

Modelluntersuchungen zur Partikeldeposition inhalativer Arzneiformen bei Kindern und Erwachsenen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Antje Below

aus Röbel/Müritz

Düsseldorf, Februar 2013

aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Koreferent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Mai 2013

Inhalt

Inhalt	I
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Glossar	VII
1. Einleitung und Ziele der Arbeit	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Ziele der Arbeit	5
2. Allgemeiner Teil.....	7
2.1. Inhalative Arzneiformen	7
2.1.1. Ziele der inhalativen Therapie	7
2.1.2. Pulverinhalatoren.....	10
2.1.2.1. Einleitung	10
2.1.2.2. Aktive Pulverinhalatoren.....	12
2.1.2.3. Designs der passiven Pulverinhalatoren	13
2.1.2.4. Arzneizubereitung	19
2.2. Physiologie und Anatomie der Atemwege	21
2.2.1. <i>In vivo</i> Verhältnisse	21
2.2.2. <i>In vitro</i> Modelle	23
2.3. Depositionsbestimmungen – <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> , <i>in silico</i>	27
3. Ergebnisse und Diskussion	31
3.1. Charakterisierung der idealisierten Modelle	31
3.1.1. Einleitung	31
3.1.2. Einfluss der Beschichtung	32
3.1.3. Position des Inhalators zum oropharyngealen Modell	34
3.1.4. Depositionsverhalten monodisperser Partikel	35
3.1.5. Zusammenfassung: Charakterisierung der Modelle	38
3.2. Performance von Pulverinhalatoren in handelsüblichen Arzneimitteln	39
3.2.1. Einleitung	39
3.2.2. Novolizer®	41
3.2.2.1. Produkteigenschaften	41
3.2.2.2. Depositionsuntersuchungen mit dem Novolizer® unter Ph.Eur.- Bedingungen	41

3.2.2.3.	Einfluss des Volumens und der Flussrate auf die abgegebene Dosis ..	43
3.2.2.4.	Performance bei Variation der konstanten Inhalationsparameter	45
3.2.2.5.	Verwendung von simulierten Atemprofilen.....	49
3.2.2.6.	Zusammenfassung: Performance Novolizer®	53
3.2.3.	Easyhaler®	55
3.2.3.1.	Produkteigenschaften	55
3.2.3.2.	Depositionsuntersuchungen mit dem Easyhaler® unter Ph.Eur.- Bedingungen	55
3.2.3.3.	Einfluss des Volumens und der Flussrate auf die abgegebene Dosis ..	57
3.2.3.4.	Performance bei Variation der konstanten Inhalationsparameter	57
3.2.3.5.	Verwendung von simulierten Atemprofilen.....	60
3.2.3.6.	Zusammenfassung: Performance Easyhaler®	63
3.2.4.	Twisthaler®	65
3.2.4.1.	Produkteigenschaften	65
3.2.4.2.	Depositionsuntersuchungen mit dem Twisthaler® unter Ph.Eur.- Bedingungen	65
3.2.4.3.	Einfluss des Volumens und der Flussrate auf die abgegebene Dosis ..	67
3.2.4.4.	Performance bei Variation der konstanten Inhalationsparameter	67
3.2.4.5.	Verwendung von simulierten Atemprofilen.....	69
3.2.4.6.	Zusammenfassung: Performance Twisthaler®	71
3.2.5.	Zusammenfassung: Performance der DPIs.....	73
3.3.	Performance der Inhalatoren in Abhängigkeit der Arzneizubereitung	76
3.3.1.	Einleitung.....	76
3.3.2.	Inhalatoren mit abgestimmter Pulvermischung	77
3.3.3.	Partikelgröße des Träger-Hilfsstoffs	82
3.3.4.	Effektivität der Dispergiermechanismen für Softpellets	84
3.3.5.	Zusammenfassung: Arzneizubereitung	87
3.4.	Prädiktabilität des pädiatrischen Modells.....	88
4.	Zusammenfassung.....	91
5.	Summary	93
6.	Experimenteller Teil.....	95
6.1.	Materialien.....	95
6.1.1.	Arzneistoffe	95
6.1.2.	Hilfsstoffe	95
6.1.3.	Weitere Substanzen	96

6.1.4.	Geometrien als Probeneinlass.....	96
6.2.	Methoden	98
6.2.1.	Aufnahme von Atemprofilen	98
6.2.2.	Methoden zur Charakterisierung inhalativer Arzneiformen.....	99
6.2.2.1.	Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis	99
6.2.2.2.	Depositionsuntersuchungen mit Probensammelrohr.....	100
6.2.2.3.	Aerodynamische Beurteilung.....	102
6.2.2.3.1.	Allgemeiner Aufbau	102
6.2.2.3.2.	Beschichtung	104
6.2.2.3.3.	Verwendung simulierter Atemprofile	105
6.2.2.4.	Bestimmung des Gehaltes der Arzneizubereitung	106
6.2.2.5.	Bestimmung der extrathorakalen Deposition, pulmonalen Deposition und <i>in vitro</i> Lungendosis	106
6.2.2.6.	Bestimmung des spezifischen Strömungswiderstandes	107
6.2.3.	Untersuchungen mit monodispersen Partikeln	108
6.2.4.	Herstellungsmethoden.....	110
6.2.4.1.	Herstellung der Beschichtungslösung.....	110
6.2.4.2.	Herstellung der Methylenblaulösungen.....	110
6.2.4.3.	Herstellung der Pulvermischungen	110
6.2.5.	Analytische Methoden	111
6.2.5.1.	Gehaltsbestimmungen mittels HPLC.....	111
6.2.5.1.1.	Salbutamolsulfat	111
6.2.5.1.2.	Mometasonfuroat	111
6.2.5.2.	Gehaltsbestimmung mittels UV-Spektroskopie	113
6.2.5.2.1.	Budesonid.....	113
6.2.5.2.2.	Methylenblau	113
6.2.5.3.	Rasterelektronenmikroskopie.....	113
6.2.5.4.	Laserdiffraktometrie	113
6.2.6.	Statistische Auswertung	114
7.	Literatur	115
8.	Danksagung.....	128

Abkürzungsverzeichnis

ACI	Andersen Kaskadenimpaktor (Gerät D nach Ph.Eur.)
c	Konzentration
CF	zystische Fibrose
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DPI	dry powder inhaler, Pulverinhalator
ETD	extrathorakale Deposition
Gl.	Gleichung
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICH	International Conference on Harmonization
ICS	inhalative Glukokortikoide
IVLD	<i>in vitro</i> Lungendosis
LABA	langwirksames β_2 -Sympathomimetikum
LJ	Lebensjahr
LTRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonist
MDI	metered dose inhaler, Druckgas-Dosierinhalator
MMAD	mediane aerodynamische Massendurchmesser
MSLI	Mehrstufiger Flüssigkeitsimpaktor (Gerät C nach Ph.Eur.)
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang
NGI	Next Generation Pharmaceutical Impactor (Gerät E nach Ph.Eur.)
PD	pulmonale Deposition
Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch
PIF	peak inspiratory flow rate, inspiratorischer Spitzenfluss
PIP	paediatric investigation plan, pädiatrisches Prüfkonzept
PK	Pharmakokinetik
Q	Flussrate/ Volumenstrom
RABA	schnell wirksames β_2 -Sympathomimetikum
REM	Rasterelektronenmikroskop

Rt	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
s	Standardabweichung
SABA	kurzwirksames β_2 -Sympathomimetikum
SIP	sample induction port, Standardprobeneinlass
SMI	soft mist inhaler, Doppelstrahl-Impaktionsinhalator
USP	Amerikanisches Arzneibuch

Glossar

Abgegebene Dosis

Die abgegebene Dosis bezeichnet die Arzneistoffmenge, die das Mundstück des Inhalators verlässt und zur Inhalation durch den Patienten zur Verfügung steht.

Elektronische Lunge

Als elektronische Lunge wird eine Apparatur bezeichnet, mit der Atemprofile simuliert werden können.

Extrathorakale Deposition (ETD)

Die extrathorakale Deposition bezeichnet den Anteil der abgegebenen Arzneistoffmenge, der in den oberen Atemwegen des Patienten bzw. im oropharyngealen Modell abgeschieden wird. Bei Verwendung des Standardprobeneinlasses nach Ph.Eur. umfasst die extrathorakale Deposition die Deposition im Standardprobeneinlass und dem Vorabscheider.

Deklarierte Gehalt

Der deklarierte Gehalt ist die Arzneistoffmenge, die laut Angaben des Herstellers das Mundstück des Inhalators verlässt und zur Inhalation durch den Patienten zur Verfügung steht.

Hand-Inhalations-Koordination

Die Hand-Inhalations-Koordination beschreibt die Vorgehensweise bei der korrekten Anwendung von Druckgas-Dosierinhalatoren mit einer simultanen Aktivierung des Inhalators und der Einatmung durch den Patienten.

Handling-Studien

Durch Handling-Studien können Einblicke über ausgewählte Inhalationsparameter von Erwachsenen und Kindern bei der Inhalation durch einen Inhalator gewonnen werden. Der Patient inhaliert dabei durch einen leeren Inhalator bzw. einen definierten Widerstand. Die Lungenfunktionsparameter werden mit einem Pneumotachograph aufgezeichnet.

Inhalationsparameter

Die Inhalationsparameter inspiratorische Flussrate, inspiratorischer Spitzenfluss, Inhalationsvolumen und Inhalationszeit wurden ausgewählt, um die Inhalation durch einen Pulverinhalator zu charakterisieren.

In vitro Lungendosis (IVLD)

Die *in vitro* Lungendosis ist Teil der pulmonalen Deposition und entspricht dem Anteil der abgegebenen Dosis mit einer maximalen Partikelgröße von 5 µm. Die Bestimmung erfolgt durch Interpolation nach Auftragung der kumulativen abgeschiedenen Masse jeder Stufe des Impaktors gegen die Grenzdurchmesser der Impaktorstufen.

Mediane aerodynamische Massendurchmesser (MMAD)

Die Deposition von Aerosolpartikeln in der Lunge ist unter anderem abhängig vom medianen aerodynamischen Massendurchmesser der Aerosolpartikel. Die Hälfte der Masse der abgeschiedenen Partikel hat einen kleineren Durchmesser als der MMAD, die andere Hälfte einen größeren Durchmesser. Im *in vitro* Experiment wird der MMAD, entsprechend dem Ph.Eur. 7.0, basierend auf den abgeschiedenen Partikeln im Impaktor bestimmt.

Oropharyngeales Modell

Ein oropharyngeales Modell, das die Anatomie der oberen Atemwege von Erwachsenen und Kindern abbildet, berücksichtigt die Mundhöhle, den Pharynx, den Larynx und die Trachea. Die eingesetzten Modelle basieren auf computertomographischen Aufnahmen und werden bezüglich ihrer Detailschärfe als idealisierte und realistische Modelle bezeichnet. Verwendung finden oropharyngeale Modelle als Probeneinlass bei *in vitro* Untersuchungen zur Charakterisierung von Inhalatoren.

Performance der Inhalatoren

Über die abgegebene Arzneistoffmenge, den Anteil der abgeschiedenen Aerosolpartikel im Probeneinlass und den Anteil, der diesen passiert, wird die Performance eines Inhalators beurteilt. Die Performance ist dabei u.a. abhängig vom Aufbau des Inhalators, der Arzneizubereitung und den Inhalationsparametern.

Pulmonale Deposition (PD)

Die pulmonale Deposition ist der Anteil der abgegebenen Arzneistoffmenge, der die oberen Atemwege des Patienten passiert und somit die tieferen Atemwege erreicht. Im *in vitro* Experiment entspricht dies dem Anteil der Arzneistoffmenge, der den Standardprobeneinlass mit Vorabscheider bzw. das oropharyngeale Modell passiert. Die *in vitro* Lungendosis (Partikel ≤ 5 µm) ist in der pulmonalen Deposition enthalten.

Standardprobeneinlass (SIP)

Als Standardprobeneinlass wird der rechtwinklige Probeneinlass nach Ph.Eur. 7.0 bezeichnet, der mit dem Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) zur Charakterisierung von Zubereitungen zur Inhalation verwendet wird (Monographie 2.9.18). Fälschlicherweise wird der SIP häufig als „Rachen“ bezeichnet und zu den oropharyngealen Modellen gezählt. Bei der Untersuchung von Pulverinhalatoren wird zusätzlich ein Vorabscheider verwendet, in dem große, nicht lungengängige Partikel abgeschieden werden können.

1. Einleitung und Ziele der Arbeit

1.1. Einleitung

Pharmazeutische Aerosole werden in der inhalativen Therapie bei Kindern und Erwachsenen angewendet, um Erkrankungen der Atemwege wie Asthma bronchiale, zystische Fibrose und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zu behandeln. Die COPD ist eine respiratorische Erkrankung, die im Erwachsenenalter auftritt und durch die Vermeidung des Kontakts mit den auslösenden Noxen verhindert werden kann (Vestbo et al., 2012). Respiratorische Erkrankungen, die bereits im Kindesalter auftreten, sind die zystische Fibrose (CF) und das Asthma bronchiale. Die CF ist eine autosomal vererbte Erkrankung, die eine Vielzahl von Organen betreffen kann, wobei die pulmonale Komponente die größte Herausforderung in der Therapie darstellt (Cohen und Prince, 2012). Bakterielle Infektionen und Entzündungen der Atemwege treten bereits in früher Kindheit auf. Die Prävalenz von Pathogenen und deren Dichte nimmt mit dem Alter zu. Bei etwa 33 % der CF-Patienten im Alter von 3 Jahren liegt eine Infektion mit dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* vor. Die antibiotische Therapie erfolgt zu 23 % inhalativ (Rosenfeld et al., 2001). Eine weitere Erkrankung der Atemwege, die bereits in den ersten Lebensjahren geprägt wird, ist das kindliche Asthma bronchiale (Gelfand, 2008). In den USA und in Europa zeigen ein Drittel der Kinder im Vorschulalter (1 – 5 Jahre) erste Symptome von Asthma bronchiale wie Husten, pfeifende Atemgeräusche und Atemnot (Bisgaard und Szeffler, 2007). Die am häufigsten verordneten Arzneistoffe zur Behandlung der Symptome sind inhalative β_2 -Sympathomimetika, wie z. B. Salbutamol, gefolgt von inhalativen Glukokortikoiden, oralen Antihistaminika und oralen Glukokortikoiden. Der Erfolg der Therapie ist häufig nicht zufriedenstellend, sodass die Symptome weiterhin die Hauptursache für die Morbidität von Kindern im Vorschulalter darstellen (Bisgaard und Szeffler, 2007).

Die inhalative Therapie kann mit drei verschiedenen Inhalationssystemen erfolgen: Druckgas-Dosierinhalatoren (MDIs), Verneblern und Pulverinhalatoren (DPIs). In Abhängigkeit vom Alter des Patienten, der physiologischen Kondition sowie der kognitiven und manuellen Fähigkeiten des Patienten sind die Inhalationssysteme mehr oder weniger gut für die pädiatrische Anwendung geeignet (Walsh et al., 2011). Da Druckgas-Dosierinhalatoren einer gewissen Hand-Inhalations-Koordination bedürfen, sind diese erst ab einem Alter von 6 Jahren empfehlenswert. Durch die Kombination mit Inhalationshilfen (u.a. Ventilkammern, Spacern und Gesichtsmasken) können MDIs bereits bei jüngeren Kindern angewendet werden (GINA, 2006). Eine kontrollierte Inhalation in Hinsicht einer kraftvollen, tiefen Inhalation mit anschließender Phase des Atemanhaltens erscheint bei Kleinkindern schwierig, sodass DPIs erst ab einem Alter von 4 Jahren empfehlenswert sind (Walsh et al., 2011). Die vorliegende Arbeit wird sich auf die

Anwendung von Pulverinhalatoren bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren und Erwachsenen fokussieren.

Die passiven Pulverinhalatoren enthalten häufig eine Mischung aus Arzneistoff und Hilfsstoff (z. B. α -Laktose-Monohydrat) in einem Vorratsbehälter (u.a. Novolizer®, MEDA Pharma), in einer Gelatine-Hartkapsel (u.a. Cyclohaler®, PB Pharma) oder in einer Blisterfolie (u.a. Diskus®, GSK). Eine Vielzahl an Kombinationen aus Arzneistoff und Pulverinhalator sind auf dem deutschen Arzneimittelmarkt erhältlich, jedoch sind nur wenige für die pädiatrische Anwendung (4–5 Jahren) zugelassen. In Deutschland sind u.a. Serevent® Diskus® (GSK) und SalbuHexal® Easyhaler® (Hexal) für Kinder ab dem 4. LJ zugelassen. Inwieweit eine Kombination aus Arzneistoff und DPI für Kinder geeignet ist, kann u.a. durch sogenannte Handling-Studien bestimmt werden (Malmstrom et al., 1999, Vogelberg et al., 2004, Amirav et al., 2005). Dabei werden der erreichte inspiratorische Spitzenfluss und das Inhalationsvolumen durch den Inhalator aufgezeichnet, während der Patient entsprechend der Angaben des Herstellers durch den Inhalator inhaliert. Für die Mehrzahl der DPIs ist ein gewisser Mindestfluss definiert (Kamps et al., 2004, Vogelberg et al., 2004), der die Anwendung der DPIs bei Kindern limitiert. Der Mindestfluss sollte bei der Inhalation erreicht werden, um eine optimale Arzneistofffreisetzung aus dem Inhalator und eine ausreichende Lungendosis zu erzielen. Handling-Studien stellen dabei eine leicht durchführbare Alternative zur Beurteilung der Inhalatoren im Vergleich zu *in vivo* Studien dar. Bei szintigraphischen *in vivo* Studien kann unmittelbar die Deposition der Arzneistoffpartikel in der Lunge bestimmt werden. Nur wenige bildgebende pädiatrische *in vivo* Studien sind publiziert (Alderson et al., 1974, Chua et al., 1994, Tal et al., 1996, Devadason et al., 1997, Wildhaber et al., 1998) und zumeist in der Verwendung von Verneblern oder MDIs und seltener von DPIs. Bei der Verordnung eines Arzneimittels für die Therapie eines Kindes ist es von Vorteil, wenn der Arzt den benötigten Mindestfluss für den Inhalator, den erreichten Spitzenfluss des Patienten sowie die Auswirkung von variierenden Atemströmen auf den Erfolg der Therapie kennt.

Während der Entwicklung vom Kind zum erwachsenen Menschen verändern sich die Anatomie der Atemwege, die erzielbaren Inhalationsparameter und das Verhalten während der Inhalation (Bennett und Zeman, 2004). Im Vergleich zu Erwachsenen können Kinder ein niedrigeres Inhalationsvolumen, einen niedrigeren Spitzenfluss und eine kürzere Inhalationszeit aufweisen. Des Weiteren unterscheiden sich die Motivation zur Inhalation und der Umgang mit dem Inhalator. Anhand von computertomographischen Aufnahmen konnte gezeigt werden, dass die oberen Atemwege von Kindern keine niedrigskalierte Version der Atemwege von Erwachsenen darstellen (Bickmann, 2008, Wachtel, 2010). Einige Bereiche wie z. B. die Mundhöhle sind kleiner, der pharyngeale Bereich hingegen ist größer ausgeprägt. Ab einem Alter von 5 Jahren sind die meisten physiologischen Veränderungen abgeschlossen (Allen et al., 2004). Aufgrund der Zusammenhänge von Arzneizubereitung, Inhalator und Patient, können sich weiterhin die Eigenschaften der Pulvermischung unterschiedlich auf den Depositionsort (extrathorakal

und pulmonal) bei Kindern und Erwachsenen auswirken. Im Gegensatz zur früher generellen Annahme, dass Partikel kleiner $5\text{ }\mu\text{m}$ beim Erwachsenen das höchste Potential zur Deposition in den unteren Atemwegen besitzen, hat sich in *in vitro* Untersuchungen gezeigt, dass die optimale Partikelgröße bei Kindern von 9 Monaten bei $2,4\text{ }\mu\text{m}$ liegt (Schuepp et al., 2005). Untersuchungen über die optimale Partikelgröße bei älteren Kindern, speziell bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren, sind bisher nicht bekannt und sollten durchgeführt werden.

In verschiedenen klinischen Studien hat sich gezeigt, dass die Lungendosis bei Kindern und Erwachsenen unterschiedlich hoch sein kann. Bei der von Anhoj et al. (2000) durchgeführten Pharmakokinetik (PK)-Studie wurde die Deposition nach Inhalation durch ein MDI plus Spacer bei Kleinkindern (2 - 3 Jahre; Gesichtsmaske), Kindern (4 - 6 Jahre; Mundstück) und Erwachsenen (20 - 43 Jahre; Mundstück) vergleichend untersucht und eine Altersabhängigkeit beobachtet. In einer weiteren PK-Studie wurde ein signifikanter Unterschied bei der Verwendung von MDIs und Verneblern zwischen Kindern jünger und älter als 2 Jahre beobachtet ($n = 46$, 1 - 5 Jahre) (Rotta et al., 2010). Auch in szintigraphischen Studien, bei denen direkt die *in vivo* Lungendosis bestimmt werden kann, hat sich eine Altersabhängigkeit der Lungendeposition gezeigt. In den Studien von Alderson et al. (1974) (Vernebler, $n = 22$, 8 Monate - 17 Jahre) und Devadason et al. (2003) (MDI, $n = 16$, 5 - 14 Jahre) hat sich gezeigt, dass die *in vivo* Lungendosis nach Inhalation vor allem bei Kindern unter 9 - 10 Jahren niedriger ist als bei älteren Heranwachsenden und Erwachsenen. Eine positive Korrelation mit dem Alter wurde in beiden Studien beobachtet. Nur wenige szintigraphische Untersuchungen zur Bestimmung der pädiatrischen Lungendeposition nach Inhalation durch Pulverinhalatoren sind publiziert. Unter Verwendung des Turbohaler® (AstraZeneca) wurde eine Korrelation zwischen Lungendosis und dem Alter bei Kindern zwischen 4 - 16 Jahren ($n = 21$) beobachtet (Devadason et al., 1997). Wenn die Lungendosis jedoch auf das Körpergewicht bezogen wird, relativiert sich die Altersabhängigkeit v.a. ab dem 6. Lebensjahr (LJ) (Devadason et al., 1997). Auch die beschriebenen Plasmakonzentrationen bei der von Anhoj et al. (2000) durchgeführten PK-Studie glichen sich bei Berücksichtigung des Körpergewichtes an. Die applizierte Dosis muss somit nicht zwingend an das Alter angepasst werden. Bei der Auswertung von *in vivo* Studien ist zu berücksichtigen, dass zwischen oraler und nasaler Atmung, wie sie vor allem bei Kindern unter 3 Jahren vorliegt (Amirav und Newhouse, 2012), differenziert wird. Bedingt durch die kleineren Dimensionen der nasalen Route ist die Deposition bei nasaler Atmung in den oberen Atemwegen zumeist höher und die Lungendosis erniedrigt (Chua et al., 1994). In die Studie wurden Kinder ab dem 6. LJ eingeschlossen und keine Unterschiede in den Lungendosen in Abhängigkeit vom Alter nach nasaler oder oraler Inhalation beobachtet ($n = 8$, 6,3 - 18 Jahre) (Chua et al., 1994). Die unterschiedlichen Ergebnisse können bedingt sein durch unterschiedliche Inhalationssysteme, Arzneizubereitungen oder die Methode zur Bestimmung der

Deposition in der Lunge. Eine generell gültige Aussage über den Vergleich der Lungendeposition bei Kindern und Erwachsenen ist nicht möglich.

