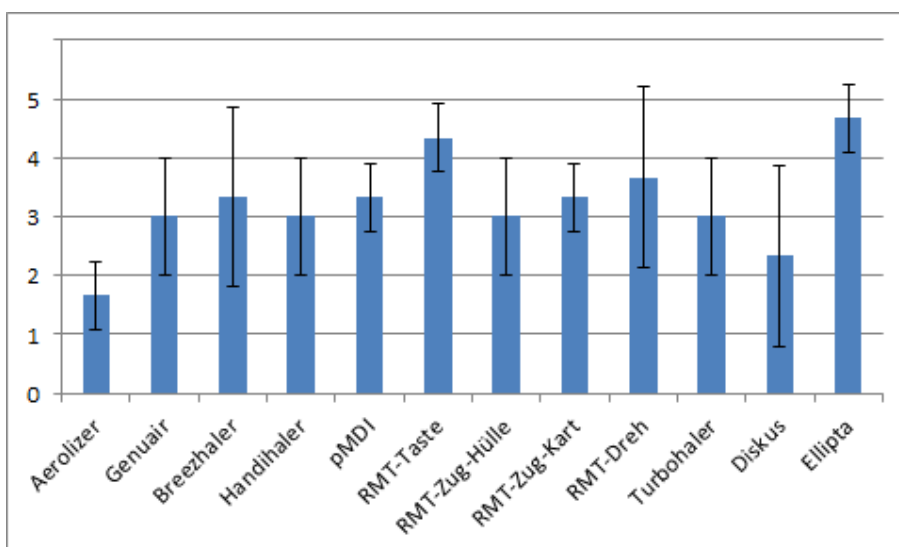


Abbildung 5: Anschauliches Beispiel für die Auswertung des Zufriedenheitsfragebogens (fiktive Werte für Mittelwerte über alle Probanden):

In diesem fiktiven Beispiel hätte der Aerolizer bei der subjektiven Bewertung durch die Patienten am schlechtesten abgeschnitten, der Ellipta hingegen am besten.



VII. Ethisch-rechtliche Aspekte

1. Allgemeines

Für die Studie wird die Zustimmung der zuständigen Ethikkommissionen eingeholt. Die Probanden und ggf. ihre Erziehungsberechtigten erhalten eine Informationsschrift, in der der Sinn der Studie erläutert wird. Die Probanden entscheiden freiwillig darüber, ob sie an der Studie teilnehmen bzw. die Erziehungsberechtigten entscheiden freiwillig darüber, ob ihr Kind an der Studie teilnimmt. Sie bestätigen dies mit ihrer Unterschrift.

Es werden die bestehenden Gesetze, Rechte, Vorschriften und Richtlinien beachtet und eingehalten, z.B. das Datenschutzgesetz, ethische Prinzipien, Menschenwürde und Menschenrechte.

2. Angaben zum Zweck und potentiellen Nutzen bzw. Risiken der Studie

Die Studie nutzt sowohl dem Einzelnen als auch der Gesellschaft. Die Studienteilnehmer erhalten eine kostenfreie Beratung zur Inhalatorbedienung durch eine Apothekerin und bekommen Informationen darüber, ob ihre Fingerkraft für die Bedienung der Inhalatoren ausreicht.

Der gesellschaftliche Nutzen ergibt sich zum Einen aus dem Erkenntnisgewinn: Fingerkraft und patientenindividuelle Daten (Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Krankheit etc.) können korreliert werden. Es können die Fingerkraft und die notwendige Kraft zum Bedienen der Inhalatoren verglichen werden, um festzustellen, welcher Inhalator für welche Altersgruppe geeignet oder ungeeignet ist.

Zum Anderen können die Daten verschreibende Ärzte unterstützen, da sie Anhaltspunkte dafür geben, welche Altersgruppe die notwendigen Voraussetzungen für die Bedienung welchen Inhalators höchstwahrscheinlich mitbringt.

In dieser Studie werden weder Medikamente noch Placebo-Präparate verabreicht. Insofern sind keine unerwünschten Nebenwirkungen zu erwarten. Alle Methoden, die im Verlauf der Studie angewandt werden, sind nicht invasiv. Die Inhalatoren werden unter Aufsicht eingesetzt, es besteht kein erhöhtes Verletzungsrisiko und es können sich keine (verschluckbaren) Teile von den Geräten ablösen. Hygienische Standards werden eingehalten, da wieder verwendete Teile entsprechend desinfiziert werden.

Da die Probanden überwiegend bei ihnen zu Hause besucht werden, ist hier lediglich der Zeitaufwand von etwa 1 bis 2 Stunden zu nennen.

3. Umgang mit den Probanden-Daten:

Alle Daten werden pseudonymisiert (ohne Namen oder Initialen) gespeichert:

Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Medikamente, Erkrankungen, Trainingszustand.

Die pseudonymisierten Daten werden auf dem passwortgeschützten Laptop der Prüfabotheckerin gespeichert und an Dr. H. W. (Mitarbeiter Boehringer Ingelheim) weitergegeben.

Die Namen der Probanden und der Pseudonymisierungsschlüssel werden separat voneinander und separat von den Gesundheitsdaten ebenfalls passwortgeschützt gespeichert und nicht an Dritte weitergegeben, auch nicht an Boehringer Ingelheim.

Die Foto- und Videoaufnahmen werden unmittelbar nach der Auswertung gelöscht und nicht an Dritte weitergegeben, auch nicht an die kooperierende Firma Boehringer Ingelheim.

4. Versicherung:

Eine Versicherung für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, wird nicht abgeschlossen.

Ein Versicherungsschutz besteht damit nur, wenn den Arzt oder einen anderen Mitarbeiter der Prüfstelle der Vorwurf eines schuldhaften Fehlverhaltens trifft. Zugunsten des Studienteilnehmers können dabei in bestimmten Fällen Beweiserleichterungen eintreten (Bürgerliches Gesetzbuch, § 630h: zur Beweislast bei Haftung für Aufklärungs- oder Behandlungsfehler). Wegeunfälle sind ebenfalls nicht versichert.

5. Es wurden bisher keine ähnlichen Forschungsvorhaben durchgeführt. Die Drucksensoren wurden eigens für diese Studie in die Inhalatoren eingebaut und wurden bisher noch nicht verwendet.

6. Es ist geplant, die gewonnenen Daten (anonymisiert) zu publizieren.

7. Die verantwortliche Durchführung der Studie obliegt der Prüfpapothekerin. Dass diese über die notwendige fachliche und persönliche Qualifikation, die Erfahrung und die Zeit verfügt, um dieses Forschungsvorhaben in der beantragten Weise durchzuführen, ergibt sich aus ihrem Lebenslauf.

Probandeninformation

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

ich führe für meine Doktorarbeit an der Universität Mainz eine wissenschaftliche Studie durch. Der Titel der Studie lautet „Fingerkraftmessung von erwachsenen, pädiatrischen und geriatrischen Probanden bei der Bedienung verschiedener Inhalator-Typen (*Respimat®*, *Breezhaler®*, *Aerolizer®*, *Genuair®*, *Turbohaler®*, *Diskus®*, *Ellipta®*, *Handihaler®*, *Atrovent® Dosieraerosol*)“. Diese Studie wird von der Firma Boehringer Ingelheim finanziell unterstützt.

Sie haben die Gelegenheit, daran teilzunehmen und Ihre Fingerkraft messen zu lassen. Besteht bei Ihnen das Interesse an dieser freiwilligen Studie teilzunehmen? Ich würde gerne die Bedienung auf Video aufzeichnen oder Fotos dabei machen. Hier können Sie entscheiden, ob Sie mit oder ohne Videoaufzeichnung / Fotoaufnahmen an der Studie teilnehmen.

Die Foto- und Videoaufnahmen werden unmittelbar nach der Auswertung gelöscht und nicht an Dritte weitergegeben, auch nicht an die kooperierende Firma Boehringer Ingelheim.

Wie wir aus vielen Studien wissen, ist gerade die falsche Handhabung von Inhalationsgeräten ein Grund für mangelnden Behandlungserfolg, vor allem wenn das Gerät auch noch zu schwer zu bedienen ist, weil der Patient nicht die nötige Kraft z.B. zum Drücken einer Auslösetaste hat.

Mit dieser Studie soll untersucht werden wie stark sich die Fingerkräfte von Kindern, Erwachsenen und älteren Menschen (über 65 Jahre) unterscheiden und ob alle Probanden in der Lage wären, genug Kraft für die Bedienung von verschiedenen Inhalatoren aufzubringen.

Dazu haben wir in die Inhalatoren kleine Drucksensoren eingebaut, sodass die Kraft beim Drücken auf den Inhalator gemessen werden kann.