Unterschiede in der *in vitro* Performance von DPIs in Hinblick auf die extrathorakale und pulmonale Deposition bei Kindern und Erwachsenen wurden bereits in verschiedenen *in vitro* Studien beschrieben, z. B. in einem mathematischen Modell (Isaacs und Martonen, 2005) oder unter Verwendung von oropharyngealen Modellen (Olsson, 1995). *In vitro/in vivo* Vergleiche haben gezeigt, dass die Lungendosis durch konventionelle Methoden (nach Ph.Eur. und USP) häufig überschätzt wird (Newman und Chan, 2008). In der Literatur ist eine größere Übereinstimmung mit *in vivo* Depositionsdaten von Erwachsenen durch den Einsatz von oropharyngealen Modellen beschrieben, die die Anatomie der oberen Atemwege präziser darstellen als der im Arzneibuch verwendete Standardprobeneinlass (SIP, 90°-Winkel) (Olsson, 1995, DeHaan und Finlay, 2004, Ehtezazi et al., 2005b). Oropharyngeale Modelle, die die Anatomie der oberen Atemwege von Erwachsenen abbilden, werden bereits in den 1980er beschrieben (Cheng et al., 1990, Olsson, 1995, Stapleton et al., 2000). Die adulten *in vitro* Modelle sind im akademischen Bereich bereits etabliert zur Entwicklung und Beurteilung von Inhalatoren und Arzneizubereitungen. Erste Modelle, die die oberen Atemwege (Nasopharynx) von Kindern abbilden, sind erst einige Jahre später beschrieben worden (Janssens et al., 2001).

Bei der Therapie der Atemwegserkrankungen von Kindern werden häufig Arzneimittel eingesetzt, die nicht an die physiologischen, kognitiven und emotionalen Gegebenheiten des Kindes angepasst sind. In anderen Therapiefeldern fehlt es häufig sogar gänzlich an Arzneimitteln, die für Kinder zugelassen sind. Um die Sicherheit der Arzneimittelanwendung bei Kindern zu erhöhen, trat im Jahr 2007 eine EU-Verordnung zur Optimierung der Versorgung von Kindern mit Arzneimitteln in Kraft (EU-Verordnung, 2006). Hersteller sind nun verpflichtet, bei Antrag auf Zulassung für ein Arzneimittel mit einem neuem Arzneistoff ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) vorzulegen. Die Entwicklung von inhalativen Arzneimitteln, die an die Bedürfnisse von Kindern angepasst sind, könnten in diesem Zusammenhang in der frühen Entwicklung durch die Verwendung von altersgerechten oropharyngealen Modellen optimiert werden. Eine Vielzahl von oropharyngealen Modellen ist seitdem in der Literatur beschrieben. Die meisten pädiatrischen Modelle sind Modelle des Nasen-Rachen-Raums von Säuglingen und Neugeborenen. Wenige Modelle, die die Anatomie von Kindern ab dem 4. LJ abbilden, sind publiziert. Die verschiedenen pädiatrischen und adulten oropharyngealen Modelle werden im Kapitel 2.2.2 diskutiert. Die vorliegende Arbeit basiert v.a. auf Untersuchungen mit pädiatrischen Modellen der Altersstufe 4 bis 5 Jahre.

1.2. Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war die Erlangung tieferer Einblicke in die Zusammenhänge zwischen der Arzneizubereitung, dem Pulverinhalator und der Inhalation (Flussrate, Volumen, Zeit) bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren. Der Fokus lag dabei auf der Untersuchung von passiven Pulverinhalatoren.

Es sollten neben dem im Arzneibuch verwendeten Standardprobeneinlass zur Charakterisierung von Zubereitungen zur Inhalation drei weitere Modelle als Probeneinlass verwendet werden; ein adultes Modell und zwei pädiatrische Modelle, welche die durchschnittliche Anatomie der oberen Atemwege von Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren darstellen. Zunächst sollte das idealisierte pädiatrische Modell unter anderem bezüglich der Depositionseffizienz näher charakterisiert werden.

Es wurden vergleichende Untersuchungen zum Depositionsverhalten (extrathorakale und pulmonale Deposition) von drei passiven Mehrdosis-Pulverinhalatoren (Novolizer®, Easyhaler®, Twisthaler®) durchgeführt. Unter Verwendung der oropharyngealen Modelle sollte die Performance bei patientenrelevanten Variationen in der Flussrate und dem Inhalationsvolumen sowie mit variierenden Arzneizubereitungen beurteilt werden. Des Weiteren sollten altersspezifische Inhalationsprofile aufgenommen und in die Untersuchungen integriert werden.

Abschließend, sollte das pädiatrische Modell zur Charakterisierung von Pulverinhalatoren mit einem weiteren, nicht näher untersuchten Pulverinhalator, dem Turbohaler® auf seine Prädiktabilität geprüft werden.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Inhalative Arzneiformen

2.1.1. Ziele der inhalativen Therapie

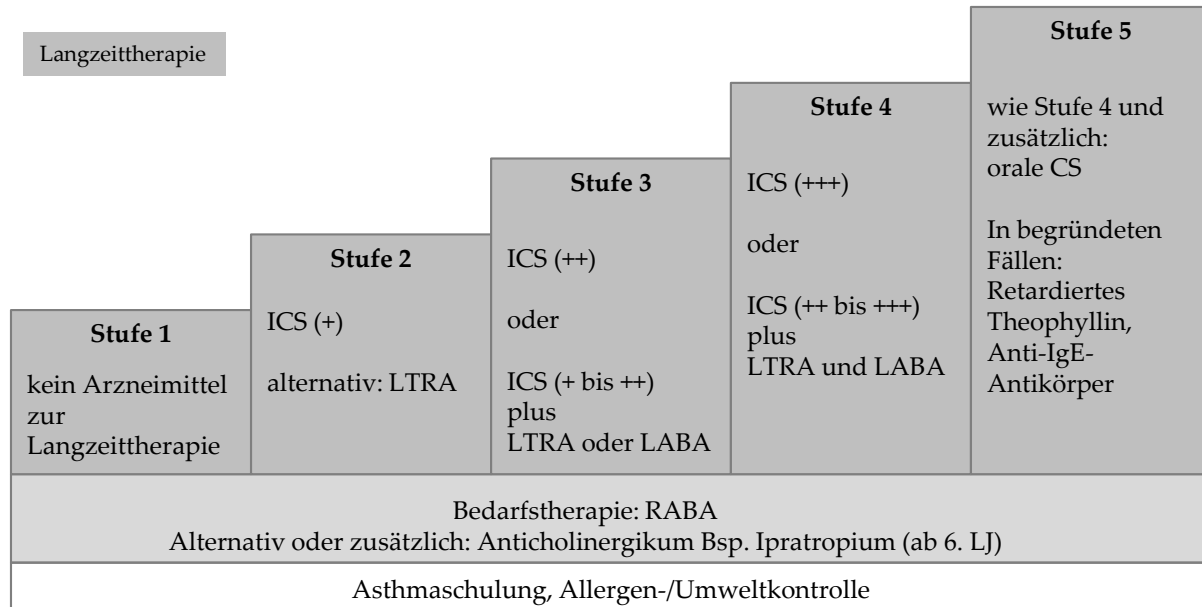
Bei der Therapie mit pharmazeutischen Aerosolen wird zwischen dem nasalen und dem oralen Applikationsweg unterschieden. Das Zieltarget können die Schleimhäute des Nasopharynx bei nasaler Applikation, die Schleimhäute des Mund-Rachen-Raums bei der oral inhalativen Anwendung sowie die Deposition der Aerosolpartikel in der Lunge nach der Inhalation über die Nase oder den Mund sein. Die nasale Applikation der Arzneiform zeichnet sich durch eine hohe Deposition auf den Schleimhäuten des Nasopharynx aus. Die Wirkung einer Therapie mit Aerosolen kann lokal begrenzt oder systemisch sein. Die systemische Wirkung wird bei nasaler Anwendung unter anderem in der Schmerztherapie von Erwachsenen (Bsp. Instanyl®, Nycomed), bei oral inhalativer Anwendung in der Therapie von Diabetes (Bsp. Exubera®, Pfizer) genutzt.

Ziel der lokalen Therapie ist die Behandlung der oberen (Naso- und Oropharynx) oder unteren Atemwege (pulmonale Anwendung). Bei Kleinkindern und Säuglingen werden die unteren Atemwege vor allem durch die Verwendung von MDIs und Verneblern in Kombination mit Inhalierhilfen und Gesichtsmasken erreicht. Da in dieser Altersgruppe die Nasenatmung gegenüber der oralen Atmung überwiegt (Amirav und Newhouse, 2012) werden die unteren Atemwege über die nasale Route erreicht. Dabei führen die kleineren nasalen Atemwege und die kleinen Nares, mit zum Teil auftretenden Verkrustungen, zu vermehrter Deposition in diesen Bereichen und einer verminderten Lungendosis (Chua et al., 1994). Ein Vorteil der lokalen Therapie der unteren Atemwege (u.a. antientzündlich, bronchospasmolytisch) ist die geringere benötigte Arzneistoffdosis bei raschem Wirkungseintritt und gleichzeitiger Minimierung von systemischen Nebeneffekten im Vergleich zu per oral appliziertem Arzneistoff mit anschließender intestinaler Resorption (Webb et al., 1982). Die pulmonale Dosis des Arzneistoffes sollte dabei möglichst hoch und bei aufeinanderfolgenden Inhalationen gleichförmig sein (Brand et al., 1999). Ein Teil des inhalierten Aerosols wird bereits in den oberen Atemwegen abgeschieden (Heyder et al., 1986). Der abgeschiedene Arzneistoff kann dabei lokal (Bsp. Candidosen bei Kortikoiden) oder systemisch (Bsp. Abnahme der Kaliumionenkonzentration im Blut bei β_2 -Sympathomimetika) zu unerwünschten Wirkungen führen.

In den systemischen Kreislauf gelangt der Arzneistoff infolge des Verschluckens abgeschiedener Arzneistoffpartikel oder durch Resorption in der Lunge. Das Ausmaß ist abhängig von den Eigenschaften des Arzneistoffes. Abgeschiedene Arzneistoffpartikel in den oberen Atemwegen können einerseits zu unerwünschten Wirkungen führen, aber

auch, in Kombination mit Hilfsstoffen wie α -Laktose-Monohydrat, zur geschmacklichen Kontrolle einer erfolgreichen Inhalationsprozedur dienen.

Bei der Therapie des Asthma bronchiale wird zwischen der Pharmakotherapie und der nicht-medikamentösen Therapie unterschieden. Das Therapieziel (kontrolliertes Asthma bronchiale) wird dabei in Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen über definierte Therapiestufen erreicht. Abbildung 2–1 zeigt das Stufenschema der Therapie von Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen. Allgemein wird unterschieden in Bedarfstherapie und Langzeittherapie.



RABA: raschwirksame β_2 -Sympathomimetika → Fenoterol, Terbutalin, Salbutamol (SABA), Formoterol (LABA)

SABA: kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika → Fenoterol, Terbutalin, Salbutamol

LABA: langwirksame β_2 -Sympathomimetika → Formoterol (ab 6. LJ), Salmeterol (ab 4. LJ)

ICS: inhalative Glukokortikoide → Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason, Mometason
niedrig- (+), mittel- (++) oder hochdosiert (+++)

Orale CS: orale Glukokortikoide → Bsp. Prednisolon

LTRA: Leukotrien-Rezeptorantagonist → Montelukast

Anti-IgE-Antikörper → Omalizumab (ab 12. LJ)

Abbildung 2–1: Stufenschema der Asthmatherapie bei Kindern und Jugendlichen modifiziert nach NVL Asthma (2009) und der Deutschen Atemwegsliga e.V. (2007).

Die früher verordneten oralen β_2 -Sympathomimetika und Chromone (Cromoglicin und Nedocromil) werden in der Therapie des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen nicht mehr empfohlen. Im Gegensatz zur Therapie von Kindern und Jugendlichen wird bei Erwachsenen in der Bedarfsmedikation auf das Anticholinergikum Ipratropiumbromid verzichtet. Retardiertes Theophyllin ist ab der Stufe 3 zusätzlich für die Therapie bei Erwachsenen zugelassen.

Der Erfolg einer inhalativen Therapie basiert auf drei Säulen: der Arzneizubereitung, dem Inhalator und dem Patienten. Die Eigenschaften der Partikel in der Pulvermischung, sowie in der erzeugten Aerosolwolke wie Partikelgröße, Partikelform, Dichte, elektrische Aufladung und Hygroskopizität können die Lungendeposition ebenso beeinflussen wie die

Eigenschaften des Inhalators, z. B. spezifischer Strömungswiderstand und Dispergiermechanismus (Telko und Hickey, 2005). Die Anforderungen an die Arzneizubereitung richten sich nach dem Zielbereich im Bronchialsystem, den patientenrelevanten Faktoren und dem Inhalator. Die Anatomie der Atemwege und die Inhalationsparameter des Patienten haben vor allem bei der Inhalation durch Pulverinhalatoren einen wesentlichen Einfluss auf die Performance des Arzneimittels.

Der Depositionsort der inhalierten Partikel ist unter anderem abhängig von der Partikelgröße. Dabei werden Partikel größer als 6 μm durch Impaktion v.a. in den oberen Atemwegen (Mundhöhle, Trachea, erste Verzweigungen der Bronchien) abgeschieden (Heyder et al., 1986). Partikel im Größenbereich von 2 bis 6 μm weisen ein höheres Potential auf, dem inhalierten Luftstrom zu folgen und in den zentralen Bereichen der Lunge zu sedimentieren. Kleinere Partikel (< 2,5 μm) scheiden sich vor allem peripher ab (Pritchard, 2001). Generell haben Partikel zwischen 0,2 und 2 μm ein hohes Potential, in der Schwebe des Luftstroms gehalten zu werden, sodass sie teilweise wieder abgeatmet werden. Partikel kleiner 1 μm (extrafeine Partikel) werden durch Diffusion in den terminalen Bronchien und Alveolen abgeschieden, wo sie bedingt durch die hohe Oberfläche rasch resorbiert werden (Ederle, 2003).

Die gewünschte klinische Wirkung bedingt die optimale Partikelgröße. Je nach Status der Erkrankung des Asthma bronchiale kann das Zieltarget in den Atemwegen (zentral oder peripher) variieren. Entzündungen beim mittelgradigen Asthma bronchiale betreffen bereits alle Bereiche der Lunge, wohingegen bei schweren Formen die kleinen Atemwege (Bronchiolen/Alveolen) in Relation stärker betroffen sind (Hamid et al., 1996, Voshaar, 2009) und somit einer höheren Dosis des Arzneistoffes bedürfen. Die Therapie mit kleineren Partikeln (< 1 μm , Glukokortikoide) zeigte sich als effektiver im Vergleich zur Applikation größerer Arzneistoffpartikel (Ederle, 2003). Des Weiteren ist die Verteilung der Rezeptoren (u.a. muskarinerg, adrenerg) im Bronchialsystem zu berücksichtigen. Die Dichte der M_3 -Rezeptoren nimmt von der Trachea bis hin zu den Alveolen ab, die β_2 -Rezeptor-Dichte steigt zunächst von der Trachea zum Bronchus, ist dann konstant bis in die Bronchiolen und zeigt einen weiteren Anstieg in den Alveolen (Voshaar, 2009). Es hat sich jedoch gezeigt, dass für die β_2 -Sympathomimetika die Gesamtdosis in der Lunge entscheidender für den Erfolg der Therapie ist, als die Verteilung des Arzneistoffes über die Lunge (Zainudin et al., 1990).

Die inhalative Therapie von Kindern stellt eine besondere Herausforderung dar, da anatomische, physiologische und emotionale Faktoren die Therapie erschweren.

2.1.2. Pulverinhalatoren

2.1.2.1. Einleitung

Das Inhalieren von Aerosolen zur Behandlung von Erkrankungen der oberen Atemwege hat eine lange Tradition. Die ersten Geräte zur Inhalation von aerosolisierten Medikamenten wurden Ende des 19. Jahrhunderts entwickelt und vermarktet. Neben den Pulverinhalatoren (dry powder inhaler, DPI) werden in der Therapie der Atemwegserkrankungen Inhalatoren mit Zerstäubern (Vernebler), Druckgas-Dosierinhalatoren (metered dose inhaler, MDI) sowie der Doppelstrahl-Impaktionsinhalator (soft mist inhaler, SMI, Respimat®, Boehringer Ingelheim) eingesetzt. Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf der Performance von Pulverinhalatoren mit unterschiedlichen Designs und Dispergiermechanismen. Auf die Vernebler und MDIs soll nur kurz eingegangen werden.

Inhalatoren mit Zerstäubern (Vernebler) sind geeignet zur Erzeugung von inhalierbaren Aerosolen aus wässrigen Lösungen und Suspensionen mittels Druckluft (u.a. Pari® Vernebler, Pari), Ultraschall (u.a. OPTINEB®, NEBU-TEC) oder durch Membranen (u.a. eFlow®, Pari). Die Anwendung der Vernebler bedarf nur einer geringen Koordination bei der Inhalation, sodass sie mit geeigneten Inhalierhilfen für Säuglinge, Kleinkinder und Patienten mit Koordinationsproblemen geeignet sind. Da die applizierte Dosis abhängig von der Dauer der Inhalation ist, sind teilweise lange Inhalationsmanöver von Nöten.

Im Gegensatz zu den Verneblern ist bei den MDIs eine konstante Dosisabgabe aus dem Inhalator in sehr kurzer Zeit gewährleistet. Die Aerosolerzeugung aus einer Lösung oder Suspension erfolgt mittels Druckgas/Treibmittel nach Aktivierung (klassische MDIs) oder durch den Atemzug gesteuert (u.a. Easi-Breathe® und Autohaler®, TEVA). Eine gewisse Hand-Inhalations-Koordination ist für die richtige Anwendung der klassischen MDIs essentiell. Dabei sollte die Arzneistofffreisetzung aus dem Inhalator durch Betätigen des Auslösemechanismus und die Inhalation zeitgleich von statten gehen. Durch die Kombination mit Inhalierhilfen wie Mundstücksverlängerungen kann der Arzneistoffanteil, der im oropharyngealen Bereich impaktiert, minimiert und die Lungendosis erhöht werden (Newman et al., 1989).

Bei der Therapie von Säuglingen und Kleinkindern, bei denen das dichte Umschließen eines Mundstücks während der Inhalation nicht gewährleistet ist, verwendet man zusätzlich Gesichtsmasken. Auf einen dichten Sitz der Gesichtsmaske ist zu achten, da es sonst zu hohen Arzneistoffdepositionen auf dem Gesicht des Kindes bei verminderter Lungendosis kommen kann (Amirav und Newhouse, 2008). Die Inhalation durch ein Mundstück ist in Abhängigkeit von den physischen, kognitiven und mentalen Fähigkeiten des Kindes ab einem Alter von 4 Jahren möglich (Walsh et al., 2011). Die Pulverinhalatoren stellen dann eine weitere Alternative neben den MDIs und Verneblern zur Therapie dar.

Mit dem Verbot von FCKW-haltigen Dosierinhalatoren (Bundesanzeiger, 2002) wurden eine Vielzahl neuer Inhalatoren zur Erzeugung von Staubaerosolen entwickelt (Abbildung 2–2). Neben der gezeigten Einteilung der Pulverinhalatoren kann weiterhin in wiederbefüllbare (z. B. Novolizer®) und nicht-wiederbefüllbare (z. B. Easyhaler®) Pulverinhalatoren unterteilt werden. Bei der Anwendung von Pulverinhalatoren ist keine Hand-Inhalations-Koordination nötig, jedoch muss ein ausreichend hoher Atemfluss zur Erzeugung eines Aerosols mit hohem lungengängigem Anteil generiert werden. Dies kann vor allem die pädiatrische Anwendung limitieren. Infolge der hohen Zahl an DPIs mit sehr unterschiedlichen Designs und Vorgehensweisen bei der Inhalation bedarf jeder einzelne Inhalator einer speziellen Beratung und Schulung von Patient, Arzt und Apotheker.

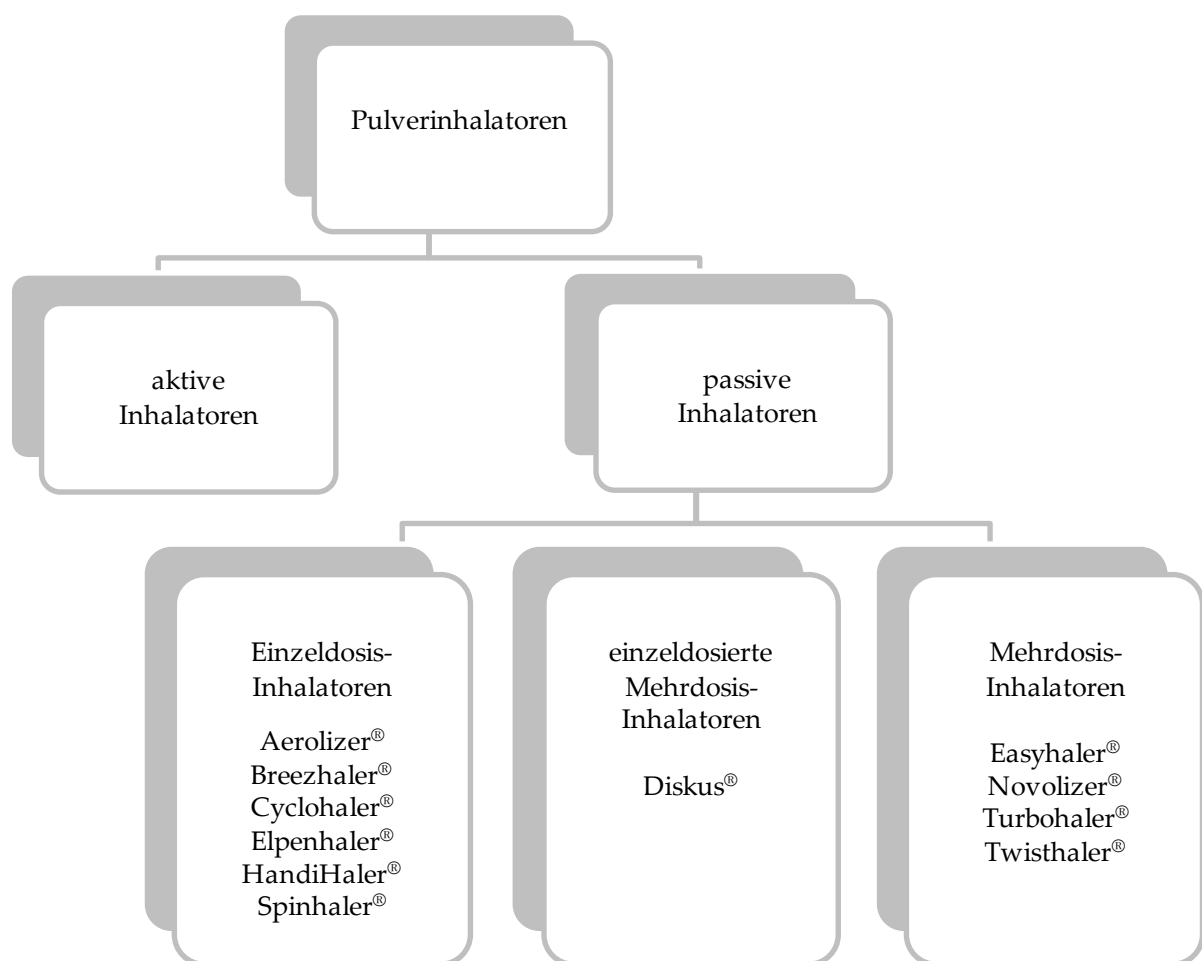


Abbildung 2–2: Einteilung der Pulverinhalatoren (DPIs).

Im Vergleich zu MDIs zeigen DPIs eine höhere Variabilität in der Dosierung und in der pulmonalen Deposition (Ross und Schultz, 1996). Die extrathorakale Deposition ist bei den DPIs niedriger als bei MDIs (Karhu et al., 2000).

Die auf dem deutschen Markt befindlichen passiven Mehrdosis-Pulverinhalatoren sind: Easyhaler®, Novolizer®, Twisthaler®, Turbohaler® und Diskus®. Tabelle 2–1 zeigt eine Übersicht der verfügbaren Kombinationen aus Mehrdosis-Inhalator und Arzneistoff.

Tabelle 2–1: Mehrdosis-Pulverinhalatoren in handelsüblichen Arzneimitteln.

Mehrdosis-DPI	Arzneistoff	Zulassung ab
Easyhaler®	Budesonid	6. LJ
	Salbutamolsulfat	4. LJ
Novolizer®	Budesonid	6. LJ
	Formoterolfumarat	6. LJ
	Salbutamolsulfat	6. LJ
Twisthaler®	Mometasonfuroat	12. LJ
Turbohaler®	Terbutalinsulfat	5. LJ
	Formoterolhemifumarat	6. LJ
	Budesonid	5. LJ
	Budesonid/Formoterolhemifumarat	6. LJ
Diskus®	Salmeterolxinofoat/ Fluticasonpropionat	4. LJ

Die meisten passiven Pulverinhalatoren sind ab einem Alter von 6 Jahren für die Therapie von Atemwegserkrankungen zugelassen. Ausnahmen stellen Salbutamolsulfat im Easyhaler®, Salmeterol/Fluticasonpropionat im Diskus® sowie Terbutalin und Budesonid im Turbohaler® dar. Mit dem Diskus® wurden unter Verwendung des adulten oropharyngealen Modells bereits Untersuchungen durchgeführt (Bickmann et al., 2005). Die Performance der Mehrdosis-DPIs Novolizer®, Easyhaler® und Twisthaler® in ihren handelsüblichen Arzneimitteln wurden bisher nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit sollte der Fokus auf die Performance bei Kindern (4 - 5 Jahre) im Vergleich zum Erwachsenen gelegt werden.

Beim Doppelstrahl-Impaktionsinhalator RespiMat® wird wie bei den MDIs ein Nebelaerosol erzeugt, jedoch ohne Treibmittel und mit einer deutlich niedrigeren Austrittsgeschwindigkeit. Das Gerät zeichnet sich durch einen sehr feinen Sprühnebel aus und wäre prinzipiell für die Therapie bei Kindern geeignet.

2.1.2.2. Aktive Pulverinhalatoren

Die aktiven Pulverinhalatoren vereinen die Vorteile von MDIs (hohe Dosiergenauigkeit, flussunabhängige Dispergierung) und DPIs (atemzuggesteuerte Dispergierung, kein Kältereiz). Bei den aktiven Pulverinhalatoren sind die Dispergierung des Pulvers sowie die Arzneistofffreisetzung unabhängig vom erreichten Spitzenfluss des Patienten, sodass durch geeignete Hilfsmittel eine Anwendung bei Kleinkindern in Betracht käme. Auf dem deutschen Markt waren zwei Arzneimittel verfügbar, deren Inhalatoren die Merkmale von aktiven Pulverinhalatoren zeigten.

Beim insulinhaltigen Marktprodukt Exubera® (Pfizer) wurde die systemische Therapie von Diabetes über die pulmonale Route mittels eines aktiven Pulverinhalator umgesetzt (Hilfsmittelverzeichnis, 2012). Der Inhalator gehörte zu den Einzeldosis-Inhalatoren, wobei die Pulvermischung in Blisterstreifen abgefüllt war. Durch Betätigen eines Pumpgriffs wurde Luft in den Inhalator gesogen und komprimiert, nach Aktivierung des Inhalators wurde die Luft über die Pulverkammer in die Inhalationskammer geleitet und das Pulver in diese vernebelt. Aus der Inhalationskammer konnte der Patient das Aerosol ohne erforderlichen Mindestfluss inhalieren. Nach vermehrtem Auftreten unerwünschter Wirkungen wurde Exubera® vom Hersteller wieder vom Markt genommen.

Der Aktivinhalator® stellte einen Übergang von den passiven zu den aktiven Pulverinhalatoren dar. Der Aktivinhalator® (Farmasan Arzneimittel) war ein Mehrdosis-Inhalator mit einem integriertem Blasebalg. Nach Aktivierung wurde durch den generierten Einatemstrom die Blockade des Blasebalgs gelöst, die komprimierte Luft über das Pulver geleitet und das dispergierte Pulver konnte inhaliert werden (Grützmann und Schmidt, 2004). Die komprimierte Luft förderte die Dispergierung, dennoch war ein Mindestfluss von 30 L/min erforderlich, um die mechanische Blockade zu lösen.

In der Literatur sind weitere Ansätze für die Umsetzung aktiver Inhalatoren beschrieben. Der Pulverinhalator Solovent besteht aus einer Spritze, einer Dosierkammer und einem Mundstück/Gesichtsmaske. Die Dosierkammer ist auf beiden Seiten mit einer Folie verschlossen. Durch Komprimierung der Spritze wird die enthaltene Luft durch die Dosierkammer geleitet und führt dabei zur Ruptur der Folie. Das Pulver wird dispergiert und über das Mundstück zum Patienten geleitet (Laube et al., 2012). Bisgaard (1998) beschreibt in seiner Arbeit einen automatischen Spacer, der als Aufsatz für den Turbohaler® genutzt werden kann. Durch einen Federmechanismus wird Luft, mit einer für den Turbohaler® optimalen Flussrate von 60 L/min, durch den Inhalator geleitet und führt zur Aerosolbildung im Spacer, aus dem der Patient das Aerosol inhalieren kann.

2.1.2.3. Designs der passiven Pulverinhalatoren

Bei den passiven Pulverinhalatoren wird zwischen den Einzeldosis-, einzeldosierte Mehrdosis- und den Mehrdosis-Inhalatoren unterschieden. Bei den Einzeldosis-Inhalatoren, zu denen der Aerolizer®, Breezhaler®, Cyclohaler®, Handihaler® und Elpenhaler® zählen, wird die zu inhalierende Dosis vor der Inhalation in den Inhalator eingesetzt. Bei den einzeldosierten Mehrdosis-Inhalatoren, derzeit ist nur der Inhalator Diskus® auf dem Markt erhältlich, ist jede Dosis separat auf einem Blisterband verpackt. Die Inhalatoren Easyhaler®, Novolizer®, Turbohaler® und Twisthaler® gehören zu den Mehrdosis-Inhalatoren, bei denen die Arzneizubereitung in einem Reservoir vorliegt und die Dosierung bei Aktivierung des Inhalators erfolgt.

Die Dispergierung der Arzneizubereitung erfolgt prinzipiell durch den Lufteintritt in den Inhalator und den Austritt über das Mundstück des Inhalators. Die Konstruktion des

Inhalators sowie der daraus resultierende spezifische Strömungswiderstand haben Einfluss auf die Güte der Dispergierung.

Bei den Einzeldosis-Inhalatoren kann die Dosis in einer Hartgelatine-Kapsel oder in einem Blisterstreifen vordosiert vorliegen. Die Verwendung eines Blisterstreifens mit enthaltenden Einzeldosen findet nur beim Inhalator Elpenhaler® (ELPEN Pharma) Anwendung. Bei den anderen Inhalatoren wird eine Kapsel vor der Inhalation in waagerechter oder senkrechter Position in den Inhalator eingelegt. Die Inhalatoren Aerolizer® (Novartis), Breezhaler® (Novartis) und Cyclohaler® zeigen einen vergleichbaren Aufbau. Die Pulvermischung befindet sich in einer Hartgelatine-Kapsel, die in waagerechter Position in das Unterteil des Inhalators eingelegt wird. Die Kapsel wird durch Betätigen eines Knopfes mittels Nadeln perforiert. Während der Inhalation tritt Luft in den Inhalator ein, die Kapsel wird in Rotation versetzt und gibt das Pulver frei. Das Pulver wird durch ein Gitter, welches das Mundrohr von unten begrenzt, in das Mundrohr geleitet. Das Gitter verhindert, dass größere Kapselbestandteile inhaliert werden. Im geraden Mundrohr kommt es zu zahlreichen Kollisionen zwischen der Inhalatorwand und den Partikeln (Donovan et al., 2012). Die genannten Inhalatoren zeichnen sich durch einen niedrigen Strömungswiderstand aus (Srichana et al., 1998, Kohler, 2004, Pavkov et al., 2010). Im Gegensatz zu diesen Inhalatoren wird die Kapsel beim Spinhaler® und HandiHaler® senkrecht eingesetzt. Das Mundstück des HandiHaler® (Boehringer Ingelheim) ist im Gegensatz zu dem geraden Mundrohr der oben beschriebenen Inhalatoren konisch geformt. Durch unterschiedlichen Lufteintritt, Umspülen der Kapsel mit Luft, Position der Kapsel im Inhalator und Konstruktion des Mundrohrs liegen unterschiedliche Strömungsverhältnisse zwischen dem HandiHaler® und dem Aerolizer® vor (Donovan et al., 2012). Der HandiHaler® ist ein Inhalator mit hohem spezifischen Strömungswiderstand (van der Palen et al., 2007). In Abbildung 2–3 sind die Einzeldosis-Inhalatoren mit Pulver-haltiger Kapsel (HandiHaler®, Aerolizer® und Spinhaler®) schematisch gezeigt.

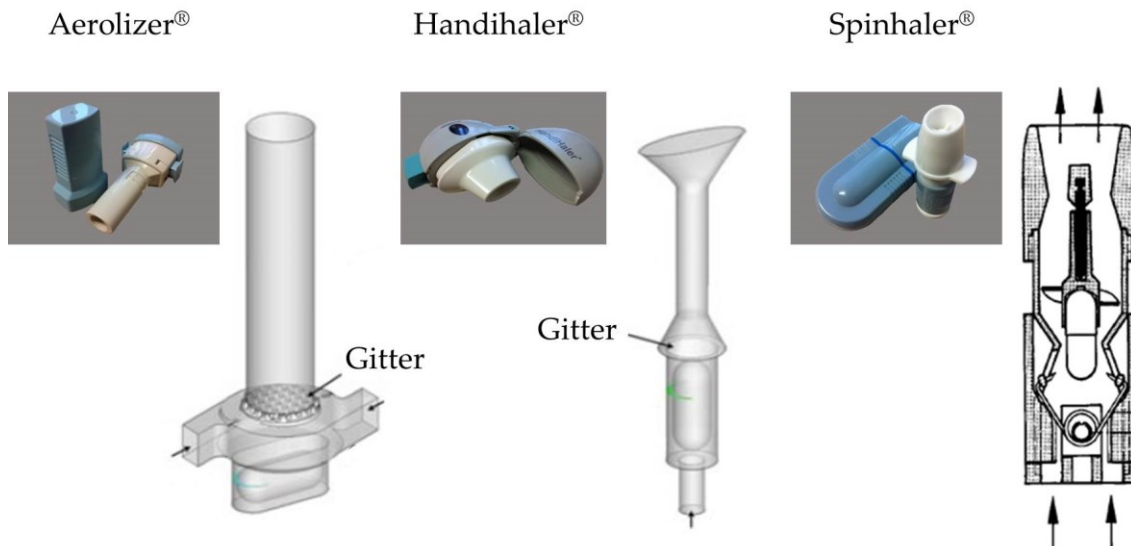


Abbildung 2-3: Einzeldosis-Inhalatoren mit Kapsel. HandiHaler® und Aerolizer® (schematische Zeichnung modifiziert nach Donovan et al. (2012)) und Spinhaler® (schematische Zeichnung modifiziert nach Bell et al. (1971)).

Beim Inhalator Spinhaler® wird die Kapsel ebenfalls senkrecht eingesetzt. Die Kapsel wird jedoch in eine Halterung unterhalb eines Propellers eingebracht. Während der Inhalation kommt es zur Rotation des Propellers und der Kapsel. Die Pulvermischung verlässt über die Perforationen an der Kapselseite die Kapsel. Die turbulente Strömung im Inhalator und der Übergang zum Mundstück fördern die Dispergierung des Pulvers. Bei der Anwendung ist ein Mindestfluss von 35 – 40 L/min erforderlich, um eine optimale Funktionsweise des Spinhaler® zu gewährleisten (Bell et al., 1971). Der Spinhaler® stellt einen Inhalator mit sehr geringem Strömungswiderstand dar (van der Palen et al., 2007). Ein niedriger Strömungswiderstand des Inhalators ermöglicht es Patienten einen hohen Atemstrom durch den Inhalator zu generieren. Bedingt durch die intra- und interindividuelle Variabilität in der Inhalation ist eine breite Spanne von erreichten Spitzenflüssen durch den Inhalator möglich. Von Nachteil für ältere Patienten mit Problemen in der Feinmotorik ist das Einsetzen und Entfernen der Kapsel bei allen Einzeldosis-Inhalatoren.

Der Inhalator Elpenhaler® ist ebenfalls ein Einzeldosis-Inhalator. Er besteht aus drei wesentlichen Teilen: dem Mundstück mit Schutzhülle (A), der Oberfläche auf der der Blister platziert wird (B) und dem Unterteil (C) in dem die Blister gelagert werden (Abbildung 2-4). Das Dispergiersystem ist im Mundstück inkorporiert. Jede Dosis ist einzeln in einem Blister verpackt und wird vor der Inhalation in den Inhalator eingelegt. Nach Schließen des Mundstücks wird an der Blisterfolie gezogen und die Dosis im Inhalator für die Inhalation zugänglich. Bei der Inhalation tritt Luft über verschiedene Öffnungen in das Mundstück des Inhalators ein. Beim Übergang des Pulvers in den oberen Bereich des Mundstücks kommt es zu einer starken Änderung des Querschnitts und zur Mischung mit Luft aus weiteren Eintrittsöffnungen was eine turbulente Strömung und somit die Dispergierung des Pulvers fördert (Pentafragas, 2007).

Elpenhaler®

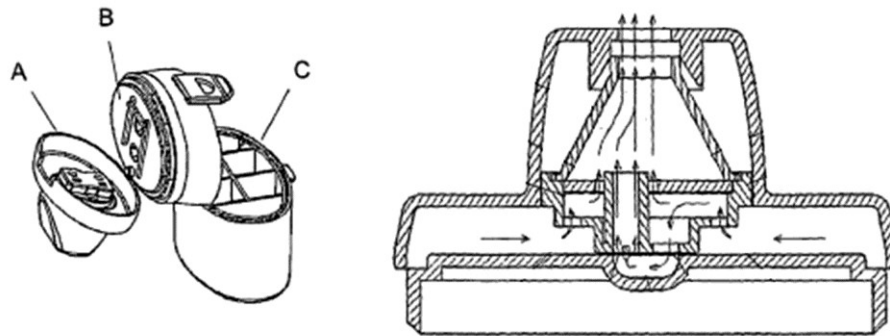
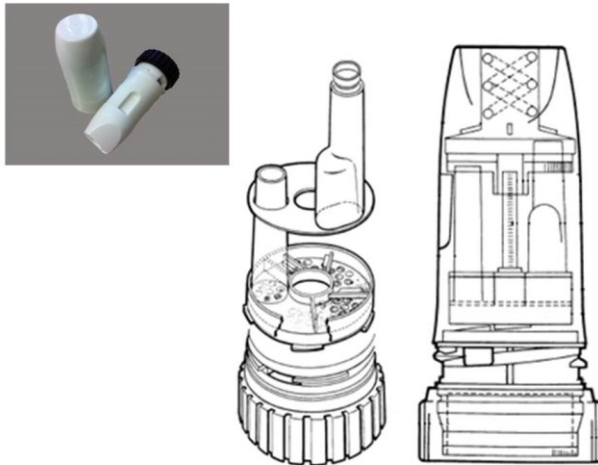


Abbildung 2–4: Aufbau des Elpenhaler® (modifiziert nach Pentafragas (2007)), A = Mundstück, B = Blisterhalter, C = Vorratsbehälter.

Zu den Mehrdosis-Pulverinhalatoren gehört der Turbohaler® (Abbildung 2–5). Die Dosierung beim Turbohaler® erfolgt volumendosiert mittels Drehscheibe, in der konische Vertiefungen eingelassen sind (Wetterlin, 1988). Bei Rotation des Unterbaus des Inhalators wird die Dosierscheibe unter die Vorratskammer gedreht und die Vertiefungen gefüllt. Durch einen Abstreifer wird das Volumen exakt dosiert. Während der Inhalation gelangt die Luft über die Lufteintrittsöffnung unterhalb der Dosierplatte in den Inhalator, wird anschließend durch die Dosiervertiefungen geleitet, wo das Pulver in den Inhalationskanal weiter getragen wird. Durch die turbulente Strömung im Inhalator kommt es zur Dispergierung der Pulvermischung (Wetterlin, 1988). Durch die Integration eines Trockenmittels wird der Schutz der Pulvermischung vor Feuchtigkeit gewährleistet. Da die Gravitationskraft einen Einfluss auf die Dosierung bei Mehrdosis-Pulverinhalatoren nehmen kann, ist eine aufrechte Position des Inhalators bei der Dosierung essentiell. Für die Anwendung des Turbohaler® wird ein Mindestfluss von 60 L/min empfohlen und die Generierung von lungengängigen Partikeln zeigt eine Abhängigkeit von der Flussrate (Newman et al., 1991).

Turbohaler®



Twisthaler®

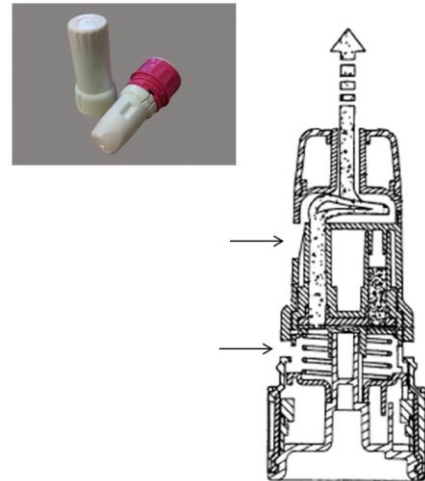
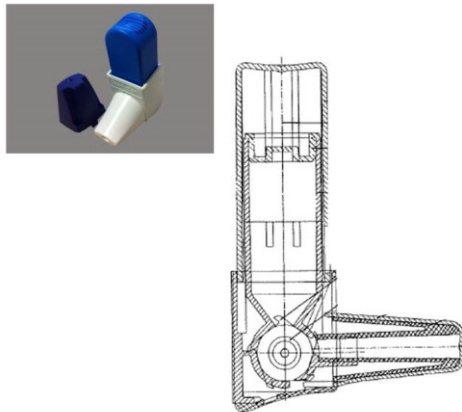


Abbildung 2-5: Aufbau Turbohaler® (modifiziert nach Wetterlin et al. (1988)) und Twisthaler® (modifiziert nach Yang et al. (2001)).

Der Inhalator Twisthaler® variiert im Aufbau nur gering vom Turbohaler®. Die Dosierung erfolgt ebenfalls über eine Dosierscheibe. Durch verschiedene Öffnungen, durch welche Luft während der Inhalation in den Inhalator eintreten kann, kommt es zu Verwirbelungen im Inhalator, die eine Dispergierung durch Partikelkollisionen fördern. Die Luftführungen sind spiralförmig angeordnet, was weiterhin die Dispergierung der Arzneizubereitung begünstigt (Yang et al., 2001).

Der Inhalator Easyhaler® (Abbildung 2-6) ist ein Inhalator, der in seiner Handhabung und seinem Design den MDIs sehr ähnelt. Bis zum Verbot der FCKW-haltigen MDIs wurden fast alle Arzneistoffe per MDI verabreicht, sodass Patienten mit diesen Inhalatoren vertraut waren. Bei der Entwicklung des Easyhaler® wurde dies berücksichtigt. Die Dosierung erfolgt durch das Herunterdrücken der oberen Kappe. Über ein Dosierrad wird die Dosis aus der Vorratskammer abgeteilt und direkt in den Ausführungsgang des Mundstücks überführt. Die Pulvermischung wird anschließend durch den Inhalationskanal, welcher gleichzeitig das Mundstück darstellt, aus dem Inhalator geleitet. Die Dispergierung erfolgt im Inhalationskanal, der keine weiteren Barrieren für das Pulver aufweist (Vidgren et al., 1995). Wie auch die MDIs muss der Inhalator vor der Anwendung geschüttelt werden und die Dosierung durch Herunterdrücken des Oberteils erfolgen. Im Gegensatz zu den MDIs ist keine Hand-Inhalations-Koordination erforderlich. Nachteil ist, dass nach der Dosierung das Pulver durch Fehllhaltung des Inhalators aus dem Mundstück entleert werden kann und kein Feuchtigkeitsschutz der Dosis nach Aktivierung besteht.

Easyhaler®



Novolizer®

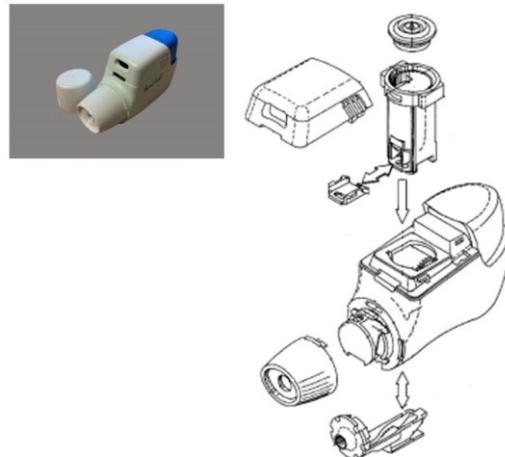


Abbildung 2–6: Aufbau Easyhaler® (modifiziert nach Vidgren et al. (1995)) und Novolizer® (modifiziert nach deBoer et al. (2006a)).