Dabei werden weder ein Medikament noch ein Placebo verabreicht, so dass kein Risiko für Nebenwirkungen besteht. Allgemeine Hygienestandards werden selbstverständlich berücksichtigt, indem wieder verwendete Teile entsprechend desinfiziert werden.

Jeder Proband wird während der Handhabung von mir genau beobachtet und es werden verschiedene Parameter dokumentiert (zum Beispiel die Kraft, mit der Sie/Ihr Kind mit dem Finger drücken oder mit der Hand drehen können, Probleme bei der Bedienung). Falls sie damit einverstanden sind, wird zusätzlich eine Videoaufzeichnung oder Fotoaufnahme der Bedienung durchgeführt.

Voraussetzung zur Teilnahme

Probanden jeden Alters ab 5 Jahren, die unter keiner sehr schweren Krankheit leiden.

Kinder, deren Eltern ihre Einverständnis gegeben haben.

Erwachsene, die ihre Einverständnis gegeben haben und keinen rechtlichen Vormund haben.

Zeitaufwand

Der Zeitaufwand für die Teilnahme an der Studie ist gering. Die Tests werden inklusive Aufklärung und Fragebogen etwa ein bis zwei Stunden dauern.

Ablauf der Studie

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch und nachdem Sie die Einwilligungserklärung unterschrieben haben, werden Ihre persönlichen Daten registriert und pseudonymisiert (ohne Namen oder Initialen) gespeichert.

Dann beginnt die eigentliche Testphase: Ich gebe Ihnen den Inhalator und eine Abbildung, auf der der Gebrauch (das Drücken, Drehen oder Ziehen) dargestellt ist.

Durchführung:

Bitte drücken Sie zunächst intuitiv auf die Taste so wie auf der Abbildung dargestellt, mit dem Kraftaufwand, den Sie spontan aufwenden würden z.B. für einen Inhalator, für eine Fernbedienung oder Ähnliches. Die Tasten lassen sich nicht bewegen, das kann zunächst irritieren, ist aber ganz normal. Währenddessen wird automatisch die Kraft gemessen, ich beobachte das Messergebnis mit Hilfe einer Anzeige. Diese Messung wird 3 mal hintereinander durchgeführt. Drücken Sie bitte 3 mal hintereinander auf die Taste, mit kurzen Pausen dazwischen.

Danach drücken Sie bitte so fest wie möglich auf die Taste, aber so, dass es noch angenehm und nicht schmerzhaft für Sie ist. Auch diese Messung wird 3 mal durchgeführt. Dieser Ablauf wird bei insgesamt 8 Messgeräten durchgeführt.

Danach werden zwei Geräte zur Messung der Zugkraft verwendet: Bitte ziehen Sie an dieser Art von Gerät wieder zunächst mit intuitiver spontaner Kraftaufwendung. Erneut wird 3 mal gemessen. Danach ziehen Sie bitte wieder so stark wie möglich, erneut wird 3 mal gemessen.

An den letzten 2 Messgeräten soll gedreht werden, wieder 3 mal mit spontanem, dann 3 mal mit starkem Kraftaufwand.

Falls es bei einer Ausführung zu Fehlanwendungen aufgrund von Verständnisproblemen oder motorischen Schwierigkeiten kommt, wird die Einzelmessung bis zu 3 mal wiederholt. Es wird dokumentiert, welche Probleme aufgetreten sind. Falls keiner dieser Versuche korrekt war, werden auch keine Messdaten erhoben.

Nach Beendigung der Tests werden Sie gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Darin sollen Sie darüber Auskunft geben, wie Ihnen die Inhalatoren, vor allem die Drucktasten, gefallen haben und wie zufrieden Sie mit der Handhabung waren.

Datenschutz:

Ihre personenbezogenen Daten werden pseudonymisiert gespeichert, das heißt als Zuordnung zu einem Zahlen- und Buchstabencode statt zu Ihrem Namen. Diese pseudonymisierten Daten werden an die Firma Boehringer Ingelheim weitergegeben und gegebenenfalls in anonymisierter Form veröffentlicht (z. B. in Fachzeitschriften).

Die Zuordnung der Daten zu Ihrem Namen ist nur möglich, wenn der hierfür verwendete Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden.

Versicherung:

Vorsorglich werden Sie darauf hingewiesen, dass eine Versicherung für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, nicht abgeschlossen wurde. Ein Versicherungsschutz besteht damit nur, wenn den Arzt oder einen anderen Mitarbeiter der Prüfstelle der Vorwurf eines schuldhaften Fehlverhaltens trifft. Zugunsten des Studienteilnehmers können dabei in bestimmten Fällen Beweiserleichterungen eintreten (Bürgerliches Gesetzbuch, § 630h: zur Beweislast bei Haftung für Aufklärungs- oder Behandlungsfehler). Wegeunfälle sind ebenfalls nicht versichert.

Widerruf:

Ein Widerruf der Studienteilnahme durch den Probanden ist jederzeit mündlich oder schriftlich ohne Angaben von Gründen und ohne jegliche Nachteile möglich. Bei Studienwiderruf werden die erhobenen Daten anonymisiert.

Kontaktdaten bei Fragen:

Anna-Maria Ciciliani, Apothekerin

.

Einwilligungserklärung Klinische Forschung

für Probanden (mit Erklärung zum Datenschutz)

Studientitel: *Fingerkraftmessung von erwachsenen, pädiatrischen und geriatrischen Probanden beim Bedienen verschiedener Inhalator-Typen*

Ich erkläre mich bereit an der o. g. Studie freiwillig teilzunehmen. Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet, ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und vom Auftraggeber der Studie ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden.

Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

Ich bin damit einverstanden, dass eine Videoaufzeichnung und / oder Fotoaufnahme während der Studie durchgeführt wird. (Bitte ankreuzen, falls zutreffend.)

Ort, Datum

Name

Unterschrift

(Druckbuchstaben)

(Proband)

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

Ort, Datum

Name

Unterschrift

(Druckbuchstaben)

(Prüfapothekerin)

Elterninformation

Sehr geehrte Erziehungsberechtigte,

ich führe für meine Doktorarbeit an der Universität Mainz eine wissenschaftliche Studie durch. Der Titel der Studie lautet „Fingerkraftmessung von erwachsenen, pädiatrischen und geriatrischen Probanden bei der Bedienung verschiedener Inhalator-Typen (*Respimat®*, *Breezhaler®*, *Aerolizer®*, *Genuair®*, *Turbohaler®*, *Diskus®*, *Ellipta®*, *Handihaler®*, *Atrovent® Dosieraerosol*)“. Diese Studie wird von der Firma Boehringer Ingelheim finanziell unterstützt.

Ihr Kind hat die Gelegenheit, daran teilzunehmen und seine Fingerkraft messen zu lassen. Besteht bei Ihnen und bei Ihrem Kind das Interesse an dieser freiwilligen Studie teilzunehmen? Ich würde gerne die Bedienung auf Video aufzeichnen oder Fotos dabei machen. Hier können Sie entscheiden, ob Ihr Kind mit oder ohne Videoaufzeichnung / Fotoaufnahmen an der Studie teilnimmt.

Die Foto- und Videoaufnahmen werden unmittelbar nach der Auswertung gelöscht und nicht an Dritte weitergegeben, auch nicht an die kooperierende Firma Boehringer Ingelheim.

Wie wir aus vielen Studien wissen, ist gerade die falsche Handhabung von Inhalationsgeräten ein Grund für mangelnden Behandlungserfolg, vor allem wenn das Gerät auch noch zu schwer zu bedienen ist, weil der Patient nicht die nötige Kraft z.B. zum Drücken einer Auslösetaste hat.

Mit dieser Studie soll untersucht werden wie stark sich die Fingerkräfte von Kindern, Erwachsenen und älteren Menschen (über 65 Jahre) unterscheiden und ob alle Probanden in der Lage wären, genug Kraft für die Bedienung von verschiedenen Inhalatoren aufzubringen.

Dazu haben wir in die Inhalatoren kleine Drucksensoren eingebaut, sodass die Kraft beim Drücken auf den Inhalator gemessen werden kann.

Dabei werden weder ein Medikament noch ein Placebo verabreicht, so dass kein Risiko für Nebenwirkungen besteht. Allgemeine Hygienestandards werden selbstverständlich berücksichtigt, indem wieder verwendete Teile entsprechend desinfiziert werden.

Jeder Proband bzw. jedes Kind wird während der Handhabung von mir genau beobachtet und es werden verschiedene Parameter dokumentiert (zum Beispiel die Kraft, mit der Ihr Kind mit dem Finger drücken oder mit der Hand drehen kann, Probleme bei der Bedienung, etc.). Falls Sie damit einverstanden sind, wird zusätzlich eine Videoaufzeichnung oder Fotoaufnahme der Bedienung durchgeführt.

Voraussetzung zur Teilnahme

Probanden jeden Alters ab 5 Jahre, die unter keiner sehr schweren Krankheit leiden.