Der Inhalator Novolizer® (Abbildung 2–6) ist ein Mehrdosis-Pulverinhalator, bei dem die Dosis mittels eines Dosierschiebers in den Inhalationskanal übertragen wird. Die Pulvermischung wird während der Inhalation durch den Inhalationskanal in die im Mundstück inkorporierte Zyklonenkammer überführt. Die Dispergierung wird durch die Konstruktion gefördert (Fyrnys et al., 2001). Der Inhalator verfügt über drei Mechanismen zur Erfolgskontrolle: visuell durch Umschlagen des Sichtfensters bei Erreichen einer Mindestflussrate von 35 – 50 L/min, einem akustischen Signal bedingt durch das Umschlagen des Fensters (Fenton et al., 2003) und dem Geschmack. Wenn eine Pulvermischung mit α -Laktose-Monohydrat vorliegt kann dies generell bei DPIs als Marker eines erfolgreichen Inhalationsmanövers dienen.

Beim Inhalator Diskus® (synonym: Accuhaler®, Abbildung 2–7) ist die Arzneizubereitung einzeldosiert in einem Alu-Alu-Blisterband verpackt. Etwa 60 Arzneistoffdosen sind in einem Inhalator enthalten. Durch die Aktivierung des Inhalators (Zurückschieben des Hebels) wird die Abdeckfolie des Blisterbandes entfernt und die Dosis für die Inhalation vorbereitet. Beim Übergang vom Inhalationskanal in das Mundstück kommt es zu einer starken Expansion des Volumens, was die Dispergierung verstärkt (Boulet et al., 1995, Chrystyn, 2007).

Diskus[®]

Abbildung 2-7: Aufbau Diskus[®] (modifiziert nach Chrystyn (2007)).

Neben den auf dem Markt befindlichen Inhalatoren gibt es eine Vielzahl von Pulverinhalatoren, die nur vorübergehend auf dem Markt waren, z. B. Diskhaler[®] (GSK) oder nur in der Literatur beschrieben wurden, z. B. Swinghaler (Lertchanaruengrith et al., 2012).

Das Design des Inhalators und die Luftführung während der Inhalation bestimmen den internen spezifischen Strömungswiderstand. Je höher der Strömungswiderstand des Inhalators ist, desto höher ist die Kraft, die von dem Patienten zur Inhalation aufgebracht werden muss. Die erreichten Spitzenflüsse sind demnach niedriger als bei Inhalatoren mit niedrigerem Strömungswiderstand. Die Flussrate hat bei einigen Inhalatoren einen größeren Einfluss auf die freigesetzte Arzneistoffmenge und die Lungendosis als bei anderen Inhalatoren (Chrystyn, 2007). Die Arzneistofffreisetzung kann auf zwei Wegen erfolgen: der aerodynamischen (strömungsbedingten) oder mechanischen (trägheitsbedingten) Ablösung der Arzneistoffpartikel vom Hilfsstoff (Donovan et al., 2012). Je nach Design des Inhalators und der Arzneistoffzubereitung überwiegt der strömungsbedingte oder trägheitsbedingte Mechanismus.

2.1.2.4. Arzneizubereitung

Die Partikelgröße des Arzneistoffs bedingt das Ausmaß, den Depositionsort (extrathorakal oder pulmonal) und die Verteilung in der Lunge (zentral oder peripher). Um die Deposition im Oropharynx und den ersten Generationen der Atemwege zu minimieren, sollten die Partikel kleiner als 6 µm sein (Heyder et al., 1986, Pritchard, 2001). Eine Arzneizubereitung, die lediglich aus sehr kleinen Partikel (1 - 5 µm) besteht, führt infolge von van-der-Waal'schen Kräften zu stabilen Agglomeraten. Die Fließfähigkeit einer solchen Pulvermischung ist gering. Bedingt durch die Eigenschaften ist der Umgang (Bsp. Abfüllung) erschwert und die *in vitro* Lungendosis erniedrigt. Durch Zusatz von

Aminosäuren kann die Dispergierung von sprühgetrockneten Laktose-Partikeln (mediane aerodynamische Massendurchmesser (MMAD): $3,12\text{ }\mu\text{m}$) und der erzeugte Feinanteil erhöht werden (Li et al., 2003). Eine besser fließfähige Arzneizubereitung erhält man durch die Mischung von Arzneistoffpartikeln ($1 - 5\text{ }\mu\text{m}$) mit größeren Trägerpartikeln ($> 50\text{ }\mu\text{m}$). Solche Mischungen werden als interaktive Mischungen bezeichnet. Verwendung als Träger finden dabei vor allem α -Laktose-Monohydrat und Glucose, auf denen die Arzneistoffpartikel adhäriert vorliegen. Die größeren Hilfsstoffpartikel haben eine geringe pulmonale Verfügbarkeit, da sie bei der Inhalation im Mund-Rachen-Raum impaktieren, und stellen keinen limitierenden Faktor für die Arzneizubereitung dar (Karhu et al., 2000). Die Hilfsstoffe beeinflussen jedoch durch ihre Partikelgrößenverteilung, Oberflächenbeschaffenheit und Partikelform den Anteil der lungengängigen Partikel (Ooi et al., 2011). Bei der Inhalation wird die Energie aufgebracht, um die Adhäsionskräfte zwischen Arzneistoff und Hilfsstoff zu überwinden. Es kommt zur Ablösung der Arzneistoffpartikel, die dann tiefere Bereiche der Atemwege erreichen. Bei der Herstellung von interaktiven Mischungen wird häufig zusätzlich ein Anteil an feinen Hilfsstoff-Partikeln ($\leq 5\text{ }\mu\text{m}$) zugesetzt, um die Performance zu verbessern. Zwei Hypothesen wurden für die verbesserte Performance aufgestellt, einerseits die Abschirmung von hoch energetischen Stellen auf den großen Hilfsstoffpartikeln und andererseits die Bildung von Agglomeraten zwischen Arzneistoff und Hilfsstoff, die bei der Inhalation leicht zerfallen (Jones und Price, 2006). Neben den Pulvermischungen werden Softpellets in DPIs eingesetzt. Softpellets sind sphärische Agglomerate, die entweder nur aus Arzneistoffpartikeln oder aus einer Mischung des Arzneistoffes mit Hilfsstoff bestehen können, und eine Alternative für hochdosierte Arzneizubereitungen darstellen (Nakate et al., 2005). Die Herstellung erfolgt aus mikronisierten Bestandteilen nach Voragglomeration durch Rotation (Trofast und Falk, 1996, Nakate et al., 2005) oder Vibration (Hartmann, 2008). Softpellets müssen einerseits stabil genug sein für die Abfüllung in den Inhalator, den Transport und den Gebrauch durch den Anwender und andererseits bei der Inhalation leicht zerfallen (Yang et al., 2001).

Weitere Möglichkeiten, um eine Arzneiform zur Anwendung in Pulverinhalatoren zu generieren, sind die Herstellung einer Ringtablette oder großer, poröser Hohlkugeln. Durch Abtragen einer definierten Menge von einer Ringtablette wurde im Inhalator MAGhaler®/Jethaler® die Dosis zur Inhalation bereitgestellt. Poröse, leicht zerfallende Hohlkugeln können durch Sprühtrocknung aus einer Emulsion von Arzneistoff und Hilfsstoff erhalten werden (Duddu et al., 2002). Die von Edwards et al. (1997) beschriebenen Hohlkugeln zeigen eine Dichte von kleiner $0,4\text{ g/cm}^3$ und Partikelgrößen über $5\text{ }\mu\text{m}$. Im Vergleich zu Partikeln geringerer Porosität führten die Partikel zu einer erhöhten relativen Bioverfügbarkeit (Edwards et al., 1997). Die Inkorporation von Arzneistoff-Nanopartikeln in poröse Hohlkugeln variierender Größe wurde ebenfalls untersucht (Hadinoto et al., 2006).

2.2. Physiologie und Anatomie der Atemwege

2.2.1. *In vivo* Verhältnisse

Die oberen und unteren Atemwege erfahren in ihrer Entwicklung vom Säuglingsalter bis zum Erwachsenenalter zahlreiche Veränderungen. Allgemein wird das Bronchialsystem (untere Atemwege) des Erwachsenen in 23 Generationen (Verzweigungspunkte) eingeteilt und entsprechend als große (0. – 8. Generation) und kleine (9. – 23. Generation) Atemwege bezeichnet. Das Bronchialsystem des Kindes wird bis zum 7. LJ durch neue Verzweigungen und Veränderungen im peripheren Bereich geformt und nähert sich dem des Erwachsenen an (Willson, 1928). Mit jeder neuen Verzweigung nehmen der Atemwegsdurchmesser und die Strömungsgeschwindigkeit ab. Durch Zunahme der Anzahl der Atemwege steigt der Gesamtquerschnitt, sodass in den kleinen Atemwegen ein Querschnitt von 140 m² und ein Volumen von 4,5 L resultiert. Im Vergleich beträgt der Querschnitt der großen Atemwege 290 cm² mit einem Volumen von 0,5 L (Voshaar, 2009). Die Alveolen, die dem Gasaustausch dienen, nehmen in ihrer Anzahl im 1. - 2. LJ stark zu, bis sie etwa im 8. LJ eine Anzahl von 300 – 500 Millionen erreichen, die vergleichbar ist zu der Anzahl beim Erwachsenen (Emery und Mithal, 1960, Amirav und Newhouse, 2012). Während zunächst das Lungenwachstum auf die Erhöhung der Alveolenanzahl zurückzuführen ist, steigt das Lungenvolumen anschließend hauptsächlich durch die Größenzunahme der Alveolen (Amirav und Newhouse, 2012). Die Gesamtheit der Atemwegsdimensionen nehmen parallel zur Körpergröße zu (Gotz, 1984). Das Gesamtvolumen der Lunge beträgt 200 mL beim Säugling, 2,2 L im 8. LJ und 5,5 L bei Erwachsenen. Im Verlauf der kindlichen Entwicklung nimmt der Atemwegswiderstand ab, die Dehnbarkeit der Lunge nimmt zu und die Dehnbarkeit des Thorax wird minimiert (Gotz, 1984).

Zu den oberen Atemwegen zählen die Mundhöhle, der Pharynx, die Epiglottis und der Larynx. Bei Kindern variieren nicht nur die Dimensionen der einzelnen Bereiche im Vergleich zum Erwachsenen, sondern auch die Position. Die Zunge ist bei Kindern in Relation zur Mundhöhle sehr groß und der Larynx ist bei Kindern (<3 Jahre) höher angeordnet und in Richtung Zungengrund gelegen (Crawford, 2011). Die Epiglottis bildet einen spitzeren Winkel (45°) und befindet sich näher am Gaumen (Amirav et al., 2010). Im Alter von 5 Jahren sind die Formänderungen der Epiglottis und das Längenwachstum des Larynx abgeschlossen. Wohingegen die Form des Larynx bereits im 2. LJ ausgebildet ist, wird die endgültige Position erst im 15. LJ erreicht (Allen et al., 2004). Erst ab dem 15. LJ kommt es zu Unterschieden im laryngealen Bereich von Frauen und Männern, was die akustischen Unterschiede bei Lautäußerungen ausmacht (Fitch und Giedd, 1999). Die Luftröhre ist bei Kindern kürzer und eher rund geformt (bis etwa zum 6. LJ), bei Erwachsenen weist sie eine ellipsoide Form auf (Crawford, 2011).

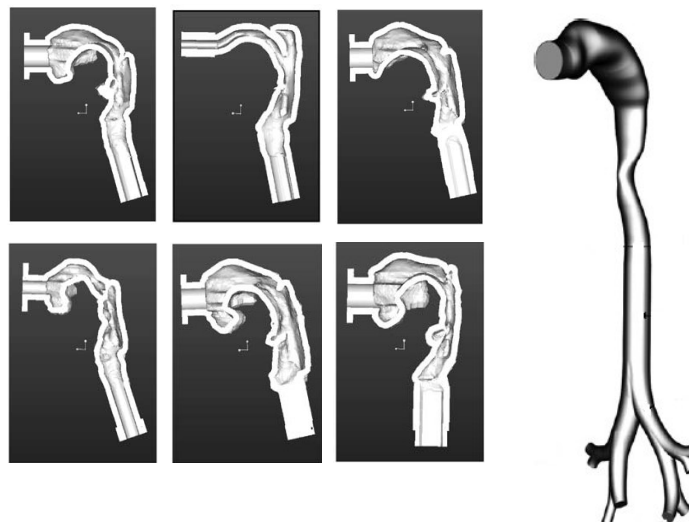
Durch *in vivo* Studien konnte gezeigt werden, dass eine sehr hohe Variabilität in der extrathorakalen und pulmonalen Deposition bei Patienten, aber auch gesunden Probanden

besteht (Svartengren et al., 1994, Brand et al., 1999). Neben der Inhalation und der Anatomie der oberen Atemwege haben die Beschaffenheit der Mukosa, die Position der Zunge und die Anatomie der Mundhöhle während der Inhalation einen Einfluss auf die extrathorakale und pulmonale Deposition (Alderson et al., 1974). Bei der Inhalation durch Inhalatoren mit abnehmendem spezifischem Strömungswiderstand kommt es zur Zunahme des Querschnitts der Mundhöhle, des Oropharynx und des Larynx. Der Durchmesser der Luftröhre bleibt dabei unverändert (Ehtezazi et al., 2005a). Der Patient kann durch die Lage der Zunge (Grgic et al., 2004) und die Kopfhaltung während der Inhalation die Dimensionen der oropharyngealen Atemwege verändern. Die Wahl des Inhalators (DPI oder MDI, spezifischer Strömungswiderstand, etc.) sowie die Form und Größe des Mundstücks des Inhalators können die Position der Zunge direkt beeinflussen und somit die oropharyngealen Dimensionen (Ehtezazi et al., 2004). Die Variabilität in den oberen Atemwegen kann das Abscheidungsverhalten der inhalierten Partikel und den Therapieerfolg beeinflussen.

Da die Atemwege bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen einen kleineren Querschnitt aufweisen, ist der Atemwegswiderstand erhöht (Amirav et al., 2010). Engere Atemwege bedingt durch das Alter oder durch eine Atemwegserkrankung (u.a. Ödeme, Sekretion) führen zu einer Zunahme des Atemwegswiderstands. Eine Abnahme des Aerosoltransports in die schlechter belüfteten Bereiche der Lunge kann auftreten (Alderson et al., 1974). Bei Kindern kommt es, im Vergleich zum Erwachsenen, in den oberen Atemwegen zu höheren Geschwindigkeiten (Amirav et al., 2010) und höheren Scherkräften bedingt durch das kleinere Volumen (Ehtezazi et al., 2005a). Die Atemwege mit kleinerem Querschnitt können demzufolge zur vermehrten Impaktion führen. Durch die geringeren Flussraten, die Kinder während der Inhalation erreichen, kommt es wiederum zur Reduzierung der Impaktion in den oberen Atemwegen (Chua et al., 1994). Die Deposition von Arzneistoffpartikeln in den oberen Atemwegen sollte so gering wie möglich sein, dabei muss stets ein Kompromiss zwischen niedriger Flussrate (geringere Impaktion) und höherer Flussrate (bessere Entleerung und Dispergierung der Arzneizubereitung) gefunden werden, um eine optimale Lungendosis zu erzielen. Bei Erhöhung der Flussrate kommt es zumeist zu einer Zunahme der oropharyngealen Deposition und gleichzeitig zu einer peripher gerichteten Verschiebung der Partikelverteilung in der Lunge (Brand et al., 1999). Kleinere Partikel führen im Vergleich zu größeren Partikeln zu höheren peripheren Depositionen (Usmani et al., 2005).

2.2.2. *In vitro* Modelle

Die ersten Modelle der oberen Atemwege, die für *in vitro* Untersuchungen genutzt wurden, basierten auf Abdrücken von Verstorbenen (Itoh et al., 1985, Cheng et al., 1988). Da das Gewebe der oberen Atemwege nach dem Tod an Stabilität verliert und es bei der Fertigung der Abdrücke zu Verletzungen des Gewebes kommen kann, wird diese Herstellungsmethode heute als inadäquat angesehen (Byron et al., 2010). Eine vergleichbar exakte Darstellung der oberen Atemwege erfolgt in Form der realistischen oropharyngealen Modelle, die auf computertomographischen Daten von Erwachsenen basieren, u.a. Grgic et al. (2004), Ehtezazi et al. (2005b), Delvadia et al. (2012). Das Modell von Lin et al. (2001) ist eine Kombination aus beiden Methoden. Der Bereich der Mundhöhle im Modell basiert auf einem Abdruck eines Patienten; der Pharynx, der Larynx und die Trachea basieren auf dem Abdruck eines Verstorbenen. Die meisten beschriebenen realistischen Modelle sind auf die Daten von einem einzigen Patienten gestützt und repräsentieren somit nicht die gesamte Population. Die hohe Variabilität der oberen Atemwege in Abhängigkeit der beschriebenen Parameter und Faktoren (Kapitel 2.2.1) spiegelt sich in den Modellen wieder. Abbildung 2–8 zeigt eine Auswahl der publizierten realistischen Modelle: die realistischen Modelle nach Grgic et al. (2004) und das Modell der oberen Atemwege bis zur 3. Generation von Delvadia et al. (2012).



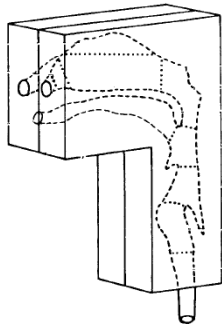
Grgic et al. (2004)

Delvadia et al. (2012)

Abbildung 2–8: Adulte realistische Modelle der oberen Atemwege (modifizierte Abbildungen).

Die idealisierten oropharyngealen Modelle sind durch eine geringere Detailschärfe charakterisiert. Die Modelle stellen zumeist einen Mittelwert aus den anatomischen Gegebenheiten der oberen Atemwege mehrerer Patienten dar, die durch computertomographische Methoden ermittelt wurden (Cheng et al., 1990, Olsson, 1995, Stapleton et al., 2000, Zhang et al., 2006). Für die idealisierten Modelle wurde eine gute

Übereinstimmung der *in vitro* Depositionsdaten mit *in vivo* Daten gezeigt (DeHaan und Finlay, 2004, Zhang et al., 2007). Abbildung 2–9 zeigt eine Auswahl der in der Literatur beschriebenen idealisierten Modelle. Das Modell von Cheng et al. (1990) repräsentiert sowohl die oralen als auch die nasalen Atemwege des Erwachsenen. Im Gegensatz dazu ist das Modell nach Zhang et al. (2006) eine weitere Reduzierung der anatomischen Gegebenheiten und wird in der Literatur als „stark idealisiert“ bezeichnet.



Cheng et al. (1990)



basiert auf

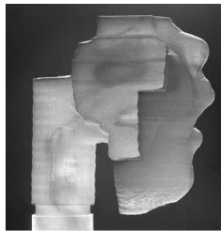
Stapleton et al. (2000)



Zhang et al. (2006)

Abbildung 2–9: Adulte idealisierte Modelle der oberen Atemwege (modifizierte Abbildungen).

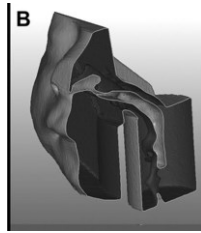
Wie bereits im Kapitel 2.2.1 beschrieben, unterscheidet sich die Anatomie der oberen Atemwege von Erwachsenen und Kindern. Bei den in der Literatur beschriebenen pädiatrischen Modellen kann zwischen den Modellen mit ausschließlich nasaler Route und oraler Route unterschieden werden. Die in der Literatur beschriebenen Nasen-Rachen-Modelle sind realistische Modelle und spiegeln die Atemwege von Kindern unter 4 Jahren wieder, u.a. Cheng et al., 1995. Weitere Modelle sind das SAINT-Modell (Janssens et al., 2001), das die Anatomie eines 9-monatigen Säuglings darstellt und das PrINT-Modell (Minocchieri et al., 2008), welches die oberen Atemwege eines Frühgeborenen widerspiegelt. Diese Modelle dienten bereits einer Vielzahl von Untersuchungen zum besseren Verständnis der Depositionscharakteristika bei Frühgeborenen und Säuglingen. Bei den Mund-Rachen-Modellen sind sowohl idealisierte (Corcoran et al., 2003, Bickmann, 2008, Golshahi und Finlay, 2012), als auch realistische Modelle in der Literatur beschrieben (Wachtel, 2010, Golshahi et al., 2012). Abbildung 2–10 zeigt eine Auswahl der beschriebenen pädiatrischen Modelle der oberen Atemwege.

Nasen-Rachen-Modelle

9 Monate

SAINT-Modell

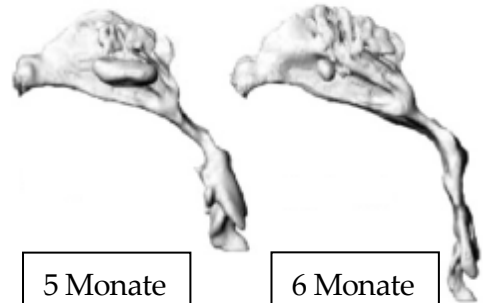
Janssens et al., 2001



32. Gestationswoche

PrINT-Modell

Minocchieri et al., 2008



5 Monate

6 Monate

Storey-Bishoff et al. (2008)

Mund-Rachen-ModelleIdealisierte Modelle

4-5 Jahre

basiert auf Bickmann (2008)



6-14 Jahre

Golshahi und Finlay (2012)

Realistische Modelle

4-5; 3-4; 2-3 und 1-2 Jahre

basiert auf Wachtel (2010)



6-14 Jahre

Golshahi et al. (2012)

Abbildung 2–10: Pädiatrische Modelle der oberen Atemwege (modifizierte Abbildungen).

Da die individuelle Variabilität bei Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren höher ist als die altersbedingte Variabilität, sind nur wenige Modelle nötig, um die oberen Atemwege von Kindern abzubilden (Wachtel, 2010). Das von Golshahi und Finlay (2012) beschriebene idealisierte Modell ist eine Skalierung des idealisierten adulten Modells von Stapleton et al. (2000) um den Faktor 0,6 und repräsentiert die oberen Atemwege von Kindern im Alter von 6 bis 14 Jahren. In vergleichenden Untersuchungen mit realistischen Modellen der Kinder

(6 - 14 Jahre, n = 9) zeigte sich eine Überschätzung der *in vivo* Depositionsdaten (um ca. 10 %) mit dem idealisierten Modell im Vergleich zum Mittelwert bei Verwendung der realistischen Modelle (Golshahi und Finlay, 2012). Die idealisierten pädiatrischen Modelle von Corcoran et al. (2003) und Bickmann (2008) sind im Gegensatz zum idealisierten Modell von Golshahi und Finlay (2012) keine skalierte Version eines adulten Modells. Beide Modelle basieren auf computertomographischen Daten. Das Modell nach Corcoran et al. (2003) stellt die Anatomie der oberen Atemwege von einem Kind (5 Jahre) dar und das Modell nach Bickmann (2008) die durchschnittliche Anatomie mehrerer Kinder im Alter von 4 bis 5 Jahren.

Die geometrischen Dimensionen der in dieser Arbeit verwendeten Modelle, nach Stapleton et al. (2000), Bickmann (2008) und Wachtel (2010) sind in Kapitel 3.1.1 und 3.2.1 im Detail beschrieben.

2.3. Depositionsbestimmungen – *in vivo*, *in vitro*, *in silico*

Um die Effektivität von Arzneizubereitung und Inhalator in der Anwendung durch den Patienten beurteilen zu können, werden verschiedene Methoden angewendet. *In vivo* besteht die Möglichkeit einer pharmakokinetischen (Lahelma et al., 2005), pharmakodynamischen (Pedersen et al., 1990) oder einer bildgebenden Studie (Alderson et al., 1974). Bei den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien wird indirekt über die Plasmakonzentration des Arzneistoffes und die Lungenfunktionsparameter FVC (forcierte Vitalkapazität), PEF (expiratorische Spitzenfluss) und FEV₁ (Einsekundenkapazität) auf die Lungendeposition geschlossen und die Effektivität der Kombination aus Arzneizubereitung und Inhalator bestimmt. Durch Inhalation radioaktiv markierter Partikel kann direkt auf die Lungendeposition geschlossen werden. Es wird zwischen der direkten Markierung (markierter Arzneistoff) (Devadason et al., 1997) und indirekter Markierung (Teflon- oder Polystyren-Partikel) (Zainudin et al., 1990) unterschieden. Bei den szintigraphischen Studien können Aussagen über die Deposition unter anderem in den oberen Atemwegen, in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt getroffen werden. Neben den 2D-Verfahren werden 3D-Verfahren angewendet, um eine exaktere Zuordnung des Depositionsortes zu gewährleisten. Als Nachteil der Depositionsstudien erwies sich die nicht immer eindeutige Zuordnung der Depositionsorte, zum Beispiel beim Ösophagus und der Trachea infolge von bildlichen Überlagerungen der Depositionsorte (Chua et al., 1994). Des Weiteren kann die Bestimmung der Radioaktivität durch eine schnelle Clearance der Partikel (wasserlösliche Radionukleotide) in der Lunge (Melchor et al., 1993) oder durch unterschiedliche spezifische Oberflächen der Partikel zu Fehlinterpretationen führen (Karhu et al., 2000). Die Verwendung von Tiermodellen als Bindeglied zwischen Labor und Klinik wird vor allem angewendet, um Krankheitsmechanismen und unterschiedliche therapeutische Ansätze zu untersuchen (Schmid, 2010).

Klinische Studien (*in vivo*) sind aufwendig, kostspielig und in der frühen Arzneimittelforschung ethisch nicht immer vertretbar. Demzufolge werden *in vitro* und *in silico* Modelle zur Vorhersage des Depositionsverhaltens von inhalativen Arzneimitteln genutzt. Computerbasierte mathematische Modelle und Methoden der Fluidmechanik werden zur Beurteilung der Arzneizubereitung und des Inhalators eingesetzt, aber auch zur Charakterisierung der Strömungsverläufe in den oberen Atemwegen (Heenan et al., 2003, Allen et al., 2004). In realistischen Modellen der oberen Atemwege von Erwachsenen untersuchten Takano et al. (2006) die Strömungsverhältnisse. Die Geschwindigkeiten im Oropharynx und der Epiglottis sind höher als in anderen Bereichen der oberen Atemwege, sodass in diesen Bereichen mit einer höheren Abscheidung zu rechnen ist. Beim Übergang vom Larynx in die Trachea kommt es zu drastischen Änderungen in der Anatomie und einer resultierenden Gegenströmung (anterior Seite) in diesem Bereich (Takano et al., 2006). Verwirbelungen infolge von Totvolumina begünstigen die Partikeldeposition in diesen Bereichen.

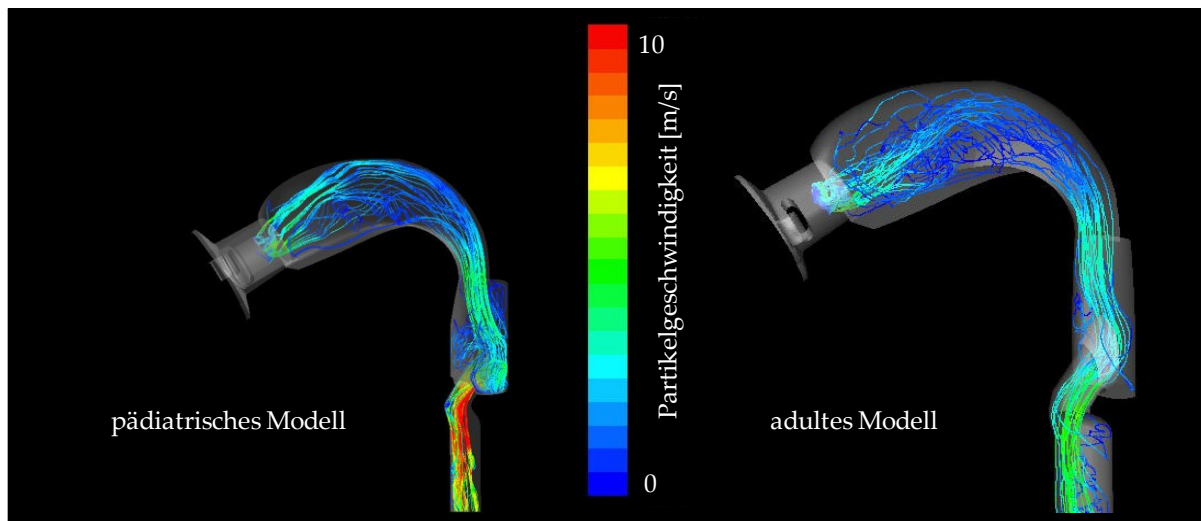


Abbildung 2-11: Strömungsverhältnisse im pädiatrischen und adulten Modell (modifiziert nach Bickmann (2010)).

Die in dieser Arbeit untersuchten oropharyngealen Modelle (idealisiertes pädiatrisches und adultes Modell, 3.1.1) wurden hinsichtlich ihrer Strömungsverhältnisse bereits untersucht (Bickmann, 2010; Abbildung 2-11). Die Partikelgeschwindigkeiten wurden bei einer Flussrate von 20 L/min mittels numerischer Strömungsmechanik bestimmt. Im pädiatrischen Modell kommt es zu höheren Partikelgeschwindigkeiten im Larynx und der Trachea sowie zu stärkeren Verwirbelungen im Pharynx im Vergleich zu den Partikelgeschwindigkeiten im adulten Modell. Dies kann zu höheren Partikeldepositionen im pädiatrischen Modell in diesen Bereichen führen (Bickmann, 2010).

Die *in vitro*-Charakterisierung kann mit Freisetzungsuntersuchungen, Permeationsuntersuchungen mit Zellkulturen sowie Partikelgrößenanalysen mittels Impaktoren oder Laserdiffraktometern durchgeführt werden. Zur schnellen und einfachen Beurteilung des Einflusses von Änderungen in der Arzneizubereitung oder am Inhalator auf das Depositionsverhalten eignet sich die Laserdiffraktometrie und die *in vitro* Untersuchung nach Arzneibuch (Ph.Eur. 7.0). Zur Charakterisierung inhalativer Arzneiformen werden im Arzneibuch verschiedene Geräte zur Qualitätskontrolle beschrieben. Neben dem Inhalationsprüfgerät aus Glas (Gerät A) werden drei verschiedene Impaktoren zur Partikelgrößencharakterisierung beschrieben. Als Probeneinlass in die Impaktoren wird ein rechtwinkliges Rohr empfohlen. Bei dem mehrstufigen Flüssigkeitsimpaktor (Gerät C, MSLI) werden fünf Impaktionsstufen verwendet, über die die Luft geleitet wird. Der Andersen Kaskadenimpaktor (Gerät D, ACI) besteht aus acht übereinander angeordneten Trennstufen zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung. Die Trennstufen bestehen jeweils aus einer Düsen- und einer darunterliegenden Prallplatte. Zur Verhinderung der Wiederaufnahme von bereits abgeschiedenen Partikeln in die Luftführung werden die Prallplatten mit einer geeigneten Flüssigkeit beschichtet. Der ACI wird mit einer Durchflussrate von 28,3 L/min betrieben. Da Pulverinhalatoren zumeist einen gewissen Mindestfluss bedürfen, der oberhalb 28 L/min liegt, ist der ACI weniger geeignet, um die realistischen Inhalationsparameter von Patienten zu simulieren. Das Gerät E (Next

Generation Pharmaceutical Impactor, NGI) ist nach Arzneibuch in einen Bereich von 30 – 100 L/min und nach Marple et al. (2004) bis zu einer Durchflussrate von 15 L/min für die Charakterisierung von inhalativen Arzneiformen geeignet. Die acht Impaktionsstufen sind nebeneinander angeordnet und werden zur Verhinderung der Wiederaufnahme von Partikeln ebenfalls beschichtet (Methode 6.2.2.3.1). Ein Nachteil der Impaktormessungen ist, dass hauptsächlich der Mechanismus der Impaktion berücksichtigt wird. Weitere *in vivo* auftretende Depositionsmechanismen wie Diffusion und die Ausatmung werden nicht berücksichtigt. Beim Vergleich der verschiedenen Impaktoren (MSLI, ACI und NGI) zeigte sich, dass für Untersuchungen von DPIs der NGI der Impaktor der Wahl ist (Taki et al., 2010). Die Impaktoren stellen dabei aber keinesfalls eine Simulation der Lunge dar (Marple et al., 2003).

Durch Austausch des Standardprobeneinlasses nach Arzneibuch durch oropharyngeale Modelle und durch Variation der Inhalationsparameter können die *in vivo* Bedingungen realitätsgetreuer nachempfunden werden. Wohingegen früher noch eine Übertragung der *in vitro* Daten auf *in vivo* Daten unmöglich erschien, ist heutzutage durch Verwendung entsprechender Modelle eine gute Vorhersage der *in vivo* Depositionsdaten möglich (Finlay und Martin, 2008, Bickmann, 2010). Unterschiede, die *in vitro* bei klassischen Impaktoruntersuchungen auftreten, haben klinisch oftmals keine Relevanz (Zanen et al., 1992), was teilweise auf die hohe intra- und interindividuelle Variabilität in der oropharyngealen und pulmonalen Deposition bei *in vivo* Studien zurückzuführen ist.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Charakterisierung der idealisierten Modelle

3.1.1. Einleitung

Die Effektivität einer inhalativen Therapie hängt unter anderem von der Anatomie der oberen Atemwege ab. Im Gegensatz zu den vollständig ausgebildeten Atemwegen eines Erwachsenen sind die Atemwege in der Kindheit durch ständige Veränderungen geprägt. Die unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten treten vor allem in den ersten 5 Lebensjahren auf. Zwei unterschiedliche Geometrien der oberen Atemwege wurden in dieser Arbeit als Probeneinlass untersucht. Dem pädiatrischen Modell von Bickmann (2008) wurde ein bereits vielfach untersuchtes adultes Modell, der „Alberta-throat“ (Stapleton et al., 2000), gegenübergestellt. Das adulte Modell basiert auf computertomographischen Daten ($n=10$) und der Untersuchung ($n=5$) von Patienten ohne Abnormalitäten der oberen Atemwege. Das Modell stellt eine durchschnittliche Anatomie der oberen Atemwege von Erwachsenen dar. Das pädiatrische Modell basiert ebenfalls auf computertomographischen Daten ($n=2$) und entspricht der oberen Atemwegsgeometrie von 4 bis 5-jährigen Kindern. Die Modelle werden infolge einer Abstraktion der natürlichen anatomischen Begebenheiten als idealisierte Modelle bezeichnet. In Abbildung 3–1 sind die idealisierten Modelle im Vergleich zum Standardprobeneinlass nach Ph.Eur. abgebildet. Die idealisierten Modelle umfassen die Mundhöhle, den Pharynx, den Larynx und die Trachea.

Tabelle 3–1 zeigt die geometrischen Dimensionen des idealisierten adulten und pädiatrischen Modells. Das pädiatrische Modell stellt dabei keine Skalierung des adulten Modells um einen bestimmten Faktor dar. Die Größenänderung der verschiedenen Bereiche variiert.

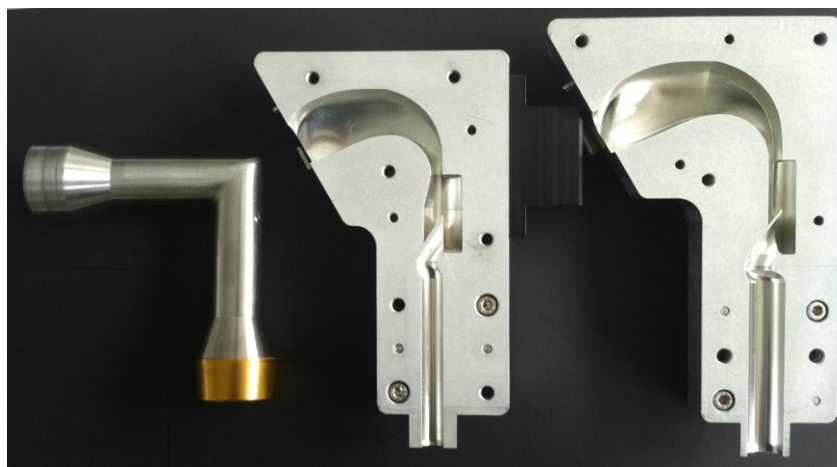


Abbildung 3–1: Geometrien als Probeneinlass. Von links nach rechts: SIP nach Ph.Eur. 7.0, idealisiertes pädiatrisches Modell (Bickmann, 2008) und adultes Modell (Stapleton et al., 2000).

Tabelle 3–1: Geometrische Dimensionen der idealisierten pädiatrischen und adulten Modelle.

	pädiatrisches Modell	adultes Modell
Mundhöhle – Länge [mm]	61,5	73,2
Pharynx – Höhe [mm]	36,0	41,8
Pharynx – Breite [mm]	18,05	12,05
Larynx – Durchmesser [mm]	9,0	11,75
Trachea – Durchmesser [mm]	10,0	16,0

Die idealisierten Modelle sind entsprechend der Anatomie so dargestellt, dass sie im oberen Bereich mit der Mundhöhle als Einlass beginnen und mit der Luftröhre als Auslass enden. Der Einlass ins Modell ist schräg (60°) konstruiert, sodass zwei mögliche Positionen des Inhalators zum Modell gewählt werden können. Die Inhalatoren können in horizontaler oder geneigter Position zum Modell angebracht werden. Zur Darstellung der Mukosa in den oberen Atemwegen und zur Vermeidung der Wiederaufnahme von bereits abgeschiedenen Partikeln in den Luftstrom werden die Innenwände der idealisierten Modelle mit einer viskosen Lösung beschichtet. Das Beschichtungsmedium kann dabei ebenso einen Effekt auf den Ort der Deposition (extrathorakale und pulmonale Deposition) haben, wie die Position des Inhalators zum Modell. Ein weiterer Faktor, der den Depositionsort beeinflusst, ist die Partikelgröße. Die oberen Atemwege dienen der Partikelentfernung aus der Atemluft, um die Lunge vor Schad- und Fremdstoffen zu schützen. Die Effizienz der Filterfunktion hängt dabei unter anderem von der Partikelgröße ab. Wie sich monodisperse Aerosole hinsichtlich ihrer Deposition im Versuchsaufbau verhalten, wurde unter Verwendung des pädiatrischen Modells näher untersucht.

3.1.2. Einfluss der Beschichtung

Entsprechend der Arzneibuchmethode zur Charakterisierung von Zubereitungen zur Inhalation wird für die Stufen des NGI eine Beschichtung mit einer viskosen Lösung empfohlen, um die Wiederaufnahme von Partikeln in den Luftstrom zu verhindern. Der SIP und der Vorabscheider, die zusammen nach Ph.Eur. als Probeneinlass in den Impaktor dienen, werden nicht beschichtet (Ph.Eur. 7.0). Wie sich eine Beschichtung von SIP und Vorabscheider auf das Depositionsverhalten (extrathorakale und pulmonale Deposition) auswirkt, wurde im Rahmen einer Diplomarbeit untersucht (Lindert, 2012). Der Einfluss der Beschichtung der oropharyngealen Modelle als Probeneinlass sowie der Stufen des NGIs auf den Depositionsort (extrathorakale und pulmonale Deposition), auf die Deposition auf den einzelnen Stufen des NGIs und auf die *in vitro* Lungendosis wurde untersucht (Abbildung 3–2, Methode 6.2.2.3.1).

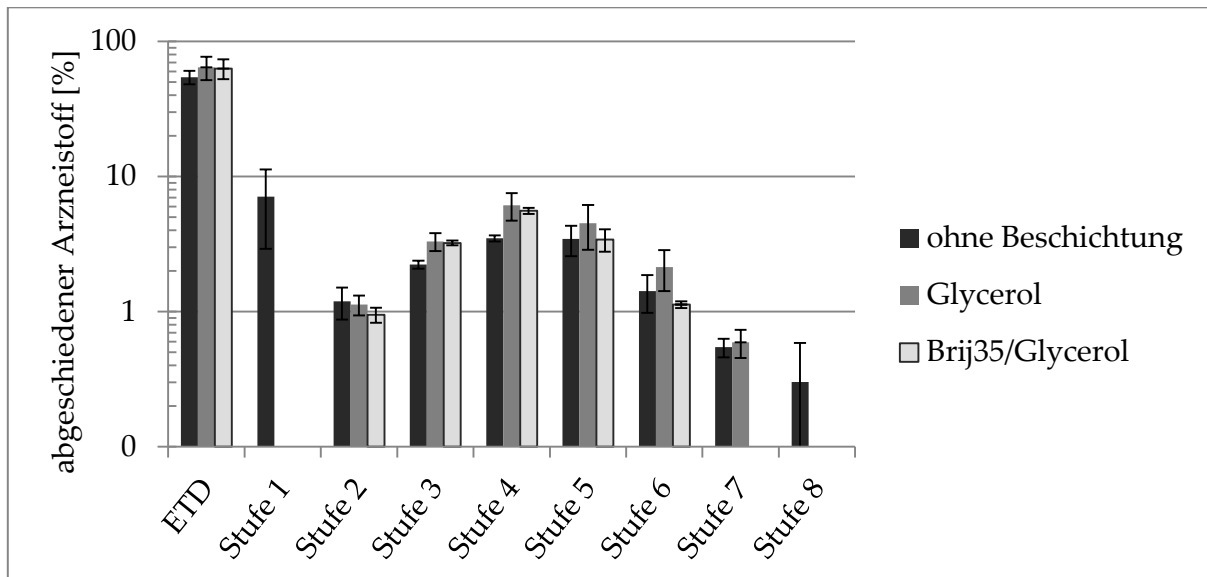


Abbildung 3–2: Depositionverhalten des Novolizer® in Abhängigkeit von der Beschichtung. Extrathorakale Deposition (ETD) und Deposition auf den Impaktionsstufen des NGI. Adultes Modell, 45 L/min, 4 L, n = 3, MW ± s, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

In Abbildung 3–2 ist der abgeschiedene Arzneistoffanteil im oropharyngealen Modell (extrathorakale Deposition = ETD) und auf den Stufen des NGI dargestellt. Der Verzicht von Beschichtungsmittel führt dazu, dass Partikel auf höhere Stufen (Stufen 7 und 8) im Luftstrom weitertransportiert und auf diesen Stufen abgeschieden werden. Eine Pulverablagerung an den Unterseiten der Düsen wurde beobachtet. Die Beschichtung mit Glycerol reduziert bereits die Aufnahme der Partikel in den Luftstrom und somit die Deposition auf Stufe 8 ($0 - 0,41 \mu\text{m}$). Der Zusatz eines Tensids (Brij® 35) zum Glycerol führte zu einer besseren Spreitung des Beschichtungsmittels bei vergleichbarer Beschichtungsmenge und einer weiteren Verhinderung der Wiederaufnahme von Partikeln in den Luftstrom. Die extrathorakale Deposition (ETD), die pulmonale Deposition (PD) und die *in vitro* Lungendosis (IVLD, Partikel $< 5 \mu\text{m}$) unterscheiden sich nicht zwischen den verschiedenen Methoden, sodass ein Einfluss des Beschichtungsmittels auf die Dispergierung des Pulvers ausgeschlossen werden kann. Die Beschichtung mit einer Lösung aus Brij® 35 und Glycerol führte zu den kleinsten Standardabweichungen. Die pulmonale Deposition betrug $19,5 \pm 6,5 \%$ (ohne Beschichtung), $17,8 \pm 4,6 \%$ (Glycerol) und $14,3 \pm 0,7 \%$ (Brij® 35/Glycerol). Die Beschichtung mit Brij® 35/Glycerol wurde somit als Standardmethode für die Untersuchungen von passiven Pulverinhalatoren gewählt. Bereits Rissler et al. (2009) beurteilten eine Lösung mit Tensidanteil besser im Vergleich zur Beschichtung mit Glycerol.

In der Diplomarbeit Lindert (2012) wurde der Einfluss der Beschichtung von SIP und Vorabscheider auf das Depositionsverhalten des Inhalators Cyclohaler® untersucht. Es zeigte sich, dass durch die Beschichtung die extrathorakale Deposition konstant bleibt, jedoch das Verhältnis der Deposition im SIP und Vorabscheider sich ändert. Da die extrathorakale Deposition die Summe des abgeschiedenen Arzneistoffs in SIP und Vorabscheider darstellt, können die Untersuchungen ohne Beschichtung durchgeführt

werden. Die Depositionsuntersuchungen mit den beiden oropharyngealen Modellen – idealisiertes pädiatrisches und adultes Modell - können vergleichend betrachtet werden.

3.1.3. Position des Inhalators zum oropharyngealen Modell

In der Arbeit von Bickmann et al. (2005) zeigte sich, dass die Position des Inhalators zum oropharyngealen adulten Modell einen Einfluss auf das Depositionsverhalten hat. Die Untersuchungen wurden sowohl mit MDIs, einem SMI (Respimat®) und DPIs (u.a. HandiHaler®) unter Verwendung des idealisierten adulten Modells durchgeführt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Beeinflussung der Performance von passiven Mehrdosis-Pulverinhalatoren am Beispiel des Inhalators Novolizer® unter Verwendung des idealisierten adulten und zusätzlich des pädiatrischen Modells näher untersucht. Um den Inhalator mit dem oropharyngealen Modell luftdicht zu verbinden, wurden zwei Adapter mit unterschiedlicher Konstruktion angefertigt. In der Position 1 ist der Inhalator in horizontaler Ebene zum Modell; bei Position 2 um 30° geneigt an das Modell angeschlossen. Die Ergebnisse der Depositionsuntersuchungen nach Methode 6.2.2.3.1 (konstante Inhalationsparameter, oropharyngeales Modell, NGI) sind in Abbildung 3–3 gezeigt.