Kinder, deren Eltern ihre Einverständnis gegeben haben.

Erwachsene, die ihre Einverständnis gegeben haben und keinen rechtlichen Vormund haben.

Zeitaufwand

Der Zeitaufwand für die Teilnahme an der Studie ist gering. Die Tests werden inklusive Aufklärung und Fragebogen etwa ein bis zwei Stunden dauern.

Ablauf der Studie

Ihr Kind bekommt eine seinem Alter entsprechende Informationsschrift. Diese ist ähnlich gegliedert wie diese Informationsschrift für Sie, die Erziehungsberechtigten. Kindern, die noch nicht lesen können, wird die Informationsschrift (für 7-9-Jährige) vorgelesen und sie können mündlich ablehnen. Sollte ein 5- oder 6-jähriges Kind bereits lesen können, kann es die Informationsschrift für 7- bis 9-Jährige gerne zusätzlich lesen.

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch und nachdem Sie und Ihr Kind die Einwilligungserklärung unterschrieben haben, werden die persönlichen Daten Ihres Kindes registriert und pseudonymisiert (ohne Namen oder Initialen) gespeichert.

Als Elternteil können Sie entscheiden, ob Sie bei der Messung dabei sein und ggf. ihrem Kind die Bedienung des Inhalators und das Ausfüllen des Fragebogens erklären möchten oder ob ich das (selbstverständlich kindgerecht) erklären soll.

Dann beginnt die eigentliche Testphase: Ich gebe Ihrem Kind den Inhalator und eine Abbildung, auf der der Gebrauch (das Drücken, Drehen oder Ziehen) dargestellt ist.

Durchführung:

Ihr Kind wird gebeten zunächst intuitiv auf die Taste zu drücken so wie auf der Abbildung dargestellt, mit dem Kraftaufwand, den Ihr Kind spontan aufwenden würde z.B. für einen Inhalator, für eine Fernbedienung oder Ähnliches. Die Tasten lassen sich nicht bewegen, das kann zunächst irritieren, ist aber ganz normal.

Währenddessen wird automatisch die Kraft gemessen, ich beobachte das Messergebnis mit Hilfe einer Anzeige. Diese Messung wird 3 mal hintereinander durchgeführt, also drückt Ihr Kind 3 mal hintereinander auf die Taste, mit kurzen Pausen dazwischen.

Danach soll Ihr Kind bitte so fest wie möglich auf die Taste drücken, aber so, dass es noch angenehm und nicht schmerzhaft ist. Auch diese Messung wird 3 mal hintereinander durchgeführt. Dieser Ablauf wird bei insgesamt 8 Messgeräten durchgeführt.

Danach werden zwei Geräte zur Messung der Zugkraft verwendet: Ihr Kind soll bitte an diesen Geräten ziehen, wieder zunächst mit spontaner Kraftaufwendung. Erneut

wird 3 mal hintereinander gemessen. Danach soll wieder so stark wie möglich gezogen werden, erneut wird 3 mal gemessen.

An den letzten 2 Messgeräten soll gedreht werden, wieder 3 mal mit spontanem, dann 3 mal mit starkem Kraftaufwand.

Falls es bei einer Ausführung zu Fehlanwendungen aufgrund von Verständnisproblemen oder motorischen Schwierigkeiten kommt, wird die Einzelmessung bis zu 3 mal wiederholt. Es wird dokumentiert, welche Probleme aufgetreten sind. Falls keiner dieser Versuche korrekt war, werden auch keine Messdaten erhoben.

Nach Beendigung der Tests wird Ihr Kind gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Darin soll Auskunft gegeben, wie gut die Inhalatoren, vor allem die Drucktasten, gefallen haben und wie zufrieden Ihr Kind mit der Handhabung war, indem entsprechende Smileys angekreuzt werden.

Datenschutz:

Die personenbezogenen Daten Ihres Kindes werden pseudonymisiert gespeichert, das heißt als Zuordnung zu einem Zahlen- und Buchstabencode statt zu Ihrem Namen.

Die Zuordnung der Daten zum Namen Ihres Kindes ist nur möglich, wenn der hierfür verwendete Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden.

Diese pseudonymisierten Daten werden an die Firma Boehringer Ingelheim weitergegeben und gegebenenfalls in anonymisierter Form veröffentlicht (z. B. in Fachzeitschriften).

Versicherung:

Vorsorglich werden Sie darauf hingewiesen, dass eine Versicherung für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten

können, nicht abgeschlossen wurde. Ein Versicherungsschutz besteht damit nur, wenn den Arzt oder einen anderen Mitarbeiter der Prüfstelle der Vorwurf eines schuldhaften Fehlverhaltens trifft. Zugunsten des Studienteilnehmers können dabei in bestimmten Fällen Beweiserleichterungen eintreten (Bürgerliches Gesetzbuch, § 630h: zur Beweislast bei Haftung für Aufklärungs- oder Behandlungsfehler). Wegeunfälle sind ebenfalls nicht versichert.

Widerruf:

Ein Widerruf der Studienteilnahme durch den Probanden bzw. die Erziehungsberechtigten ist jederzeit mündlich oder schriftlich ohne Angaben von Gründen und ohne jegliche Nachteile möglich. Bei Studienwiderruf werden die erhobenen Daten anonymisiert.

Kontakt Daten bei Fragen:

Anna-Maria Ciciliani, Apothekerin

.

Einwilligungserklärung Klinische Forschung

Für Erziehungsberechtigte (mit Erklärung zum Datenschutz)

Studientitel: *Fingerkraftmessung von erwachsenen, pädiatrischen und geriatrischen Probanden beim Bedienen verschiedener Inhalator-Typen*

Hiermit willige ich ein, dass mein Kind an der o. g. Studie teilnimmt. Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet, ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass die studienbezogenen Gesundheitsdaten meines Kindes pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und vom Auftraggeber der Studie ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden. Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

Ich bin damit einverstanden, dass eine Videoaufzeichnung und / oder Fotoaufnahme während der Studie durchgeführt wird. (Bitte ankreuzen, falls zutreffend.)

Ort, Datum

Name

Unterschrift

1) (Druckbuchstaben) (Erziehungsberechtigter

Ort, Datum Name Unterschrift
2) (Druckbuchstaben) (Erziehungsberechtigter

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Erziehungsberechtigten eingeholt.

Ort, Datum Name Unterschrift
(Druckbuchstaben)

Johannes Gutenberg Universität
Institut für Pharmazie und Biochemie
Arbeitskreis Prof. L.
Staudinger Weg 5
55128 Mainz

Mainz, Januar 2015

Information für Kinder (7-9 Jahre)

Liebe /r ,

ich möchte Dich fragen, ob Du bereit bist, bei einer Forschungsarbeit mitzumachen. Das nennt man auch eine Studie.

Solche Studien macht man um neue Dinge herauszufinden, die für Ärzte und kranke Menschen wichtig sind. Sie sind notwendig, um genauer herauszufinden, wie gut neue Medikamente wirken. Oder um herauszufinden, wie gut Menschen mit einem Medikament zurechtkommen. Bei dieser Studie sollen Kinder und Erwachsene teilnehmen. Die Firma Boehringer Ingelheim hilft mir bei dieser Studie.

Ob Du bei der Studie mitmachen möchtest, kannst Du zusammen mit Deinen Eltern entscheiden. Keiner zwingt Dich zur Teilnahme. Du kannst auch einfach nein sagen.

Du musst dich nicht gleich entscheiden. Lass Dir ruhig Zeit, um darüber nachzudenken. Deine Eltern werden sicher die meisten Fragen, die Du hast, beantworten können. Ich werde auch alles mit Dir besprechen. Mir kannst Du auch alle Deine Fragen stellen, ich werde sie Dir beantworten.

Wieso machen wir diese Studie?

Es geht darum, die Fingerkraft von Erwachsenen, Kindern und alten Menschen zu messen und zu vergleichen. Und zwar geht es um die Fingerkraft bei der Benutzung von Inhalatoren. Das sind Geräte, die ein Medikament für die Lunge enthalten.

Die falsche Benutzung von Inhalatoren ist oft ein Grund dafür, dass Lungenkrankheiten nicht gut behandelt werden können. Vor allem wenn das Gerät zu schwer zu bedienen ist, weil der Patient nicht die nötige Kraft z.B. zum Drücken einer Taste hat.

Wir möchten herausfinden, ob alle Freiwilligen genug Kraft für die Bedienung von verschiedenen Inhalatoren haben. Denn wenn sie nicht genug Kraft haben, müssen sie vielleicht einen anderen Inhalator oder eine andere Medizin bekommen.

Was machen wir bei dieser Studie?

Wir haben in die Inhalatoren kleine Messgeräte eingebaut, sodass deine Kraft beim Drücken auf den Inhalator gemessen werden kann.