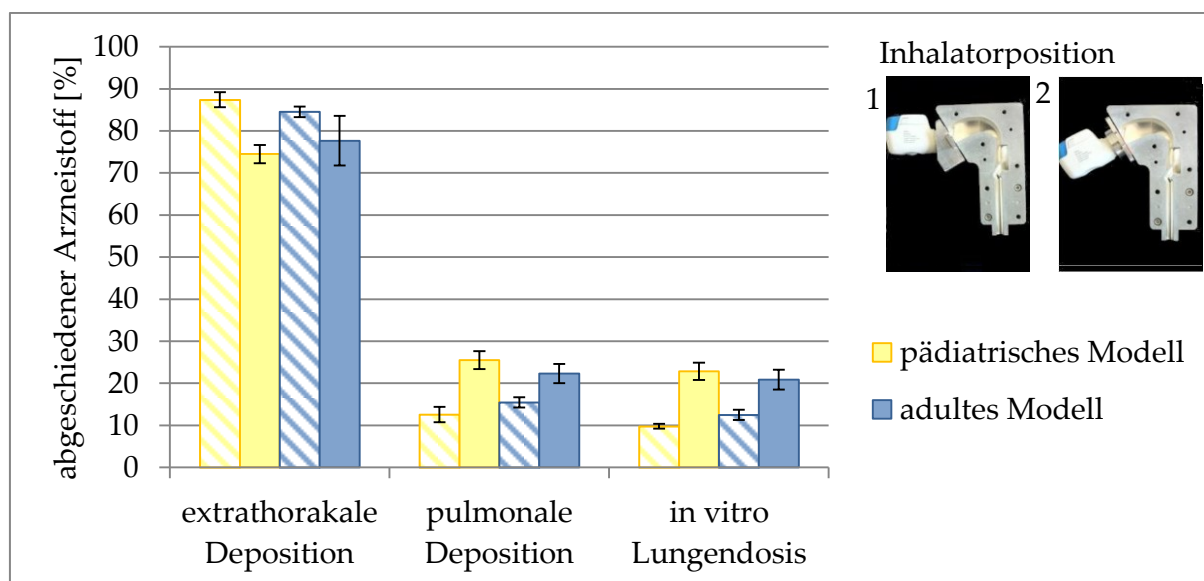


Abbildung 3–3: Depositionsuntersuchung mit unterschiedlicher Position des Novolizer®. Pädiatrisches (gelb) und adultes Modell (blau), Position 1 (gestreift) und Position 2 (gefüllt), 75 L/min, 4 L, n = 3, MW ± s, % bezogen auf die abgegebene Dosis.

In Abbildung 3–3 ist der abgeschiedene Arzneistoffanteil im oropharyngealen Modell (idealisiertes pädiatrisches und adultes Modell), die pulmonale Deposition sowie die *in vitro* Lungendosis in Abhängigkeit von der Position des Inhalators gezeigt. Es ist ersichtlich, dass die Position des Inhalators einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der *in vitro* Untersuchungen hat. Die abgegebene Dosis war für die untersuchten Positionen des Inhalators unverändert. Die unterschiedlichen Strömungsverläufe beim Übergang vom Inhalator zum Modell, bedingt durch die unterschiedliche Position des Inhalators, haben

demzufolge keinen Einfluss auf die Freisetzung des Partikelaerosols aus dem Inhalator. Unter Verwendung des pädiatrischen Modells unterscheiden sich die extrathorakale Deposition, pulmonale Deposition und die *in vitro* Lungendosis signifikant ($\alpha = 0,05$, Methode 6.2.6). Die waagerechte Position des Inhalators führt im Vergleich zur geneigten Position zu einer höheren Abscheidung im pädiatrischen Modell ($87,4 \pm 1,8\%$ vs. $74,5 \pm 2,2\%$). Bedingt durch die Position des Inhalators werden vermehrt Partikel in der Mundhöhle, im Besonderen im Bereich der Zunge, abgeschieden. Die *in vitro* Lungendosis (Partikel $< 5\ \mu\text{m}$) beträgt $9,8 \pm 0,6\%$ (Position 1) und $22,8 \pm 2,1\%$ (Position 2). Die Position des Inhalators hat einen signifikanten Einfluss auf den Anteil von Partikeln kleiner $5\ \mu\text{m}$. Unter Verwendung des adulten Modells zeigen sich vergleichbare Depositionsdaten. Im Gegensatz zum pädiatrischen Modell sind jedoch die Differenzen in ETD, PD und IVLD weniger stark ausgeprägt bei den zwei unterschiedlichen Positionen des Inhalators. Die PD unter Verwendung des adulten Modells beträgt $12,5 \pm 1,2\%$ (Position 1) und $22,3 \pm 2,3\%$ (Position 2). Unter den gewählten Versuchsbedingungen (75 L/min, 4 L) zeigen sich keine Unterschiede im Depositionsverhalten zwischen dem pädiatrischen und adulten Modell. Basierend auf *in vivo* Depositionsdaten aus einer szintigrafischen Studie (gesunde Erwachsene, $n = 13$) und deren Lungendeposition nach Inhalation durch den Novolizer® mit dem Arzneistoff Budesonid (Newman et al., 2001) wurde für weitere *in vitro* Depositionsuntersuchungen mit oropharyngealen Modellen die geneigte Position des Inhalators (Position 2) zum Modell gewählt.

3.1.4. Depositionsverhalten monodisperser Partikel

Aus der Theorie ist bekannt, dass Partikel mit einem MMAD kleiner als $5\ \mu\text{m}$ ein hohes Potential aufweisen, die unteren Atemwege von Erwachsenen zu erreichen (Heyder et al., 1986). In Depositionsuntersuchungen unter Verwendung des SAINT-Modells (Kind, 9 Monate) zeigte sich, dass für Kleinkinder die optimalen Partikel bei vernebelten Aerosolen einen MMAD von $2,4\ \mu\text{m}$ aufweisen sollten (Schuepp et al., 2005). Wie sich unterschiedliche Partikelgrößen bei Verwendung des idealisierten pädiatrischen Modells auf die Depositionsverhältnisse auswirken, sollte im Folgenden untersucht werden (Methode 6.2.3: konstante Inhalationsparameter, oropharyngeales Modell, Probensammelrohr). Abbildung 3–4 zeigt den pulmonalen Anteil nach Inhalation von monodispersen Aerosolen (3, 5 und $7\ \mu\text{m}$) bei Flussraten von 15 bis 60 L/min bezogen auf die abgegebene Dosis. Wie erwartet, nimmt die pulmonale Deposition mit zunehmender Partikelgröße und Flussrate ab. Die untersuchten Flussraten entsprechen Volumenströmen, die *in vivo* von Kindern (4 – 5 Jahre) durch die verschiedensten Pulverinhalatoren erreicht werden. Durch Inhalatoren mit hohem internem Strömungswiderstand, wie dem Easyhaler®, erreichen Kinder niedrigere Flussraten (Malmstrom et al., 1999) als durch Inhalatoren mit niedrigerem internen Strömungswiderstand, wie dem Novolizer® (Vogelberg et al., 2004).

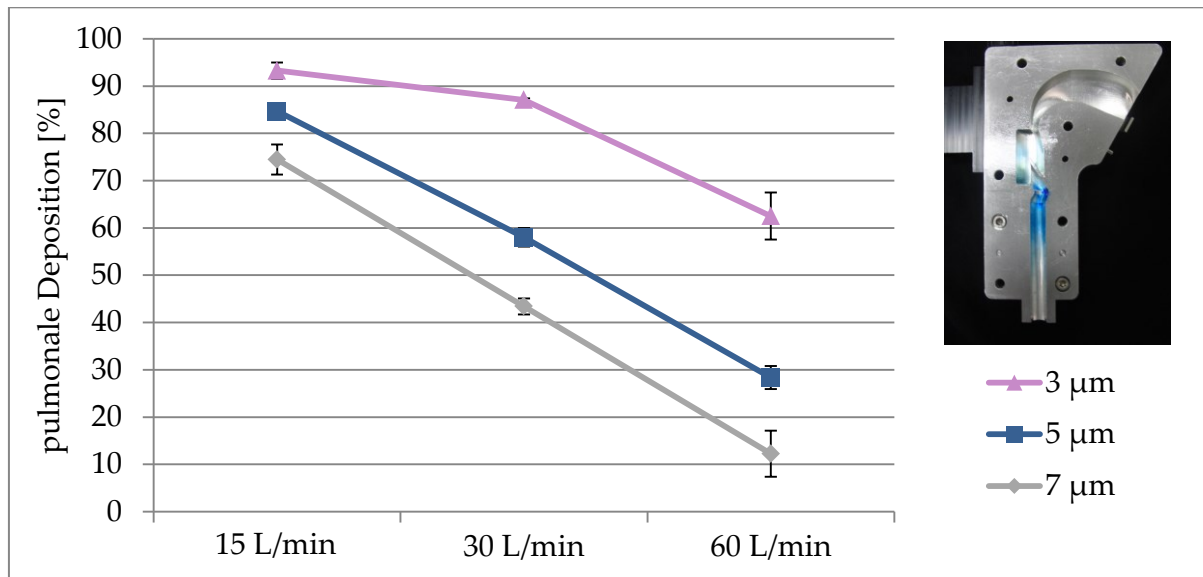


Abbildung 3-4: Pulmonale Deposition eines monodispersen Aerosols. Pädiatrisches Modell, Partikelgrößen 3, 5 und 7 µm, Flussraten 15, 30 und 60 L/min, n = 3, MW ± s, % bezogen auf die abgegebene Dosis. Fotografie der Partikelabscheidung bei 30 L/min (3 µm).

In Abbildung 3-4 zeigt sich, dass sich Partikel mit einer Größe von 3 µm bei steigender Flussrate anders verhalten als Partikel mit einer Größe von 5 und 7 µm. Bei einer geringen Flussrate von 15 L/min passieren über 80 % der Partikel (3 und 5 µm) das pädiatrische Modell und können theoretisch die unteren Atemwege erreichen. Von den 7 µm Partikeln passieren 70 % das pädiatrische Modell. Bei Anstieg der Flussrate auf 30 L/min und 60 L/min nimmt die pulmonale Deposition der 5 und 7 µm Partikel gleichmäßig ab. Bei einer Flussrate von 60 L/min passieren weniger als 30 % das pädiatrische Modell. Das monodisperse Aerosol mit Partikeln der Größe 3 µm zeigt ein abweichendes Verhalten mit steigender Flussrate. Bei 30 L/min passieren noch 85 % der Partikel das pädiatrische Modell und bei 60 L/min sind es 60 %.

Die Abscheidung der Partikel im pädiatrischen Modell erfolgt vor allem im Bereich des Rachens, des Kehlkopfes und im oberen Bereich der Luftröhre. Im Bereich der Mundhöhle war lediglich eine geringe Partikelabscheidung sichtbar (3 µm, 30 L/min, Fotografie in Abbildung 3-4). In der Literatur beschriebene Depositionsuntersuchungen mit dem adulten Modell zeigten ebenso eine Hauptabscheidung der Partikel im laryngealen Bereich und im oberen Bereich der Luftröhre (Grgic et al., 2004). Die Abscheidung der Partikel in der Mundhöhle betrug dabei 0,3 – 11 % und war auf die Zunge beschränkt. In Tabelle 3-2 sind die Depositionsdaten (extrathorakale Deposition) in Abhängigkeit von der Partikelgröße vergleichend mit publizierten Daten zum adulten Modell dargestellt.

Tabelle 3–2: Vergleich der extrathorakalen Deposition nach Inhalation monodisperser Aerosole.

Modell Partikelgröße	pädiatrisches Modell	adultes Modell ¹ (Grgic et al., 2004)
3 µm	13,9 ± 0,3 %	2 %
5 µm	42 ± 2 %	10 %
7 µm	56,6 ± 1,7 %	33 % (6,5 µm Partikel)

¹Extrathorakale Deposition bei 30 L/min; adultes Modell (Stapleton et al., 2000)

Der Tabelle 3–2 ist zu entnehmen, dass nur etwa 10 % eines Aerosols mit monodispersen Partikeln der Größe 5 µm am Passieren der oberen Atemwegsgeometrie des Erwachsenen gehindert werden; 90 % der Partikel erreichen die unteren Atemwege. Beim pädiatrischen Modell ist bei gleicher Flussrate, bedingt durch die kleineren Dimensionen des Modells und den unterschiedlichen Strömungsverhältnissen etwa das Vierfache (42 %) in den oberen Atemwegen abgeschieden worden. Um eine mit den adulten Daten vergleichbare extrathorakale beziehungsweise pulmonale Depositionen beim pädiatrischen Modell zu erzielen, müssten die Partikel auf eine Größe von 3 µm verkleinert werden.

Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchungen zum Depositionsverhalten monodisperser Aerosole sollten bei Kindern im Vorschulalter Partikel mit einer Größe von 3 µm und kleiner eingesetzt werden. In Abhängigkeit von den erzielten Spitzenflüssen durch einen Inhalator kann die optimale Partikelgröße bei Kindern noch variieren. Bei niedrigeren Flussraten erreichen neben den kleinen Partikeln auch größere Partikel die unteren Atemwege. Bei inspiratorischen Atemströmen ≤ 30 L/min durch einen Inhalator (Inhalatoren mit hohem internem Widerstand) weisen Partikel der Größe 5 µm noch eine pulmonale Deposition von über 50 % auf. Bei inspiratorischen Atemströmen ≥ 30 L/min durch einen Inhalator (Inhalatoren mit niedrigerem internem Widerstand) sollten lediglich Partikel kleiner 3 µm eingesetzt werden. Aufgrund technologischer Aspekte ist eine Pulvermischung aus Partikeln kleiner Größe (1 - 5 µm) mit guter Dispergierung bei der Inhalation, infolge der Bildung von sehr stabilen Aggregaten, nur schwer realisierbar, sodass die in Marktprodukten eingesetzten Pulvermischungen zumeist eine polydisperse Partikelverteilung in den Pulvermischungen aufzeigen. Der Einfluss der Trägerpartikelgröße auf die pulmonale Deposition wird in Kapitel 3.3.3 näher untersucht.

3.1.5. Zusammenfassung: Charakterisierung der Modelle

Die oropharyngealen Modelle wurden hinsichtlich ihrer Beschichtung mit viskosen Flüssigkeiten, der Position der Inhalatoren zum Modell und der Effizienz der Rückhaltung kleiner Partikel untersucht. Für die Untersuchungen von passiven DPIs ist eine Beschichtung der oropharyngealen Modellflächen sowie der Impaktionsstufen des NGIs mit einer Lösung aus Brij® 35/Glycerol einer Beschichtung mit Glycerol oder auch keiner Beschichtung vorzuziehen. Zur Verringerung der extrathorakalen Deposition, im Speziellen der Abscheidung auf der Zunge, sollten die Inhalatoren in geneigter Stellung (Position 2) an die oropharyngealen Modelle angepasst werden. Bei den Untersuchungen zeigte sich, dass das pädiatrische Modell gegenüber einer Änderung der Position des Inhalators empfindlicher ist als das adulte Modell. Die Unterschiede in der extrathorakalen und der pulmonalen Deposition waren bei Variation der Position des Inhalators beim pädiatrischen Modell stärker ausgeprägt. Auch bezüglich des Depositionsverhaltens von monodispersen Aerosolen unterscheiden sich die oropharyngealen Modelle. Eine Anpassung der Partikelgröße ist unter Berücksichtigung des Inhalators und der erreichten Spitzenflüsse unter Umständen für die effiziente Therapie von Kindern unter 6 Jahren notwendig.

3.2. Performance von Pulverinhalatoren in handelsüblichen Arzneimitteln

3.2.1. Einleitung

Die auf dem Markt befindlichen Arzneimittel mit Pulverinhalatoren enthalten unterschiedlichste Kombinationen aus Arzneizubereitung und Inhalatortyp. In Abhängigkeit von dem enthaltenden Arzneistoff und/oder Inhalator sind die Produkte für verschiedene Altersgruppen geeignet und von den Behörden zugelassen (Tabelle 2–1). Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf das Depositionsverhalten von Aerosolpartikeln aus Mehrdosis-DPIs mit unterschiedlichen Dispergierprinzipien und Strömungswiderständen bei Kindern (4–5 Jahre) und bei Erwachsenen. Das Design von Inhalatoren sowie die Entwicklung der Arzneizubereitung sind zumeist an die Inhalationscharakteristika und die Anatomie von Erwachsenen angepasst, sodass die pulmonale Deposition bei Kindern und damit die Effizienz der Inhalationstherapie meist nicht bekannt sind. Drei verschiedene Pulverinhalatoren (Novolizer®, Easyhaler®, Twisthaler®) in handelsüblichen Arzneimitteln wurden unter Verwendung der Probeneinlässe (SIP nach Ph.Eur. und zwei idealisierte oropharyngeale Modelle) untersucht, um die extrathorakale und pulmonale Deposition unter *in vitro* Bedingungen zu bestimmen. Durch variierende Flussraten und Inhalationsvolumina, was vereinfacht die intra- und inter-individuelle Variabilität der Inhalation von Patienten während der Therapie darstellt, wurde der Einfluss auf die Performance untersucht. Durch die Aufnahme von Inhalationsprofilen und deren Integration in die *in vitro* Untersuchungen wurden die *in vivo* Bedingungen noch realitätsgetreuer abgebildet. Eine höhere Detailschärfe wurde zusätzlich durch die Verwendung des realistischen pädiatrischen Modells nach Wachtel (2010) erzielt, welches auf computertomographischen Daten beruht (n = 11) und die oberen Atemwege von 4 bis 5-jährigen Kindern darstellt. In Abbildung 3–5 sind die pädiatrischen Modelle gezeigt.



Abbildung 3–5: Das realistische pädiatrische Modell in der Frontalansicht (links) und im Querschnitt (Mitte) im Vergleich zum idealisierten pädiatrischen Modell (rechts).

Die Arzneimittel mit den Inhalatoren Novolizer® und Easyhaler® enthielten als Arzneistoff das β_2 -Sympathomimetikum Salbutamolsulfat. Das Arzneimittel Salbu Novolizer® (Astellas Pharma) ist ab einem Alter von 6 Jahren für die symptomatische Therapie bei obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale zugelassen (Fachinformation 2008). In einer früheren Fachinformation des Herstellers (2006) war das Arzneimittel ab dem 4. LJ zugelassen. In der *in vivo* Studie von Vogelberg et al. (2004) konnte gezeigt werden, dass bereits Kinder ab dem 4. LJ einen ausreichenden inspiratorischen Spitzenfluss durch den Novolizer® erzielen und er somit als Inhalator für die Therapie geeignet ist. Das Arzneimittel SalbuHexal® Easyhaler® (Hexal) ist für Kinder ab dem 4. LJ zur symptomatischen Therapie bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zugelassen. Das Arzneimittel ASMANEX® Twisthaler® (Essex Pharma) enthält das Glukokortikoid Mometasonfuroat und ist in Deutschland ab dem 12. LJ, in den USA jedoch schon ab dem 4. LJ zugelassen.

Die Prädiktabilität des pädiatrischen Modells wurde mit dem Inhalator Turbohaler®, welcher laut Literaturangaben nur bedingt für Kinder unter 6 Jahren geeignet ist (Agertoft et al., 1999), mit handelsüblicher Budesonid-Zubereitung überprüft.

3.2.2. Novolizer®

3.2.2.1. Produkteigenschaften

Das Produkt Salbu Novolizer® 100 µg Pulver zur Inhalation (Astellas Pharma) enthält eine 1%ige Mischung aus Salbutamolsulfat und α -Laktose-Monohydrat (Methode: 6.2.2.4). Der deklarierte Gehalt d.h. die Dosis, die das Mundstück verlässt, beträgt 120 µg Salbutamolsulfat pro Inhalation. Die mittels Laserdiffraktometrie (Methode 6.2.5.4) bestimmte Partikelgrößenverteilung der Mischung zeigt einen mittleren Partikeldurchmesser ($\times 50$) von $190 \pm 9 \mu\text{m}$. Das rasterelektronenmikroskopische Bild der Mischung (Abbildung 3–6) zeigt die Oberfläche der Partikel (Methode 6.2.5.3).

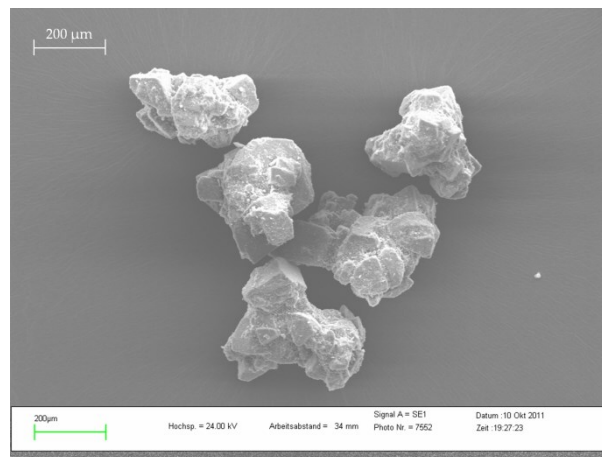


Abbildung 3–6: REM-Aufnahme der interaktiven Pulvermischung aus Salbu Novolizer®.

Der Widerstand des Novolizer® wurde nach Methode 6.2.2.4 bestimmt. Über die Breite der untersuchten Flussraten (10 – 80 L/min) zeigte sich ein linearer Verlauf der Wurzel des Druckabfalls im Inhalator in Abhängigkeit von der Flussrate (vergleiche Abbildung 3–27). Ein Druckabfall von 4 kPa im Inhalator entspricht einer Flussrate von 75 L/min durch den Novolizer®. Der spezifische Widerstand beträgt somit $0,0272 (\text{kPa})^{0,5} \text{min/L}$. Die Ergebnisse bestätigen ältere Literaturdaten (Kohler, 2004).

Ein Kontrollelement des erfolgreichen Inhalationsmanövers durch den Inhalator stellt das Umschlagen des Sichtfensters für den Patienten dar. Das Umschlagen erfolgt gemäß Kohler et al. (2004) bei einer Flussrate von 35 – 50 L/min. Dies konnte im Experiment für die untersuchten Inhalatoren bestätigt werden. Die Auslöseschwelle lag bei einer Flussrate von 45 L/min.

3.2.2.2. Depositionsuntersuchungen mit dem Novolizer® unter Ph.Eur.-Bedingungen

Die Depositionsuntersuchungen wurden unter Arzneibuchbedingungen (Methode 2.9.18, NGI) bei einer konstanten Flussrate von 75 L/min (4 kPa) und einem Inhalationsvolumen von 4 L durchgeführt. Ergänzend zu dem im Arzneibuch verwendeten Probeneinlass wurden die idealisierten oropharyngealen Modelle verwendet.

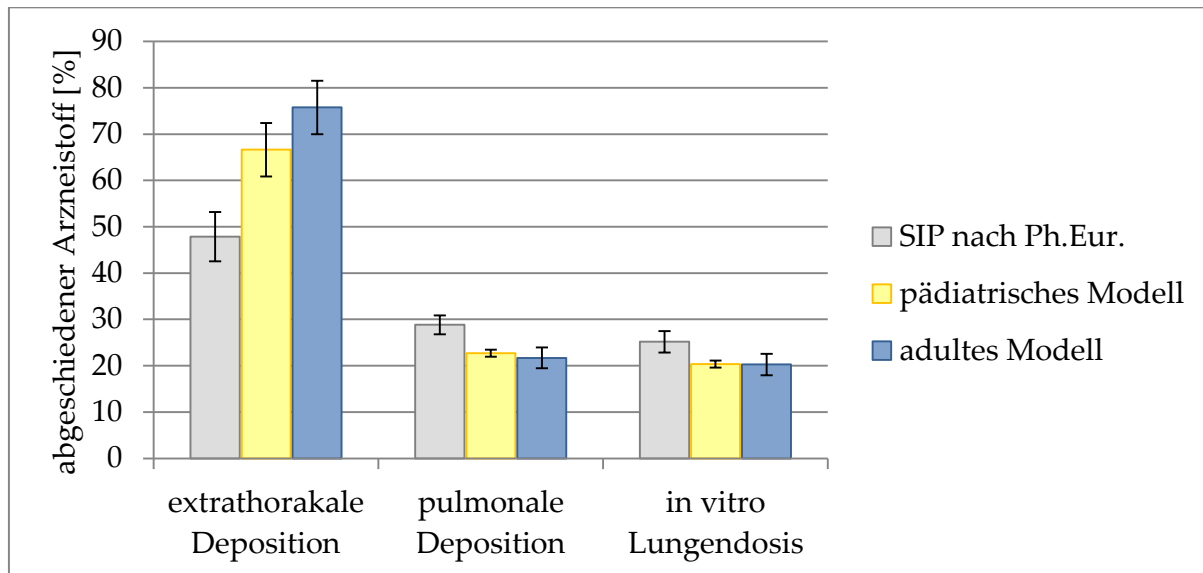


Abbildung 3-7: Depositionsuntersuchung des Novolizer® unter Ph.Eur.-Bedingungen bei 75 L/min und 4 L, SIP nach Ph.Eur. und idealisiertes pädiatrisches und adultes Modell, n = 3, MW $\pm$ s, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

Abbildung 3-7 zeigt die Performance des Novolizer® - extrathorakale Deposition (ETD), pulmonale Deposition (PD) und *in vitro* Lungendosis (IVLD) - in Abhängigkeit von der verwendeten Geometrie als Probeneinlass in den Impaktor. SIP und Vorabscheider nach Ph.Eur. führen im Vergleich zu den oropharyngealen Modellen zu einer signifikant niedrigeren extrathorakalen Deposition und höheren pulmonalen Deposition ($\alpha = 0,05$). Der Anteil an Partikeln, die kleiner als 5 μm sind, unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den drei Geometrien. Das pädiatrische und adulte oropharyngeale Modell zeigen einen vergleichbaren Effekt auf die Depositionsverhältnisse. Die Deposition in der oberen Atemwegsgeometrie beträgt etwa 70 %, etwa 21 % der Partikel passieren das Modell (pulmonale Deposition). Die pulmonale Deposition entspricht in etwa der Dosis an Partikeln kleiner 5 μm , sodass nur sehr wenige Partikel größer 5 μm die oropharyngealen Modelle passieren. Diese Partikel (> 5 μm) würden hauptsächlich an den ersten Verzweigungen des Bronchialsystems infolge der Impaktion abgeschieden werden und nicht in tiefere Bereiche der Lungen gelangen. Der MMAD beträgt 2,2 μm bei Verwendung des SIP und Vorabscheiders als Probeneinlass. Der Ersatz des SIP und Vorabscheiders durch die oropharyngealen Modelle führt zu einer leichten Abnahme des MMAD (2 μm).

Die unterschiedliche Performance (ETD und PD) bei Verwendung des SIP nach Ph.Eur. und den oropharyngealen Modellen ist vor allem durch die geometrischen Unterschiede und die vorherrschenden Strömungsverhältnissen bedingt (Longest et al., 2008, Bickmann, 2010). In den oropharyngealen Modellen gibt es Bereiche, in denen höhere Partikelgeschwindigkeiten und Rezirkulationen auftreten, die die Deposition der Aerosolpartikel begünstigen können. Der Anteil an lungengängigen Partikel (< 5 μm) wird beim Novolizer® nicht signifikant beeinflusst bei Verwendung unterschiedlicher Probeneinlässe in den Impaktor.

Dass die *in vitro* Lungendosis (Partikel kleiner 5 µm) in den Modelluntersuchungen beim Kind und Erwachsenen gleich ist, steht im Widerspruch zu klinischen Daten. In szintigrafischen Studien können zwar Aussagen über die Lungendeposition des Arzneistoffes getroffen werden, jedoch ist bisher keine pädiatrische szintigraphische Studie (4 - 5 Jahre) zum Inhalator Novolizer® bekannt. In klinischen Studien wird die Wirksamkeit einer inhalativen Therapie häufig über die Lungenfunktionsparameter FVC (forcierte Vitalkapazität), PEF (expiratorische Spitzenfluss) und FEV₁ (Einsekundenkapazität) beurteilt. Eine Studie beschreibt die klinische Wirkung des Novolizer® (Arzneistoff: Formoterol) bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren (Otto-Knapp et al., 2008). In der randomisierten, multizentrischen Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit einer Therapie mit dem Novolizer® zwischen Kindern, Heranwachsenden und Erwachsenen (6 - 75 Jahre) untersucht. Dabei waren keine signifikanten Unterschiede in den Lungenfunktionsparametern feststellbar (Otto-Knapp et al., 2008). Andere *in vivo* Studien, Devadason et al. (1997) und Anhoj et al. (2000), zeigten übereinstimmend, dass bei Berücksichtigung des Körpergewichts Unterschiede in der Lungendosis in verschiedenen Altersgruppen nicht signifikant sind. Daraus lässt sich schließen, dass die absolute Lungendosis bei Erwachsenen und Kindern unterschiedlich hoch sein kann, aber dennoch vergleichbare klinische Wirksamkeit gegeben ist.

Aus Handling-Studien mit dem Novolizer® ist bekannt, dass Kinder im Alter von 4 bis 5 Jahren teilweise geringere Flussraten erzielen als die nach Arzneibuch verwendete Flussrate von 75 L/min (Vogelberg et al., 2004). Die Performance des Novolizer® sollte daher bei zwei niedrigeren konstanten Flussraten (45 und 60 L/min) und bei einem reduzierten Inhalationsvolumen untersucht werden, um die artifiziellen Bedingungen an die *in vivo* Inhalationsbedingungen des Kindes und des Erwachsenen anzunähern.

3.2.2.3. Einfluss des Volumens und der Flussrate auf die abgegebene Dosis

In Abhängigkeit vom Inhalator kann die abgegebene Dosis von der Flussrate und dem Inhalationsvolumen unterschiedlich stark beeinflusst werden (Chrystyn, 2007). Die abgegebene Arzneistoffdosis ist definiert als die Menge, die das Mundstück des Inhalators verlässt und den Mund des Patienten erreicht. Die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis wurde nach Methode 6.2.2.1 als Summe der abgeschiedenen Arzneistoffpartikel im System (Probeneinlass und NGI) bestimmt. Für den Novolizer® zeigte sich keine Abhängigkeit der abgegebenen Dosis von der Flussrate (45 – 75 L/min), jedoch vom gewähltem Inhalationsvolumen (bei 1 L ~ 80 %; bei 4 L ~ 90 %). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde der Einfluss des Inhalationsvolumens näher untersucht (Abbildung 3–8). Die im Arzneibuch beschriebene Methode mit Ausbringung der Einzeldosis in ein Probensammelrohr bei 4 kPa und 4 L (Ph.Eur. 7.3/0671), wurde durch die Inhalationsvolumina 2 und 3 L ergänzt. Die tatsächlich dosierte Arzneistoffmenge wurde durch direkte Entnahme der abgeteilten Dosis bestimmt. Die abgegebenen Dosen wurden auf den deklarierten Gehalt bezogen.

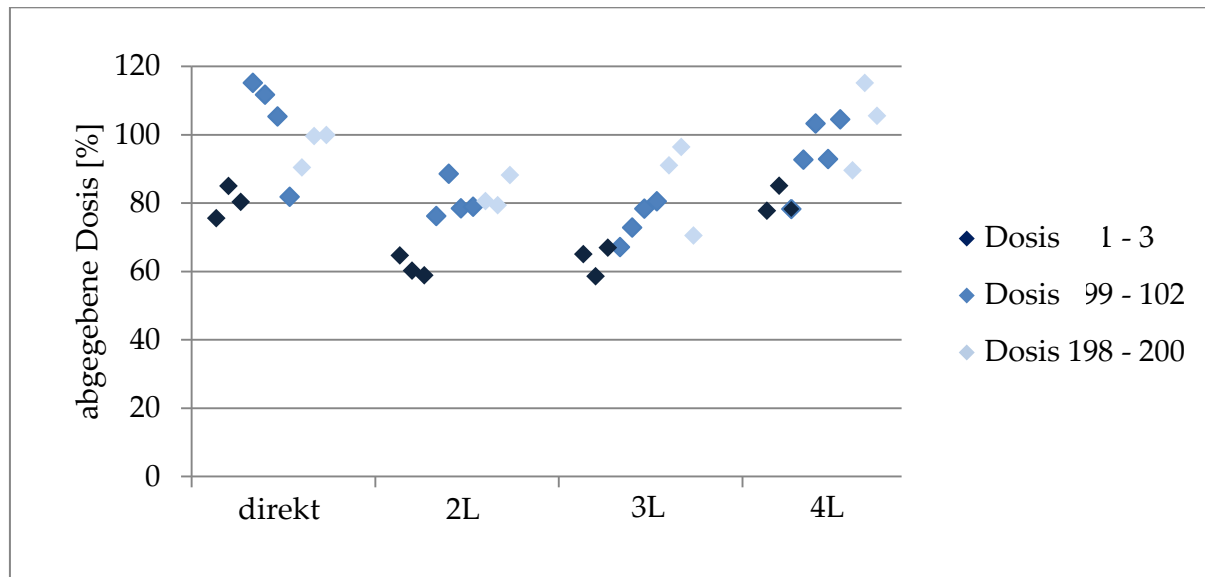


Abbildung 3–8: Abgegebene Dosis (bezogen auf den deklarierten Gehalt) von 10 Einzeldosen aus dem Novolizer® in Abhängigkeit vom Inhalationsvolumen und direkte Entnahme der Dosis.

Bei der direkten Entnahme der Dosis wurde der Inhalator soweit in seine Einzelteile zerlegt (Entfernen des Mundstücks und des Inhalationskanals mit Zyklonenkammer), dass die Dosis direkt an der Dosieröffnung nach Aktivierung des Inhalators aufgenommen werden kann. Diese Dosis entspricht der tatsächlichen Abgabe von Pulver aus dem Vorratsbehälter. Die direkt abgegebene Dosis betrug $94,5 \pm 13,8$ % vom deklarierten Gehalt. Wie viel dieser Dosis das Mundstück verlässt (abgegebene Dosis) ist abhängig von dem Inhalationsvolumen. Bei Inhalationsvolumina von 2 und 3 L betrug die abgegebene Dosis jeweils 75 % des deklarierten Gehaltes. Eine Erhöhung des Inhalationsvolumens auf 4 L führt zum Anstieg der abgegebenen Dosis auf $94,5 \pm 12,4$ %. Die Prüfung auf Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis nach Ph.Eur. gilt als bestanden, sowohl beim einem Volumen von 4 L, als auch bei den zusätzlich untersuchten Volumina. Es zeigt sich, dass der Novolizer® auf ein Volumen von 4 L optimiert ist, da bei diesem Volumen die höchste Annäherung an den deklarierten Gehalt erzielt wurde. Kleinere Volumina, wie sie bei der Inhalation unter *in vivo* Bedingungen zu erwarten sind, führten zur Reduzierung der abgegebenen Dosis. Von Vorteil ist die im Mittel gleichbleibende Dosis bei den untersuchten Inhalationsvolumina. Negativ zu bewerten ist, dass für die vier untersuchten Novolizer®-Inhalatoren eine Abhängigkeit von der Beladung im Inhalator aufzutreten scheint. Die ersten drei Dosen des Vorratsbehälters sind jeweils niedriger dosiert als die Mittel- und Enddosen. Des Weiteren ist die bereits hohe Streuung der direkt abgegebenen Dosis ($94,5 \pm 13,8$ %) zu berücksichtigen, die einen direkten Einfluss auf die abgegebene Dosis aus dem Mundstück des Inhalators hat. Bei nicht kompletter Abgabe der dosierten Pulvermenge aus dem Inhalator kommt es zu Pulverrückständen im Inhalator. Der Patient erhält nicht die deklarierte Arzneistoffmenge (niedrigere Dosis) und zudem kann es bei der erneuten Inhalation zu einer Erhöhung der Pulverabgabe aus dem Mundstück des Inhalators kommen und somit zu einer höheren Dosis. Beides kann Einfluss auf die

Therapie des Patienten nehmen. Die Pulverrückstände können weiterhin das Abscheiden von weiteren Partikeln bei dem nächsten Inhalationsvorgang begünstigen.

3.2.2.4. Performance bei Variation der konstanten Inhalationsparameter

Bisher wurde bei konstanten Inhalationsparametern nach der Ph.Eur.-Monographie gearbeitet, die im Folgenden variiert wurden. Die Depositionsuntersuchungen wurden nach der Methode 6.2.2.3.1 durchgeführt. Die Flussrate (45, 60 und 75 L/min) und das Inhalationsvolumen (1 und 4 L) wurden über die Inhalationszeit im System (Probeneinlass und NGI) konstant gehalten. Infolge des niedrigeren Inhalationsvolumens von Kindern wurde bei Verwendung des pädiatrischen Modells nur ein Inhalationsvolumen von 1 L untersucht. Die Depositionsdaten (extrathorakale und pulmonale Deposition) bei 4 L und einer Flussrate von 75 L/min sind der Abbildung 3–7 unter Verwendung des pädiatrischen ($66,6 \pm 5,8$ %) und adulten Modells ($75,8 \pm 5,8$ %) entnommen.

Abbildung 3–9 zeigt die Ergebnisse der extrathorakalen Deposition; Daten der pulmonalen Deposition sind der Abbildung 3–10 zu entnehmen. Die Deposition, bezogen auf den deklarierten Gehalt, ist in Abhängigkeit der Flussrate für das pädiatrische (links) und adulte Modell (rechts) gezeigt.

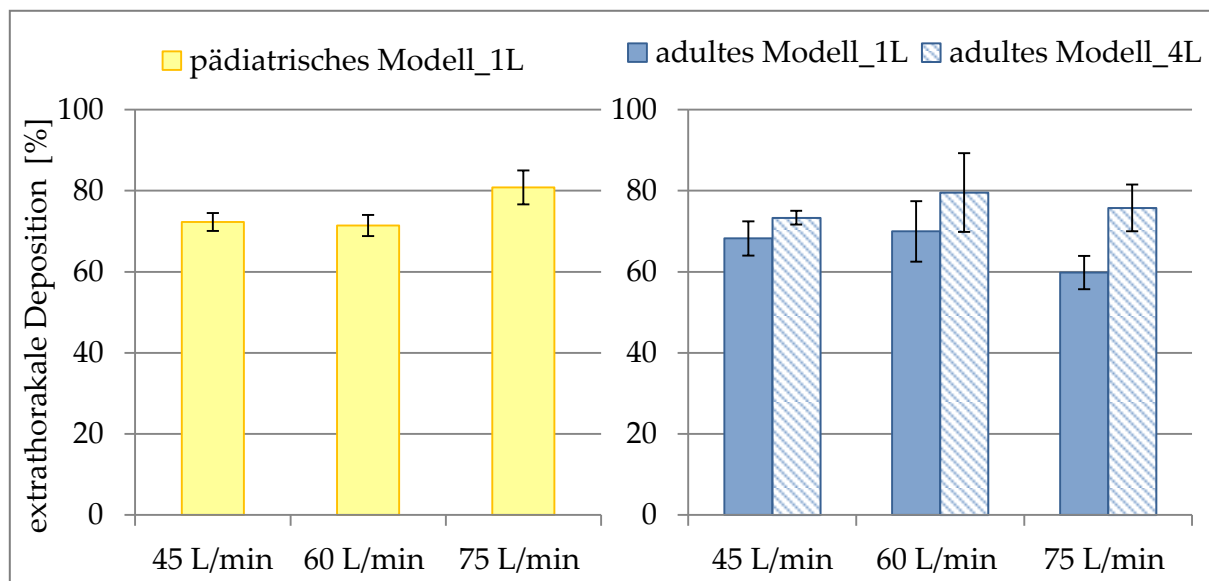


Abbildung 3–9: Performance des Novolizer® - extrathorakale Deposition. Oropharyngeale Modelle bei 45, 60 und 75 L/min, 1 L (pädiatrisch und adult) und 4 L (adult), $n = 3$, $MW \pm s$, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

Die Untersuchungen mit dem pädiatrischen Modell als Probeneinlass zeigen eine leicht erhöhte extrathorakale Deposition bei 75 L/min. Die Unterschiede sind nicht signifikant. Demzufolge kann von einer erzeugten ETD ausgegangen werden, die unabhängig von der Flussrate ist. Die ETD betrug $74,8 \pm 5,2$ % bei Flussraten von 45 bis 75 L/min (1 L). Eine Reduzierung des Inhalationsvolumens von 4 L ($66,6 \pm 5,8$ %, Kapitel 3.2.2.2) auf 1 L hatte keinen signifikanten Einfluss auf die ETD. Bei separater Betrachtung der extrathorakalen Deposition bei 75 L/min zeigt sich ein Einfluss des Inhalationsvolumens.

Keine Beeinflussung der extrathorakalen Deposition bei Änderung der Flussrate zeigt sich auch bei Verwendung des adulten oropharyngealen Modells. Bei einem Inhalationsvolumen von 1 L beträgt die ETD über die untersuchten Flussraten von 45 bis 75 L/min $66 \pm 5,4 \%$, bei 4 L $76,2 \pm 3,1 \%$. Bei separater Betrachtung der ETD bei 75 L/min zeigt sich eine signifikant höhere ETD bei 4 L im Vergleich zu 1 L, im Gegensatz zu den Daten bei 45 und 60 L/min.

Das pädiatrische und adulte oropharyngeale Modell unterscheiden sich hinsichtlich der Dimensionen der einzelnen Abschnitte des Modells. Die Verwendung der Modelle führt zu gleichen extrathorakalen Depositionen über die gesamte Spanne der Flussraten. Bei einer Flussrate von 75 L/min und einem Inhalationsvolumen von 1 L wurde, im Gegensatz zu 4 L (Kapitel 3.2.2.2), ein signifikanter Unterschied in der ETD zwischen pädiatrischen und adulten Modell ersichtlich. Die Verwendung des pädiatrischen Modells führte zu einer höheren ETD (81 %) im Vergleich zum adulten Modell (60 %). In *in silico* Studien wurden höhere Partikelgeschwindigkeiten im laryngealen Bereich und vermehrte Zirkulationen im pädiatrischen Modell im Vergleich zu den Strömungsverhältnissen im adulten Modell beschrieben (Bickmann, 2010). Dies kann eine mögliche Erklärung für die höhere Deposition im pädiatrischen oropharyngealen Modell sein.

Die Performance des Novolizer®, insbesondere die ETD, wird nicht beeinflusst von der Flussrate. Das Inhalationsvolumen hatte nur bei 75 L/min einen Einfluss auf die ETD.

Das Depositionsverhalten der Aerosolpartikel aus dem Novolizer®, sowohl die extrathorakale als auch die pulmonale Deposition, werden unter anderem durch die Filtereffizienz der oberen Atemwege beeinflusst. Abbildung 3–10 zeigt die pulmonalen Depositionen. Die pulmonale Deposition unter Bedingungen des Arzneibuchs (75 L/min, 4 L; Kapitel 3.2.2.2) betrug $22,7 \pm 0,8 \%$ (pädiatrisches Modell) und $21,7 \pm 2,2 \%$ (adultes Modell).

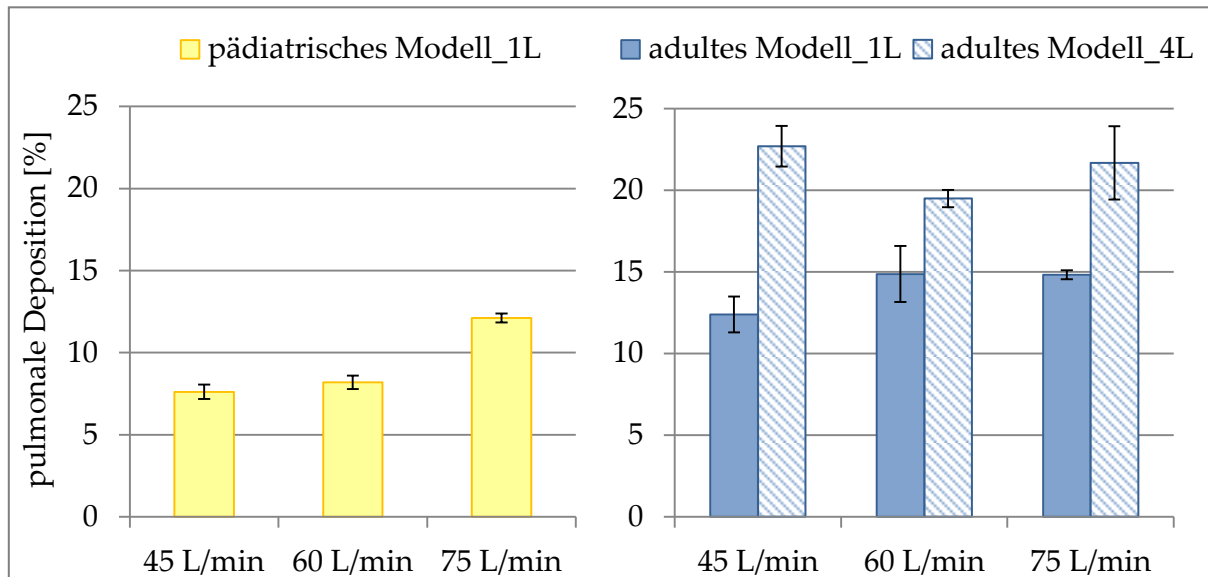


Abbildung 3–10: Performance des Novolizer® - pulmonale Deposition. Oropharyngeale Modelle bei 45, 60 und 75 L/min, 1 L (pädiatrisch und adult) und 4 L (adult), $n = 3$, $MW \pm s$, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

Die pulmonale Deposition der Aerosolpartikel aus dem Novolizer® umfasst den Anteil des erzeugten Aerosols, der die tieferen Atemwege erreicht. Die PD wird dabei auf unterschiedliche Art beeinflusst. Die Flussrate hat einen Einfluss auf die pulmonale Deposition. Der pädiatrische Versuchsaufbau (1 L) führt zu einer PD von 8 % bei Flussraten kleiner 4 kPa (75 L/min). Bei Anstieg der Flussrate auf 75 L/min zeigt sich ein signifikanter Anstieg der PD auf 12 % bezogen auf den deklarierten Gehalt. Da sich bereits bei Betrachtung der ETD ein geringer Anstieg bei 75 L/min, im Vergleich zu Flussraten von 45 und 60 L/min, zeigte, und parallel aus dem Kapitel 3.2.2.3 eine von der Flussrate unabhängige abgegebene Dosis geschlussfolgert wurde, sollte die abgegebene Dosis in der Diskussion mit berücksichtigt werden. Bei den Ausbringungen mit dem pädiatrischen Modell und einem Inhalationsvolumen von 1 L, kam es bei 75 L/min im Vergleich zu 45 und 60 L/min zu einer höheren abgegebenen Dosis. Daraus resultiert eine höhere ETD und PD bei einer Flussrate von 75 L/min, wenn auf den deklarierten Gehalt bezogen wird. Bei Bezugnahme auf die abgegebene Dosis bleibt der Unterschied in der PD bestehen. Untersuchungen bei einem erhöhten Inhalationsvolumen (4 L) führten bei einer vergleichbaren abgegebenen Dosis zu einer erniedrigten ETD und einer höheren pulmonalen Deposition (Abbildung 3–7).