Dabei bekommst du kein Medikament, so dass keine Gefahr für Nebenwirkungen besteht. Die Geräte werden gereinigt, bevor der nächste Freiwillige drankommt.

Jeder Freiwillige wird während der Handhabung von mir beobachtet und ich schreibe mir einige Dinge auf (zum Beispiel welchen Finger Du verwendest).

Möchtest Du an dieser freiwilligen Studie teilnehmen?

Falls Du und Deine Eltern das okay finden, wirst Du während der Bedienung fotografiert oder gefilmt. Das muss aber auch nicht sein. Die Videos und Fotos werden später wieder gelöscht.

Wer kann mitmachen?

Freiwillige, die keine sehr schwere Krankheit haben.

Kinder über 5 Jahre, wenn die Eltern einverstanden sind.

Wie lange dauert die Testung der Fingerkraft?

Ein bis zwei Stunden.

Was machen wir in dieser Zeit?

Nach einem Gespräch mit mir und nachdem Deine Eltern die Einwilligungserklärung unterschrieben haben, werden Deine Daten (z.B. dein Alter, deine Körpergröße) aufgeschrieben und getrennt von Deinem Namen gespeichert.

Deine Eltern können entscheiden, ob Sie bei der Messung dabei sein und Dir die Bedienung des Inhalators und das Ausfüllen des Fragebogens erklären möchten oder ob ich das erklären soll.

Dann beginnt der eigentliche Test: Ich gebe Dir den Gegenstand (Inhalator) und eine Zeichnung, auf der der Gebrauch zu sehen ist, also das Drücken, Drehen oder Ziehen.

Was soll ich dann machen?

Nimm den Gegenstand so in die Hand, wie Du es auf dem Bild siehst.

Bitte drücke nun auf die Taste des Gegenstandes. Die Tasten bewegen sich nicht, wenn man drückt. Das ist ganz normal. Währenddessen wird automatisch Deine Kraft gemessen, ich beobachte das Messergebnis am Bildschirm. Diese Messung wird 3 mal hintereinander durchgeführt. Also drücke bitte 3 mal hintereinander auf die Taste mit kurzen Pausen dazwischen.

Danach drücke bitte so fest wie du kannst auf die Taste, aber nicht so stark, dass es Dir wehtut. Das machst du bitte auch wieder 3 mal hintereinander mit kurzen Pausen dazwischen. Dasselbe machen wir mit acht weiteren Gegenständen.

Ziehe bitte an den nächsten 2 Gegenständen mit normaler Kraft, 3 mal hintereinander. Ziehe danach bitte so stark wie möglich, wieder 3 mal hintereinander.

An den letzten 2 Gegenständen soll gedreht werden, wieder 3 mal mit normaler, dann 3 mal mit starker Kraft.

Und wenn etwas nicht klappt?

Falls eine Messung mal nicht klappt, wird sie höchstens 3 mal wiederholt. Es wird aufgeschrieben, welche Probleme es gab. Falls kein Versuch geklappt hat, wird auch kein Ergebnis aufgeschrieben.

Nach den Tests bitte ich Dich, einen Fragebogen anzukreuzen. Darin sollst Du bitte für jedes Gerät einen Smiley ankreuzen, der anzeigt, wie gut dir das Gerät gefallen hat.

Wer weiß hinterher wie stark ich mit den Fingern gedrückt habe?

Deine Daten (z.B. Dein Alter, Deine Körpergröße) werden aufgeschrieben und getrennt von Deinem Namen gespeichert. Statt Deinem Namen wird ein Code dazugeschrieben.

Die Zuordnung der Daten zu Deinem Namen ist nur möglich, wenn der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem man den Code knacken kann. Nur ich habe den Schlüssel, also kann keiner wissen, welcher Freiwillige welche Kraft hat.

Auch an die Firma Boehringer Ingelheim weiß das nicht, denn sie können nur verschlüsselte Daten sehen.

Kann etwas Unangenehmes passieren?

Natürlich hoffe ich, dass alles gut klappt und es während der Studie nicht zu Unfällen, Verletzungen oder Schäden kommt. Falls einer der Mitarbeiter der Studie daran Schuld ist, dass doch so etwas passiert, dann sind alle freiwilligen Teilnehmer, also auch Du, versichert und bekommen eine Wiedergutmachung. Wenn ein Unfall passiert, an dem niemand Schuld ist, ist man nicht über unsere Studie versichert, sondern durch andere Versicherungen.

Genauere Erklärungen dazu haben Deine Eltern erhalten.

Was, wenn ich doch nicht mitmachen möchte?

Du und Deine Eltern können sich jederzeit dazu entscheiden, dass Du doch nicht an der Studie teilnimmst. Ich bin euch dann nicht böse und ihr müsst mir auch keine Gründe nennen, warum ihr nicht mehr teilnehmt. Deinen Namen werde ich dann einfach aus meinem Studien-Buch löschen.

Wem kann ich meine Fragen stellen?

Anna-Maria Ciciliani, Apothekerin

Einwilligungserklärung Klinische Forschung

Für Kinder 7-9 Jahre

Studientitel: *Fingerkraftmessung von erwachsenen, pädiatrischen und geriatrischen Probanden beim Bedienen verschiedener Inhalator-Typen*

Möchtest Du mitmachen?

Wenn Du bei der Studie mitmachen möchtest, bitten wir Dich, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du sagst uns damit, dass Du an der Studie teilnehmen möchtest und weißt, dass dies freiwillig ist. Du kannst aber auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest. Du wirst dadurch auch keine Nachteile haben.

Ich möchte an dieser Studie teilnehmen.

Name des Kindes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift Kind

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und mich davon überzeugt, dass das Kind die Information über die Studie verstanden hat, keine weiteren Fragen hat und *die Teilnahme nicht ablehnt*.

Name der Prüfpflichter in Druckbuchstaben

Ort, Datum Unterschrift der Prüfpapothekerin

Johannes Gutenberg Universität

Mainz, Januar 2015

Institut für Pharmazie und Biochemie

Arbeitskreis Prof. L.

Staudinger Weg 5

55128 Mainz

Information für Kinder (10-13 Jahre)

Liebe /r ,

ich möchte Dich fragen, ob Du bereit bist, bei einer Forschungsarbeit mitzumachen (das nennt man auch Studie).

Solche Studien macht man um neue Dinge herauszufinden, die für Ärzte und kranke Menschen wichtig sind. Sie sind notwendig, um genauer herauszufinden, wie gut neue Medikamente wirken. Oder um herauszufinden, wie gut Menschen mit einem Medikament zurechtkommen. Bei dieser Studie sollen Kinder und Erwachsene teilnehmen. Die Firma Boehringer Ingelheim hilft mir bei dieser Studie.

Ob Du bei der Studie mitmachen möchtest, kannst Du zusammen mit Deinen Eltern entscheiden. Keiner zwingt Dich zur Teilnahme. Du kannst auch einfach nein sagen.

Du musst dich nicht gleich entscheiden; lass Dir ruhig Zeit, um darüber nachzudenken. Deine Eltern werden sicher die meisten Fragen, die Du hast,

beantworten können. Ich werde auch alles mit Dir besprechen. Mir kannst Du auch alle Deine Fragen stellen, ich werde sie Dir beantworten.

Wieso machen wir diese Studie?

Es geht darum, die Fingerkraft von Erwachsenen, Kindern und alten Menschen zu messen und zu vergleichen. Und zwar geht es um die Fingerkraft bei der Benutzung von Inhalatoren. Das sind Geräte, die ein Medikament für die Lunge enthalten.

Die falsche Benutzung von Inhalatoren ist oft ein Grund dafür, dass Lungenkrankheiten nicht gut behandelt werden können. Vor allem wenn das Gerät zu schwer zu bedienen ist, weil der Patient nicht die nötige Kraft z.B. zum Drücken einer Taste hat.

Wir möchten herausfinden, ob alle Freiwilligen genug Kraft für die Bedienung von verschiedenen Inhalatoren haben. Denn wenn sie nicht genug Kraft haben, müssen sie vielleicht einen anderen Inhalator oder eine andere Medizin bekommen.

Was machen wir bei dieser Studie?

Wir haben in die Inhalatoren kleine Messgeräte eingebaut, sodass deine Kraft beim Drücken auf den Inhalator gemessen werden kann.

Dabei bekommst du kein Medikament, so dass keine Gefahr für Nebenwirkungen besteht. Die Geräte werden gereinigt, bevor der nächste Freiwillige drankommt.

Jeder Freiwillige wird während der Handhabung von mir beobachtet und ich schreibe mir einige Dinge auf (zum Beispiel welchen Finger Du verwendest).

Möchtest Du an dieser freiwilligen Studie teilnehmen?

Falls Du und Deine Eltern das okay finden, wirst Du während der Bedienung fotografiert oder gefilmt. Das muss aber auch nicht sein. Die Videos und Fotos werden später wieder gelöscht.

Wer kann mitmachen?

Freiwillige, die unter keiner sehr schweren Krankheit leiden.

Kinder über 5 Jahre, wenn die Eltern ihr Einverständnis gegeben haben.

Wie lange dauert die Testung der Fingerkraft?

Ein bis zwei Stunden.

Was machen wir in dieser Zeit?

Nach einem Gespräch mit mir und nachdem Deine Eltern die Einwilligungserklärung unterschrieben haben, werden Deine Daten (z.B. dein Alter, deine Körpergröße) aufgeschrieben und getrennt von Deinem Namen gespeichert.

Deine Eltern können entscheiden, ob Sie bei der Messung dabei sein und Dir die Bedienung des Inhalators und das Ausfüllen des Fragebogens erklären möchten oder ob ich das erklären soll.

Dann beginnt der eigentliche Test: Ich gebe Dir den Gegenstand (Inhalator) und eine Zeichnung, auf der der Gebrauch zu sehen ist, also das Drücken, Drehen oder Ziehen.

Was soll ich dann machen?

Nimm den Gegenstand so in die Hand, wie Du es auf dem Bild siehst.

Bitte drücke nun mit normaler, mittelstarker Kraft auf die Taste des Gegenstandes. Die Tasten lassen sich nicht bewegen, das ist ganz normal. Währenddessen wird automatisch Deine Kraft gemessen, ich beobachte das Messergebnis am Bildschirm. Diese Messung wird 3 mal hintereinander durchgeführt. Also drücke bitte 3 mal hintereinander auf die Taste mit kurzen Pausen dazwischen.

Danach drücke bitte so fest wie du kannst auf die Taste, aber nicht so stark, dass es wehtut. Auch diese Messung wird 3 mal hintereinander durchgeführt. Dasselbe machen wir mit acht weiteren Gegenständen.

Ziehe bitte an den nächsten 2 Gegenständen mit normaler Kraft, 3 mal hintereinander. Ziehe danach bitte so stark wie möglich, wieder 3 mal hintereinander.

An den letzten 2 Gegenständen soll gedreht werden, wieder 3 mal mit normaler, dann 3 mal mit starker Kraft.

Und wenn etwas nicht klappt?

Falls eine Messung mal nicht klappt, wird sie höchstens 3 mal wiederholt. Es wird aufgeschrieben, welche Probleme es gab. Falls kein Versuch geklappt hat, wird auch kein Ergebnis aufgeschrieben.

Nach den Tests bitte ich Dich, einen Fragebogen anzukreuzen. Darin sollst Du bitte für jedes Gerät einen Smiley ankreuzen, der anzeigt, wie gut dir das Gerät gefallen hat.

Wer weiß hinterher wie stark ich mit den Fingern gedrückt habe?

Deine Daten (z.B. Dein Alter, Deine Körpergröße) werden aufgeschrieben und getrennt von Deinem Namen gespeichert. Statt Deinem Namen wird ein Code dazugeschrieben.

Die Zuordnung der Daten zu Deinem Namen ist nur möglich, wenn der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem man den Code knacken kann. Nur ich habe den Schlüssel, also kann keiner wissen, welcher Freiwillige welche Kraft hat. Diese verschlüsselten Daten werden auch an die Pharma-Firma Boehringer Ingelheim weitergegeben.

Kann etwas Unangenehmes passieren?

Natürlich hoffe ich, dass alles gut klappt und es während der Studie nicht zu Unfällen, Verletzungen oder Schäden kommt. Falls einer der Mitarbeiter der Studie daran

Schuld ist, dass doch so etwas passiert, dann sind alle freiwilligen Teilnehmer, also auch Du, versichert und bekommen eine Wiedergutmachung. Wenn ein Unfall passiert, an dem niemand Schuld ist, ist man nicht über unsere Studie versichert, sondern durch andere Versicherungen.

Genauere Erklärungen dazu haben Deine Eltern erhalten.

Was, wenn ich doch nicht mitmachen möchte?

Du und Deine Eltern können sich jederzeit dazu entscheiden, dass Du doch nicht an der Studie teilnimmst. Ich bin euch dann nicht böse und ihr müsst mir auch keine Gründe nennen, warum ihr nicht mehr teilnehmt. Deinen Namen werde ich dann einfach aus meinem Studien-Buch löschen.

Wem kann ich meine Fragen stellen?

Anna-Maria Ciciliani, Apothekerin

Einwilligungserklärung Klinische Forschung

Für Kinder 10-13 Jahre

Studientitel: *Fingerkraftmessung von erwachsenen, pädiatrischen und geriatrischen Probanden beim Bedienen verschiedener Inhalator-Typen*

Möchtest Du mitmachen?

Wenn Du bei der Studie mitmachen möchtest, bitten wir Dich, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du sagst uns damit, dass Du an der Studie teilnehmen möchtest und weißt, dass dies freiwillig ist. Du kannst aber auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest. Du wirst dadurch auch keine Nachteile haben.

Ich möchte an dieser Studie teilnehmen.

Name des Kindes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift Kind

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und mich davon überzeugt, dass das Kind die Information über die Studie verstanden hat, keine weiteren Fragen hat und *die Teilnahme nicht ablehnt*.

Name der Prüfapothekerin in Druckbuchstaben

Ort, Datum Unterschrift der Prüfapothekerin

Information für Jugendliche (14-17 Jahre)

Liebe Jugendliche, Lieber Jugendlicher,

ich möchte Dich fragen, ob Du bereit bist, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Solche Studien dienen der Forschung in der Medizin. Sie sind notwendig, um genauer herauszufinden, ob und wie gut neue Medikamente wirken, wie gut sie vertragen werden oder wie gut Probanden mit der Handhabung oder Einnahme zurechtkommen. Die Studie, die ich Dir hier vorstelle, wird in Mainz und Umgebung durchgeführt; es sollen insgesamt 20 Kinder und Jugendliche daran teilnehmen, zudem 40 Erwachsene. Die Firma Boehringer Ingelheim unterstützt mich bei dieser Studie.

Ob Du bei der Studie mitmachen möchtest, kannst Du zusammen mit Deinen Eltern selbst entscheiden. Deine Teilnahme ist, auch wenn Deine Eltern zustimmen, freiwillig; niemand zwingt Dich. Wenn Du nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchtest, entstehen Dir daraus keine Nachteile.

Ob Du mitmachen willst, musst Du nicht gleich entscheiden; lass Dir ruhig Zeit, um darüber nachzudenken. Diese Information soll Dir bei Deiner Entscheidung helfen, denn es ist wichtig, dass Du alles verstehst. Auch Deine Eltern haben von uns eine schriftliche Information bekommen. Wenn Ihr alles gelesen habt, werdet Ihr Euch

darüber unterhalten. Deine Eltern werden sicher die meisten Fragen, die Du hast, beantworten können. Alles andere kannst Du gerne mich fragen. Ich werde genügend Zeit haben, Deine Fragen zu beantworten.

Ich führe diese wissenschaftliche Studie für meine Doktorarbeit an der Universität Mainz durch. Der Titel der Studie lautet „Fingerkraftmessung von erwachsenen, pädiatrischen und geriatrischen Probanden bei der Bedienung verschiedener Inhalator-Typen (*Respimat®*, *Breezhaler®*, *Aerolizer®*, *Genuair®*, *Turbohaler®*, *Diskus®*, *Ellipta®*, *Handihaler®*, *Atrovent® Dosieraerosol*)“.

Du hast die Gelegenheit, daran teilzunehmen und Deine Fingerkraft messen zu lassen. Möchtest Du an dieser freiwilligen Studie teilnehmen? Ich würde gerne die Bedienung auf Video aufzeichnen oder Fotos dabei machen. Du kannst entscheiden, ob Du mit oder ohne Videoaufzeichnung und Fotoaufnahmen an der Studie teilnehmen möchtest. Die Videos und Fotos werden wieder gelöscht, nachdem ich sie mir angeschaut habe.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Wie wir aus vielen Studien wissen, ist gerade die falsche Handhabung von Inhalationsgeräten ein Grund für mangelnden Behandlungserfolg, vor allem wenn das Gerät auch noch zu schwer zu bedienen ist, weil der Patient nicht die nötige Kraft z.B. zum Drücken einer Auslösetaste hat.

Mit dieser Studie soll untersucht werden wie stark sich die Fingerkräfte von Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen und älteren Menschen (über 65 Jahre) unterscheiden und ob alle Probanden in der Lage wären, genug Kraft für die Bedienung von verschiedenen Inhalatoren aufzubringen.

Dazu haben wir in die Inhalatoren kleine Drucksensoren eingebaut, sodass die Kraft beim Drücken auf den Inhalator gemessen werden kann.

Dabei wird Dir kein Medikament verabreicht, so dass kein Risiko für Nebenwirkungen besteht. Allgemeine Hygienestandards werden selbstverständlich berücksichtigt, indem wieder verwendete Teile entsprechend gereinigt und desinfiziert werden.

Jeder Proband bzw. jedes Kind wird während der Handhabung von mir genau beobachtet und es werden verschiedene Beobachtungen aufgeschrieben (zum Beispiel die Kraft, mit der Du mit dem Finger drücken oder mit der Hand drehen kannst, Probleme bei der Bedienung). Falls Du damit einverstanden bist, wird zusätzlich eine Videoaufzeichnung oder Fotoaufnahme der Bedienung durchgeführt.

Voraussetzung zur Teilnahme

Freiwillige, die unter keiner sehr schweren Krankheit leiden.

Kinder über 5 Jahre, deren Eltern ihre Einverständnis gegeben haben.

Erwachsene, die ihre Einverständnis gegeben haben und keinen rechtlichen Vormund haben.

Zeitaufwand

Der Zeitaufwand für die Teilnahme an der Studie ist gering. Die Tests werden etwa ein bis zwei Stunden dauern.

Ablauf der Studie

Nach einem Gespräch mit mir und nachdem Du und Deine Eltern die Einwilligungserklärung unterschrieben habt, werden Deine Daten (z.B. dein Alter, deine Körpergröße, Gewicht, Erkrankungen, Trainingszustand, Medikamente) aufgeschrieben und pseudonymisiert (das bedeutet getrennt von Deinem Namen) gespeichert.

Deine Eltern können entscheiden, ob Sie bei der Messung dabei sein und Dir die Bedienung des Inhalators und das Ausfüllen des Fragebogens erklären möchten oder ob ich das erklären soll.

Dann beginnt die eigentliche Testphase: Ich gebe Dir den Inhalator und eine Abbildung, auf der der Gebrauch des Inhalators (das Drücken, Drehen oder Ziehen) dargestellt ist.

Durchführung: Was soll ich dann machen?

Nimm den Gegenstand bitte so in die Hand, wie Du es auf dem Bild der Bedienungsanleitung siehst.

Bitte drücke nun mit normaler, mittelstarker Kraft auf die Taste des Gegenstandes. Die Tasten lassen sich nicht bewegen, das ist ganz normal. Währenddessen wird automatisch Deine Kraft gemessen, ich beobachte das Messergebnis am Bildschirm. Diese Messung wird 3 mal hintereinander durchgeführt, also drücke 3 mal hintereinander mit kurzen Pausen dazwischen.

Danach drücke bitte so fest wie du kannst auf die Taste, aber nicht so stark, dass es schmerzhaft wird. Auch diese Messung wird 3 mal durchgeführt. Dasselbe machen wir mit acht weiteren Gegenständen.

Ziehe bitte an den nächsten 2 Gegenständen mit normaler Kraft, 3 mal hintereinander. Ziehe danach bitte so stark wie möglich, wieder 3 mal hintereinander.

An den letzten 2 Gegenständen soll gedreht werden, wieder 3 mal mit normaler, dann 3 mal mit starker Kraft.

Falls es bei einer Ausführung zu Fehlanwendungen aufgrund von Verständnisproblemen oder motorischen Schwierigkeiten kommt, wird die Einzelmessung bis zu 3 mal wiederholt. Es wird dokumentiert, welche Probleme aufgetreten sind. Falls keiner dieser Versuche korrekt war, werden auch keine Messdaten erhoben.

Nach Beendigung der Tests wirst Du gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Darin sollst Du darüber Auskunft geben, wie Dir die Inhalatoren, vor allem die Drucktasten, gefallen haben und wie zufrieden Du mit der Handhabung warst.

Was geschieht mit meinen Daten?

Deine personenbezogenen Daten werden pseudonymisiert gespeichert, das heißt als Zuordnung zu einem Zahlen- und Buchstabencode statt zu Deinem Namen.

Die Zuordnung der Daten zu Deinem Namen ist nur möglich, wenn der hierfür verwendete Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden.

Diese verschlüsselten Daten werden auch an die Pharma-Firma Boehringer Ingelheim weitergegeben.

Bin ich während der Studie versichert?

Vorsorglich wirst Du darauf hingewiesen, dass eine Versicherung für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, nicht abgeschlossen wurde. Falls einer der Mitarbeiter der Studie daran Schuld ist, dass es zu einem gesundheitlichen Schaden kommt, dann sind alle freiwilligen Teilnehmer, also auch Du, versichert. Wegeunfälle sind ebenfalls nicht versichert.

Nähere Informationen dazu haben Deine Eltern erhalten. Das betrifft auch die Frage, was geschehen muss, wenn Du den Verdacht hast, dass die Studie bei Dir einen Gesundheitsschaden verursacht haben könnte.

Wer entscheidet, ob ich aus der Studie ausscheide?

Du kannst jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Deine Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Dir dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass Deine Teilnahme aus anderen Gründen beendet werden muss, z. B. wenn die Studiendauer (6 Monate) abgelaufen ist.

Bei Studienwiderruf werden die erhobenen Daten anonymisiert.

Kontakt Daten bei Fragen:

Anna-Maria Ciciliani, Apothekerin

Einwilligungserklärung Klinische Forschung

Für Jugendliche (mit Erklärung zum Datenschutz)

Studientitel: *Fingerkraftmessung von erwachsenen, pädiatrischen und geriatrischen Probanden beim Bedienen verschiedener Inhalator-Typen*

Voraussetzung für Deine Teilnahme ist, dass Du einverstanden bist. Wenn ja, bitten wir Dich, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du bestätigst uns damit, dass Du an der Studie teilnehmen möchtest und weißt, dass dies freiwillig ist, alle Deine Fragen zu Deiner Zufriedenheit beantwortet wurden und Du genügend Zeit hattest, Deine Teilnahme zu bedenken. Du kannst aber auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest. Du wirst deshalb auch keine Nachteile haben.

Ich erkläre mich freiwillig bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Mit der Erhebung und Verwendung meiner Daten wie in der mir ausgehändigten Informationsschrift beschrieben bin ich einverstanden.

Name des Jugendlichen in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift Jugendlicher



















































Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Jugendlichen eingeholt. Ich habe mich davon überzeugt, dass der Jugendliche alles verstanden hat, keine weiteren Fragen mehr hat und seiner Teilnahme zustimmt.











Name des Apothekers in Druckbuchstaben

Unterschrift des aufklärenden Apothekers

Zufriedenheitsfragebogen, Pseudonym: _____

Wie zufrieden waren Sie / warst Du mit dem Bedienen der Inhalatoren mit Drucksensoren, bezogen darauf, **wie angenehm die Hand- und Fingerposition und die Tastenform** war? Kreuzen Sie / Kreuze bitte den entsprechenden Smiley an.

| | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
|---------------------------|---|---|---|---|---|
| Respimat Taste |  |  |  |  |  |
| Breezhaler |  |  |  |  |  |
| Aerolizer |  |  |  |  |  |
| Genuair |  |  |  |  |  |
| Diskus |  |  |  |  |  |
| Ellipta |  |  |  |  |  |
| Handihaler |  |  |  |  |  |
| Atrovent Dosieraerosol |  |  |  |  |  |
| Respimat drehen |  |  |  |  |  |
| Turbohaler drehen |  |  |  |  |  |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| Respimat Hülle abziehen |  |  |  |  |  |
| Respimat Kartusche abziehen |  |  |  |  |  |

8.4. Lebenslauf

| | |
|--|--|
| | |
| | |

| | |
|--|--|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

9. Literaturverzeichnis

- 1 Voshaar T: Therapy with aerosols. ed 1, UNI-MED Verlag AG, 2005.
- 2 Bickmann D, Wachtel H, Kroeger R, Langguth P: Examining Inhaler Performance Using a Child's Throat Model; in Dalby RN, Byron PR, Peart J, Suman JD, Farr SJ, Young PM, (eds): RDD 2008. 2008, pp 565-570.
- 3 Ruzycki CA, Golshahi L, Vehring R, Finlay WH: Comparison of In Vitro Deposition of Pharmaceutical Aerosols in an Idealized Child Throat with In Vivo Deposition in the Upper Respiratory Tract of Children. Pharmaceutical Research. In press.
- 4 Zhang Y, Gilbertson K, Finlay WH: In vivo-in vitro comparison of deposition in three mouth-throat models with Qvar and Turbuhaler inhalers. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 2007;20:227-235.
- 5 Haynes A, Geller D, Weers J, Ament B, Pavkov R, Malcolmson R, Debonnett L, Mastoridis P, Yadao A, Heuerding S: Inhalation of tobramycin using simulated cystic fibrosis patient profiles. Pediatric Pulmonology 2016.
- 6 Langguth P, Fricker G, Wunderli-Allenspach H: Biopharmazie. Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- 7 Respirationstrakt:
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e6/Respiratory_system_complete_d_e.svg
- 8 Barnes PJ, Nadel JA, Roberts JM, Basbaum CB: Muscarinic receptors in lung and trachea: Autoradiographic localization using [3H]quinuclidinyl benzilate. European Journal of Pharmacology 1982;86:103-106.
- 9 Asthma attack:
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4a/Asthma_attack-illustration_NIH.jpg?uselang=de
- 10 Lungs with COPD:
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/93/Copd_2010.jpg?uselang=de
- 11 Acetylcholin receptor:
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1e/MuskelEndplatte.png?uselang=de>
- 12 Junqueira LC, Carneiro J: Respiratory System; Histology. 2004, p 287.
- 13 Mak JCW, Barnes PJ: Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. American Review of Respiratory Disease 1990;141:1559-1568.
- 14 Schiebler TH: Respiratory System; Anatomy. 1999, p 498.
- 15 Lammers J, Minette P, McCuster M, Barnes PJ: The Role of Pirenzepine-sensitive (M1) Muscarinic Receptors in vagally Mediated Bronchoconstriction in Humans. American Review of Respiratory Disease 1989;139:446-449.

- 16 Haefeli-Bleuer B, Weibel ER: Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anatomical Record* 1988;220:401-414.
- 17 Ikeda T, Anisuzzaman ASM, Yoshiki H, Sasaki M, Koshiji T, Uwada J, Nishimune A, Itoh H, Muramatsu I: Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and b-adrenoceptors in human airways. *British Journal of Pharmacology* 2012;166:1804-1814.
- 18 Lung: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a2/Lungs.gif?uselang=de>
- 19 De Backer JW, Vos WG, Vinchurkar SC, Claes R, Drollmann A, Wulfrank D, Parizel PM, Germonpre P, De Backer W: Validation of computational fluid dynamics in CT-based airway models with SPECT/CT. *Radiology* 2010;257:854-862.
- 20 Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA: Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle. Marked differences between large and small airways. *American Review of Respiratory Disease* 1983;127:758-762.
- 21 van Koppen CJ, Rodrigues de Miranda JF, Beld AJ, Hermanussen MW, Lammers JWJ, van Ginneken CAM: Characterization of the muscarinic receptor in human tracheal smooth muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1985;331:247-252.
- 22 Bo Olsson LBHLMs: Validation of a General In Vitro Approach for Prediction of Total Lung Deposition in Healthy Adults for Pharmaceutical Inhalation Products; *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2013;26: pp 1-15.
- 23 Son YJ, Longest PW, Tian G, Hindle M: Evaluation and modification of commercial dry powder inhalers for the aerosolization of a submicrometer excipient enhanced growth (EEG) formulation. *Eur J Pharm Sci* 2013;49:390-399.
- 24 Tian G, Longest PW, Su G, Hindle M: Characterization of respiratory drug delivery with enhanced condensational growth using an individual path model of the entire tracheobronchial airways. *Annals of Biomedical Engineering* 2011;39:1136-1153.
- 25 Finlay WH: *The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols*. Academic Press, 2001.
- 26 A.Johnstone, M.Uddin, A.Pollard, A.Heenan, W.H.Finlay: The flow inside an idealised form of the human extra-thoracic airway. *Experiments in Fluids* 2004;37:673-689.
- 27 Wachtel H, Bickmann D, Breikreutz J, Langguth P: Can Pediatric Throat Models and Air Flow Profiles Improve Our Dose Finding Strategy?; *Respiratory Drug Delivery* 2010. 2010, pp 195-204.
- 28 Wachtel H, Flüge T, Gössl R: FLOW - PRESSURE - ENERGY - POWER: WHICH IS THE ESSENTIAL FACTOR IN BREATHING PATTERNS OF PATIENTS USING INHALERS?; *Respiratory Drug Delivery* 2006. 2006, pp 511-514.
- 29 Byron PR, Hindle M, Lange CF, Longest PW, McRobbie D, Oldham MJ, Olsson B, Thiel CG, Wachtel H, Finlay WH: In vivo-in vitro correlations: Predicting pulmonary drug deposition from pharmaceutical aerosols. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2010;23:S59-S69.
- 30 Delvadia RR, Longest PW, Byron PR: In vitro tests for aerosol deposition. i: Scaling a physical model of the upper airways to predict drug deposition variation in normal humans. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2012;25:32-40.

- 31 Phillips CG, Kaye SR, Schroter RC: A diameter-based reconstruction of the branching pattern of the human bronchial tree Part I. Description and application. *Respiration Physiology* 1994;98:193-217.
- 32 Raabe O, Yeh H, Schum G, Phalen R: TRACHEOBRONCHIAL GEOMETRY: HUMAN, DOG, RAT, HAMSTER - A Compilation of Selected Data From the Project Respiratory Tract Deposition Models. U.S. Energy Research and Development Administration, Division of Biomedical and Environmental Research / Inhalation Toxicology Research Institute, Lovelace Foundation for Medical Education and Research, Albuquerque: 1976. P. O. Box 5890, Albuquerque, New Mexico 87115, U.S. Energy Research and Development Administration, Division of Biomedical and Environmental Research, 1976.
- 33 Asgharian B, Price OT, Hofmann W: Prediction of particle deposition in the human lung using realistic models of lung ventilation. *Journal of Aerosol Science* 2006;37:1209-1221.
- 34 Horsfield K, Cumming G: Morphology of the bronchial tree in man. *Journal of applied physiology* 1968;24:373-383.
- 35 FINLAY WARR, LANGE CARL, KING MALC, SPEERT DAVI: Lung Delivery of Aerosolized Dextran. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;161:91-97.
- 36 Mead-Hunter R, King AJC, Larcombe AN, Mullins BJ: The influence of moving walls on respiratory aerosol deposition modelling. *Journal of Aerosol Science* 2013;64:48-59.
- 37 Weibel ER: Morphometry of the human lung: The state of the art after two decades. *Clinical Respiratory Physiology* 1979;15:999-1013.
- 38 Worth Longest P, Vinchurkar S: Validating CFD predictions of respiratory aerosol deposition: Effects of upstream transition and turbulence. *Journal of Biomechanics* 2007;40:305-316.
- 39 Martonen TB, Schroeter JD, Fleming JS: 3D in silico modeling of the human respiratory system for inhaled drug delivery and imaging analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007;96:603-617.
- 40 Mayer D, Bartz D, Fischer J, Ley S, Del Rio A, Thust S, Kauczor HU, Heussel CP: Hybrid Segmentation and Virtual Bronchoscopy Based on CT Images. *Academic Radiology* 2004;11:551-565.
- 41 Bartz D, Mayer D, Fischer J, Ley S, Del Rio A, Thust S, Peter Heussel C, Kauczor HU, Strasser W: Hybrid Segmentation and Exploration of the Human Lungs; 2003, pp 177-184.
- 42 Chaudhuri SR, Lukacova V: Simulating delivery of pulmonary (and intranasal) aerosolised drugs. *ONdrugDelivery* 2010;26-30.
- 43 Smith He: ICRP Publication 66: Human respiratory tract model for radiological protection; 1995.
- 44 Longest PW, Holbrook LT: In silico models of aerosol delivery to the respiratory tract - Development and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2012;64:296-311.

- 45 Brand P, Meyer T, Weuthen T, Timmer W, Berkel E, Wallenstein G, Scheuch G: Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Pharmacology* 2007;47:1335-1341.
- 46 Dolovich MB, Bailey DL: Positron emission tomography (PET) for assessing aerosol deposition of orally inhaled drug products. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* 2012;25:S52-S71.
- 47 Malmberg LP, Ryttila P, Happonen P, Haahtela T: Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2010;5:257-262.
- 48 Robitaille C, Boulet LP: Asthma in the elderly. *Rev Mal Respir* 2014;31:478-487.
- 49 Kim CS, Hu SC: Regional deposition of inhaled particles in human lungs; comparison between men and women. *Journal of Applied Physiology* 1998;84:1834-1844.
- 50 Bonnelykke K, Chawes BLK, Vindfeld S, Moore AC, Bisgaard H: Aerosol particle size does not predict pharmacokinetic determined lung dose in children. *Journal of Clinical Pharmacology* 2013;53:517-522.
- 51 Karrasch S, Flexeder C, Behr J, Holle R, Huber RM, J+Arres RA, Nowak D, Peters A, Wichmann HE, Heinrich J, Schulz H: Spirometric reference values for advanced age from a South German population. *Respiration* 2013;85:210-219.
- 52 Mühlfeld L, Langguth P, Häusler H, Hagels H: Influence of blister package design on usability among older adults. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2012;34:553-560.
- 53 Frohnhofen H, Hagen O: Handgrip strength measurement as a predictor for successful dry powder inhaler treatment. Application in older individuals with COPD. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2011;44:245-249.
- 54 Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J: Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:62-68
- 55 Comorbidities of arthritis:
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/84/ArthritisComorbiditiesCommonsLamiotEn.jpg?uselang=de>
- 56 Johnstone A, Uddin M, Pollard A, Heenan A, Finlay WH: The flow inside an idealised form of the human extra-thoracic airway. *Experiments in Fluids* 2004;37:673-689
- 57 Acridinium bromide:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Acridinium_bromide.svg?uselang=de
- 58 Glycopyrronium bromide:
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6c/Glycopyrronium_bromide.svg?uselang=de

- 59 RELVAR® ELLIPTA® receives European marketing authorisation for the treatment of asthma and COPD: <http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2013/relvar-ellipta-receives-european-marketing-authorisation-for-the-treatment-of-asthma-and-copd/>
- 60 GSK receives approval for Incruse™ Ellipta® (umeclidinium) in the US for the treatment of COPD: <http://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/2014/gsk-receives-approval-for-incruse-ellipta-umeclidinium-in-the-us-for-the-treatment-of-copdandnbsp/>
- 61 Tiotropiumbromid: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b4/Tiotropium_bromide_synthesis.svg?uselang=de
- 62 Fluticasonfuroat: https://ixquick-proxy.com/do/show_picture.pl?l=deutsch&rais=1&oiu=https%3A%2F%2Fupload.wikimedia.org%2Fwikipedia%2Fcommons%2Fthumb%2F%2F%2Ffluticasone_propionate.svg%2F220px-Fluticasone_propionate_svg.png&sp=03af12dfd43a3f0f95495f1db96fa067
- 63 Vilanterol: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vilanterol.svg?uselang=de>
- 64 Spiriva Approval History: <http://www.drugs.com/history/spiriva.html>
- 65 New SPIRIVA® Respimat® inhaler completes European approval process for COPD: http://www.boehringer-ingelheim.ca/en/news/press_releases/2007/25_july_2007.html
- 66 Spiriva Respimat Approval History: <http://www.drugs.com/history/spiriva-respimat.html>
- 67 Summary for the public: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002430/WC500133772.pdf
- 68 Summary for the public: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002211/WC500132664.pdf
- 69 RELVAR® ELLIPTA® receives European marketing authorisation for the treatment of asthma and COPD: <http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2013/relvar-ellipta-receives-european-marketing-authorisation-for-the-treatment-of-asthma-and-copd/>
- 70 FDA Approves Anoro Ellipta: <http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-anoro-ellipta-chronic-obstructive-pulmonary-3992.html>
- 71 GSK receives approval for Incruse™ Ellipta® (umeclidinium) in the US for the treatment of COPD: <http://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/2014/gsk-receives-approval-for-incruse-ellipta-umeclidinium-in-the-us-for-the-treatment-of-copdandnbsp/>
- 72 Zanker D, Cuoghi E, Singh D, Ehlich H, Sommerer K, Jauernig J: In Vitro Dose Delivery Performance of Glycopyrronium using Representative Inspiratory Flow Profiles derived from COPD Patients; DDL Edinburgh. 2012.
- 73 Heistracher T, Hofmann W: Physiologically realistic models of bronchial airway bifurcations. Journal of Aerosol Science 1995;26:497-509.

- 74 Longest PW, Tian G, Delvadia R, Hindle M: Development of a stochastic individual path (SIP) model for predicting the deposition of pharmaceutical aerosols: Effects of turbulence, polydisperse aerosol size, and evaluation of multiple lung lobes. *Aerosol Sci Technol* 2012;46:1271-1285.
- 75 Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G: User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage* 2006;31:1116-1128.
- 76 Rathgeber, Zürcher, Kietzmann, Weyland: Heat and humidity exchanger for climatisation of the inspired air of intubated patients in intensive medicine. *Der Anaesthetist* 1995;44:274-283.
- 77 Voshaar T, Kohlhaeufl M, Lehr CM, Lindemann H, Matthys H, Meyer T, Olschewski H, Paul KD, Rabe F, Raschke F, Scheuch G, App EM, Schmehl T, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H, Berdel D, Buhl R, Fischer J, Gessler T, Haidl P, Heyder J, Koehler D: Recommendations for the choice of inhalatory systems for drug prescription. *Pneumologie* 2001;55:579-586.
- 78 Voshaar T, App EM, Berdel D, Buhl R, Fischer J, Gessler T, Haidl P, Heyder J, Koehler D, Kohlhaeufl M, Lehr C-M, Lindemann H, Matthys H, Meyer T, Olschewski H, Paul KD, Rabe K, Raschke F, Scheuch G, Schmehl T, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H: Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. *Pneumologie* 2001;55:579-586.
- 79 Kuttler A, Dimke T: A Novel Biophysical Simulation Model Of Drug Deposition Implemented To Predict And Optimize Qva149 Delivery To The Lungs; ATS. 2014.
- 80 Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, Macht S, Greguletz R, Falques M, Jarreta D, Garcia Gil E: Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respiratory Medicine* 2009;103:1832-1837.
- 81 Weda M, Zanen P, Boer AHD, Barends DM, Frijlink HW: An investigation into the predictive value of cascade impactor results for side effects of inhaled salbutamol. *International Journal of Pharmaceutics* 2004;287:79-87.
- 82 Howarth PH: Why particle size should affect clinical response to inhaled therapy. *Journal of Aerosol Medicine: Deposition, Clearance, and Effects in the Lung* 2001;14:S27-S34.
- 83 Wilson AJ, Murphy CM, Brook BS, Breen D, Miles AW, Tilley DG: A computer model of the artificially ventilated human respiratory system in adult intensive care. *Med Eng Phys* 2009;31:1118-1133.
- 84 Oldham MJ, Phalen RF, Heistracher T: Computational fluid dynamic predictions and experimental results for particle deposition in an airway model. *Aerosol Science and Technology* 2000;32:61-71.
- 85 Katan JT, Hofemeier P, Sznitman J: Computational Models of Inhalation Therapy in Early Childhood: Therapeutic Aerosols in the Developing Acinus. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:288-298.

- 86 Stewart JI, Criner GJ: The small airways in chronic obstructive pulmonary disease: Pathology and effects on disease progression and survival. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2013;19:109-115.
- 87 Balashazy I, Hofmann W: Deposition of aerosols in asymmetric airway bifurcations. *Journal of Aerosol Science* 1995;26:273-292.
- 88 Borghardt JM, Weber B, Staab A, Kunz C, Schiewe J, Kloft C: Expanding the Mechanistic Knowledge About Pulmonary Absorption Processes Using a Population Pharmacokinetic Model for Inhaled Olodaterol; 2014.
- 89 Brand P, Hederer B, Austen G, Dewberry H, Meyer T: Higher lung deposition with Respimat® Soft Mist™ Inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *International Journal of COPD* 2008;3:763-770.
- 90 Brand P, Hederer B, Loewe L, Herpich S, Haeussermann S, Sommerer K: Flow Dependency of Lung Deposition after inhalation with a HFA-pMDI and the Respimat Soft Inhaler in COPD patients. *Pneumologie* 2007;61:127.
- 91 Newman SP, Steed KP, Reader SJ, Hooper G, Zierenberg B: Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1996;85:960-964.
- 92 Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, De Miquel G: Lung deposition of acclidinium bromide from Genuair®, a multidose dry powder inhaler. *Respiration* 2009;78:322-328.
- 93 Fleming J, Bailey DL, Chan HK, Conway J, Kuehl PJ, Laube BL, Newman S: Standardization of techniques for using single-photon emission computed tomography (SPECT) for aerosol deposition assessment of orally inhaled products. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* 2012;25:S29-S51.
- 94 Verbanck S, Ghorbaniasl G, Biddiscombe MF, Dragojlovic D, Ricks N, Lacor C, Ilse B, de Mey J, Schuermans D, Underwood SR, Barnes PJ, Vincken W, Usmani OS: Inhaled Aerosol Distribution in Human Airways: A Scintigraphy-Guided Study in a 3D Printed Model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:1-9.
- 95 Dal Negro RW, Povero M: The economic impact of educational training assessed by the handling questionnaire with three inhalation devices in asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Outcomes Res* 2016;8:171-176.
- 96 Doughty DV, Hsu W, Dalby RN: Automated actuation of nasal spray products: Effect of hand-related variability on the in vitro performance of Flonase nasal spray. *Drug Dev Ind Pharm* 2014;40:711-718.
- 97 Maggio RM, Vignaduzzo SE, Kaufman TS: Practical and regulatory considerations for stability-indicating methods for the assay of bulk drugs and drug formulations. *Trends in Analytical chemistry*. 2013;49:57-70.