Die pulmonale Deposition unter Verwendung des adulten Modells zeigt keine Beeinflussung durch die untersuchten Flussraten. Die PD beträgt bei Flussraten von 45 bis 75 L/min $14 \pm 1,4$ % (1 L) und $21 \pm 1,6$ % (4 L). Ein höheres Inhalationsvolumen führte zu einer höheren PD, bei erhöhter abgegebener Dosis und vergleichbarer ETD. Der MMAD nahm mit zunehmender Flussrate nur leicht ab (Inhalationsvolumen 4 L). Bei einer Flussrate von 45 L/min liegt der MMAD der abgeschiedenen Partikel bei $2,3 \mu\text{m}$, bei 75 L/min beträgt er $2 \mu\text{m}$ (adulte Modell). Eine Erhöhung der Flussrate hat daher nur einen geringen Effekt auf die Güte der Pulverdispergierung im Novolizer®.

Die *in vitro* generierten Depositionsdaten unter artifiziellen Bedingungen (adultes Modell, konstante Flussrate und Inhalationsvolumen) können durch *in vivo* Lungendepositionsdaten von gesunden Erwachsenen gestützt werden. In der von Newman et al. (2000) veröffentlichten Studie erzielten die Probanden (n = 13, 18 - 60 Jahre) bei Inhalation durch den Novolizer® (Arzneistoff: Budesonid) eine Lungendeposition von 19,9 % (54 L/min), 25,0 % (65 L/min) und 32,1 % (99 L/min), eine flussratenabhängige Performance wurde postuliert. Die flussabhängige Performance ist nicht konform zu den *in vitro* generierten Depositionsdaten, bei denen sich unter Verwendung des adulten oropharyngealen Modells eine annähernd konstante PD gezeigt hat. Der Studie sind neben dem Mittelwert, das Minimum und Maximum der Lungendeposition der einzelnen Patienten entnehmbar und in Abbildung 3–11 vergleichend zu den *in vitro* Daten gezeigt.

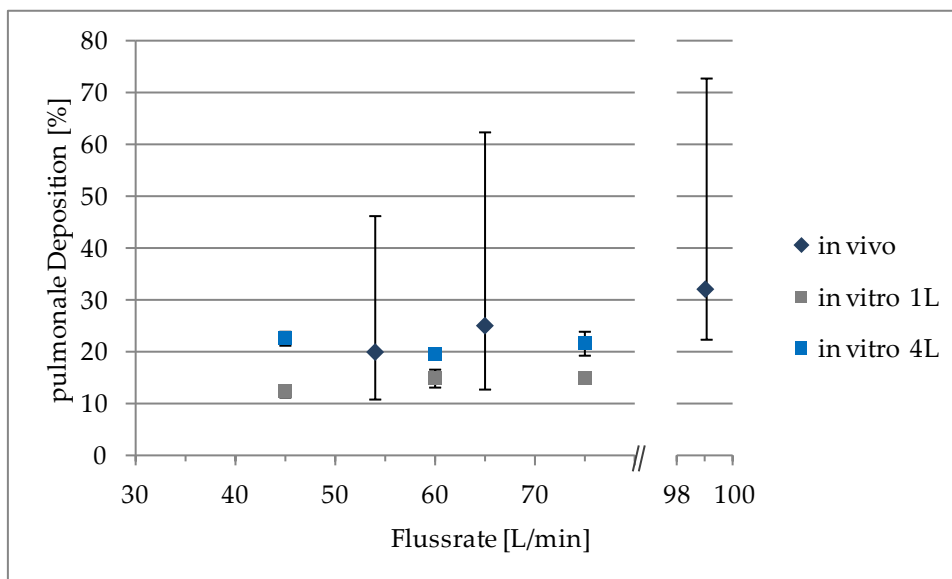


Abbildung 3–11: Pulmonale Deposition *in vitro* und *in vivo* (Newman et al. (2000)). *In vivo* Daten (n = 13) mit Mittelwert und Spannweite. *In vitro* Daten basierend auf den Abbildung 3–7 und Abbildung 3–10 (adultes Modell).

Bei näherer Betrachtung der *in vivo* Daten zeigt sich die hohe interindividuelle Variabilität in den ermittelten Lungendosen, sodass es zu Überlagerungen der Lungendosen zwischen den drei Flussraten kommt. Die *in vitro* Daten unter Verwendung des adulten Modells, sowohl bei einem Inhalationsvolumen von 1 L als auch bei 4 L, liegen bei annähernd gleicher Flussrate innerhalb des *in vivo* Bereichs. Der *in vitro* Versuchsaufbau, bestehend aus adulten oropharyngealen Modell und NGI, hat sich als geeignet erwiesen.

Die geometrischen Unterschiede zwischen den oropharyngealen Modellen scheinen sich vor allem bei einem Inhalationsvolumen von 1 L und bei Flussraten kleiner 75 L/min auf die pulmonale Deposition auszuwirken. Ein höheres Inhalationsvolumen führt zur Angleichung der pulmonalen Deposition unter Verwendung der beiden oropharyngealen Modelle.

In den *in vitro* Untersuchungen war die pulmonale Deposition bei Kindern im Vergleich zur PD beim Erwachsenen reduziert, vor allem bei Flussraten kleiner 75 L/min. Um eine

vollständige Entleerung des Inhalators zu gewährleisten und gegebenenfalls die pulmonale Deposition zu erhöhen, könnte eine zweite, direkt anschließende Inhalation erfolgen. Bei dieser Inhalation könnten abgeschiedene Partikel im Inhalator diesen nun verlassen und durch den Patienten inhaliert werden. Unter Verwendung des pädiatrischen Modells wurde der Einfluss einer zweiten Inhalation durch den Inhalator bei einer Flussrate von 45 L/min untersucht. Es zeigte sich ein Anstieg der pulmonalen Deposition von $7,6 \pm 0,4 \%$ auf $9,4 \pm 0,2 \%$. Die Differenz ist vernachlässigbar klein und würde in klinischen Untersuchungen wahrscheinlich keinen zusätzlichen Nutzen bringen. Durch die zweite Inhalation wurden noch nicht entleerte Partikel aus dem Inhalator freigesetzt und wieder in den Strömungsverlauf übertragen. Eine nahezu vollständige Entleerung des Inhalators durch wiederholtes Inhalieren ist dabei stets positiv zu bewerten, um Schwankungen in der pulmonalen Deposition bei einer erneuten Inhalation zu vermeiden.

Die *in vitro* Methode sollte im Folgenden den *in vivo* Bedingungen noch weiter angenähert werden. Dazu wurden die Inhalationsmanöver von Probanden durch den Novolizer® aufgezeichnet und in die Depositionsuntersuchungen mit einbezogen. Zusätzlich wurde ein oropharyngeales Modell des Kindes verwendet, welches eine höhere Detailschärfe der oberen Atemwege aufweist (realistisches pädiatrisches Modell).

3.2.2.5. Verwendung von simulierten Atemprofilen

Die durch den Novolizer® generierten Atemprofile eines 4-jährigen Kindes und eines 32-jährigen Erwachsenen sind in Abbildung 3–12 dargestellt. Die Inhalationsparameter inspiratorische Flussrate, inspiratorischer Spitzenfluss und Inhalationsvolumen über die Inhalationszeit wurden nach Methode 6.2.1 aufgenommen.

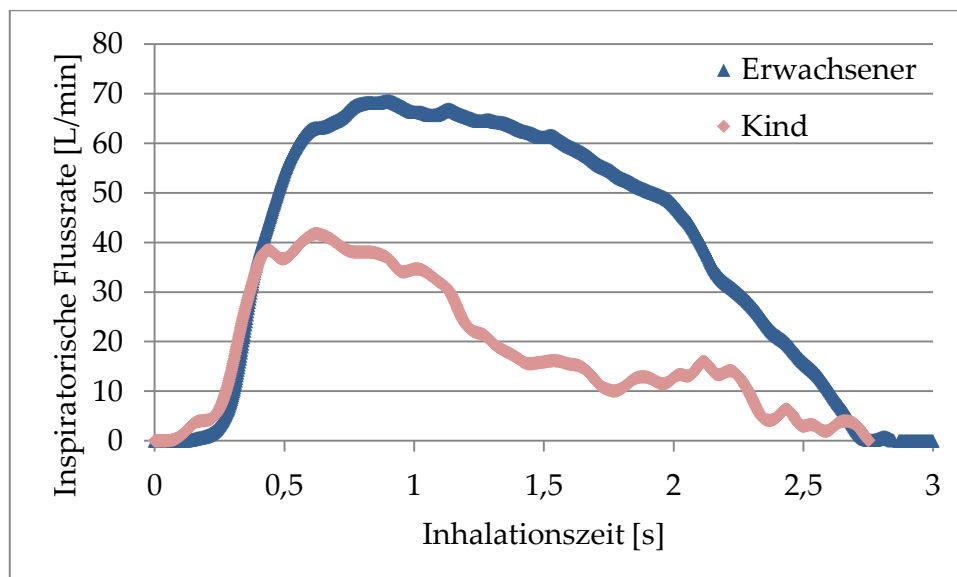


Abbildung 3–12: Atemprofile eines Kindes (4 Jahre) und eines Erwachsenen (32 Jahre) aufgenommen bei Inhalation durch den Novolizer®.

Das gezeigte Atemprofil des Kindes weist einen maximalen Spitzenfluss von 42 L/min und ein Inhalationsvolumen von 520 mL auf. Die Inhalationszeit beträgt etwa 2,6 s. Zwei weitere

Atemprofile mit einem maximalen Spitzenfluss von 25 und 52 L/min und Inhalationsvolumina von 300 und 650 mL des 4-jährigen Kindes wurden in die *in vitro* Depositionsuntersuchungen mit einbezogen. In einer Handling-Studie mit Kindern mit diagnostiziertem Asthma bronchiale erreichten 4-5-jährige Kinder einen maximalen Spitzenfluss von 55 ± 15 L/min durch den Novolizer® (Vogelberg et al., 2004). Nur fünf der 32 Kinder (4–12 Jahre, MW 7 Jahre) erreichten einen maximalen Spitzenfluss kleiner als 35 L/min durch den Novolizer®. Die generierten Atemprofile des 4-jährigen Probanden entsprechen den Literaturdaten. Nur bei einem der aufgezeichneten Atemprofile wurde der Schwellenwert des Novolizer® zur Auslösung des Sichtfensters überschritten. Zwei weitere Atemprofile wiesen keinen ausreichenden Spitzenfluss auf. Das Atemprofil des Erwachsenen weist einen maximalen Spitzenfluss von 69 L/min und ein Inhalationsvolumen von 2 L auf. Die Inhalationszeit ist vergleichbar mit der des Kindes. In einer Studie an einem größeren Patientenkollektiv mit diagnostizierter COPD wurden maximale Spitzenflüsse von 79,8 L/min aufgezeichnet (Cegla, 2004) sowie Inhalationsvolumina von $2,96 \pm 0,83$ L bei 65 L/min (Newman et al., 2000). Die Abweichung der in dieser Arbeit aufgezeichneten maximalen Spitzenflüsse von Literaturdaten kann auf die Erfahrung der Patienten mit Inhalationsgeräten zurückgeführt werden. Die Annahme, dass Kinder geringere Spitzenflüsse und Inhalationsvolumina erreichen als Erwachsene kann für den Novolizer® bestätigt werden. Die Inhalationszeit variiert nicht zwischen Erwachsenen und Kind bei der Inhalation durch den Novolizer®.

Die Untersuchung der Performance des Novolizer® unter Verwendung der simulierten Atemprofile wurde nach Methode 6.2.2.3.3 (Atemprofil im Inhalator und oropharyngealen Modell, konstante Flussrate im NGI) durchgeführt. Basierend auf den erreichten Spitzenflüssen der aufgezeichneten Atemprofile wurde bei der Untersuchung der pädiatrischen Modelle eine konstante Flussrate von 60 L/min eingestellt und bei Untersuchung des adulten Modells eine Flussrate von 80 L/min. Eine konstante Flussrate ist Voraussetzung für die Gültigkeit der Partikelklassifizierung im NGI. Das simulierte Atemprofil wird lediglich im Inhalator und im oropharyngealen Modell generiert. Neben dem idealisierten pädiatrischen Modell wurde das realistische pädiatrische Modell, welches eine höhere Detailschärfe aufweist, verwendet. Die Ergebnisse der Depositionsuntersuchungen sind in Abbildung 3–13 dargestellt.

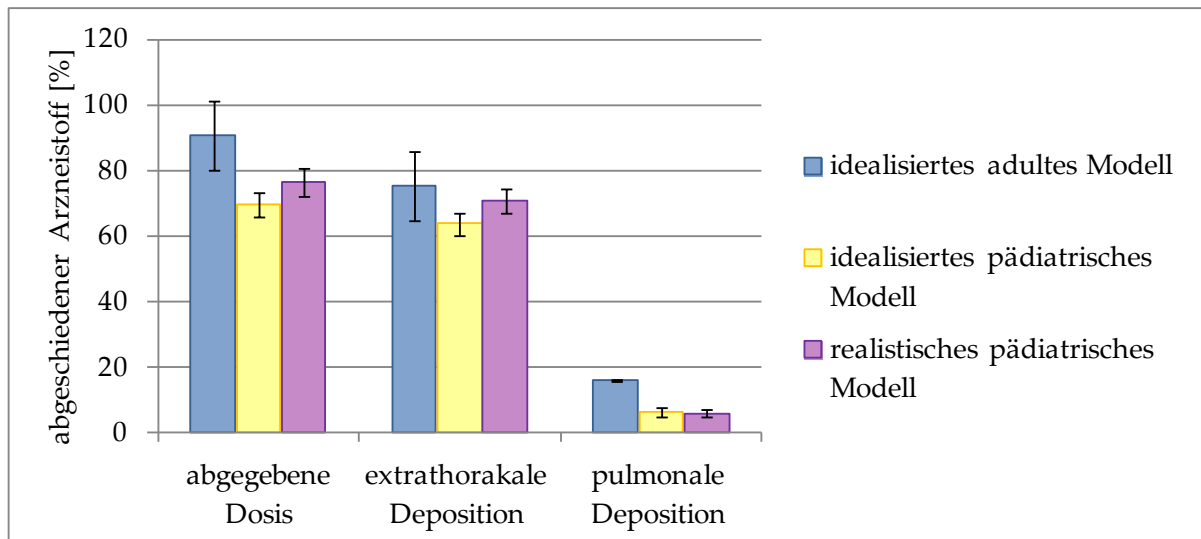


Abbildung 3-13: Performance des Novolizer® unter Verwendung simulierter Atemprofile. Pädiatrisches Atemprofil (PIF 42 L/min) und adultes Atemprofil (PIF 69 L/min), konstante Flussrate im NGI 60 L/min (pädiatrisches Modell) und 80 L/min (adultes Modell), oropharyngeale Modelle, n = 3, MW ± s, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

Das simulierte Atemprofil des Kindes führt zu einer abgegebenen Dosis von 73 %, einer extrathorakalen Deposition von etwa 66 % und einer pulmonalen Deposition von 6 % bezogen auf den deklarierten Gehalt. Unter Verwendung des idealisierten und realistischen pädiatrischen Modells sind keine Unterschiede in der Performance des Novolizer® sichtbar. Der adulte Versuchsaufbau (adultes Modell, adultes Atemprofil) führt im Vergleich zum pädiatrischen Aufbau (pädiatrisches Modell, pädiatrisches Atemprofil) zu einer höheren abgegebenen Dosis und einer vergleichbaren ETD. Die PD ist signifikant höher unter Verwendung des adulten Versuchsaufbaus und beträgt $15,7 \pm 7$ %. Diese pulmonale Deposition liegt im Bereich der von Newman et al. (2000) publizierten *in vivo* Lungendepositionen bei gesunden Erwachsenen (8,8 – 26,6 % bei PIF 54 L/min). Im Vergleich zum beschriebenen Mittelwert der Lungendeposition (19,9 %) ist die *in vitro* bestimmte PD jedoch erniedrigt. Bei *in vitro/in vivo* Vergleichen ist zu berücksichtigen, dass in publizierten *in vivo* Studien zumeist eigens hergestellte Pulvermischungen eingesetzt werden. Die Pulvermischung kann dabei die Performance des Inhalators mit beeinflussen. Pädiatrische Lungendepositionen nach Inhalation durch den Novolizer® sind nicht bekannt.

Da die aufgezeichneten Atemprofile des Kindes deutlich niedrigere Spitzenflüsse durch den Novolizer® aufweisen als das Atemprofil des Erwachsenen, ist es möglich, dass nicht bei jeder Inhalation der Schwellenwert (Mindestfluss) des Novolizer® überschritten wird. Die Notwendigkeit des Umschlagens des Sichtfensters bei Erreichen des Mindestflusses für eine ausreichende Deposition wurde im Folgenden untersucht.

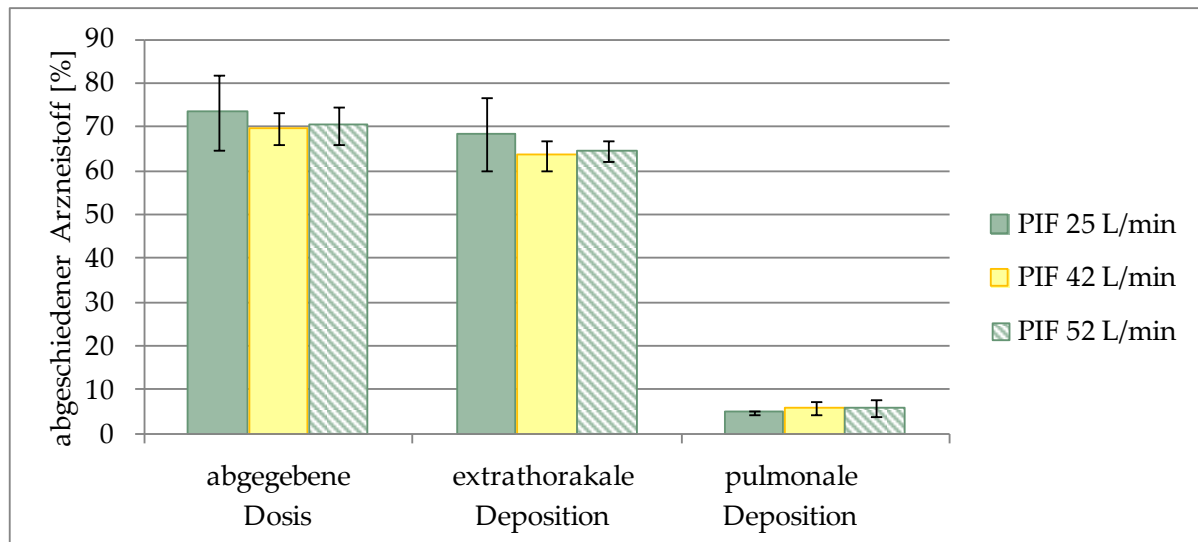


Abbildung 3-14: Performance des Novolizer® unter Verwendung simulierter pädiatrischer Atemprofile mit reduziertem PIF. Konstante Flussrate im NGI 60 L/min, idealisiertes pädiatrisches Modell, n = 3, MW $\pm$ s, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

In Abbildung 3-14 zeigt sich, dass auch die beiden untersuchten pädiatrischen Atemprofile mit inspiratorischen Spitzenflüssen von 25 und 42 L/min, die unterhalb des Mindestflusses von 45 L/min liegen, keine signifikanten Unterschiede in der abgegebenen Dosis, extrathorakalen Dosis und pulmonalen Deposition zeigen. Die PD beträgt 6 %. Das Erreichen der Mindestflussrate zum Umschlagen des Sichtfensters (~ 45 L/min) führt somit zu keiner Erhöhung der pulmonalen Deposition. Demzufolge erhalten Kinder, die mit niedrigeren Flussraten durch den Novolizer® inhalieren, vergleichbare *in vitro* Lungendosen. Das Umschlagen des Sichtfensters und der angegebene Mindestfluss sind nach diesen Daten nicht erforderlich.

3.2.2.6. Zusammenfassung: Performance Novolizer®

Beim Novolizer® als ein Beispiel eines passiven Pulverinhalators in seiner handelsüblichen Salbutamolzubereitung zeigte sich unter Arzneibuchbedingungen (75 L/min konstante Flussrate, 4 L) ein signifikanter Unterschied ($\alpha = 0,05$) in der pulmonalen Deposition nach Verwendung des SIP nach Arzneibuch und der oropharyngealen Modelle. Zwischen den oropharyngealen Modellen (idealisiertes pädiatrisches und adultes Modell) zeigte sich kein Unterschied im Depositionsverhalten des Novolizer®. Die *in vitro* Lungendosis (Partikel $< 5 \mu\text{m}$), die standardmäßig nach Arzneibuch berechnet wird, zeigte keine Unterschiede zwischen den untersuchten oropharyngealen Modellen und betrug 20 %. Die IVLD unter Verwendung des SIP betrug 25 %. Die Unterschiede in der IVLD waren nicht signifikant.

Das Depositionsverhalten des Novolizer® zeigte eine Abhängigkeit von dem gewählten Inhalationsvolumen. Eine Reduzierung des Inhalationsvolumens führte zu einer Erniedrigung der freigegebenen Dosis. Bei gleichbleibender extrathorakaler Deposition änderte sich die pulmonale Deposition. Die pulmonale Deposition ist bedingt durch die Reduzierung der Partikelgröße infolge längerer Zirkulationszeiten erhöht (de Boer et al., 2006b). Dass die Desagglomeration der Partikel bereits nach 0,1 s nach Beginn der Inhalation abgeschlossen ist (Cegla, 2004), konnte in diesen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Ein höheres Inhalationsvolumen ist bei dem gewählten Versuchsaufbau gleich bedeutend mit einer längeren Inhalationszeit. Die Inhalationszeiten sind dabei länger als 0,8 s (0,8 – 3,2 s). Über die Spanne der untersuchten Flussraten (45 – 75 L/min) war die pulmonale Deposition unter Verwendung des adulten Modells unverändert. Bei dem pädiatrischen Modell führte eine Flussrate von 75 L/min zu einer geringen Erhöhung der pulmonalen Deposition. Die extrathorakalen Depositionen zeigten zumeist keine Unterschiede bei Flussraten von 45 bis 75 L/min.

Die oropharyngealen Modelle als Probeneinlass führten vor allem bei Flussraten kleiner 75 L/min sowie bei dem reduzierten Inhalationsvolumen zu unterschiedlichem Depositionsverhalten. Die Verwendung des idealisierten pädiatrischen Modells führte zu niedrigeren pulmonalen Depositionen als das adulte Modell. Bei einer Flussrate von 45 L/min (1L) ergaben sich pulmonale Depositionen von 7,6 % (pädiatrisches Modell) und 12,4 % (adultes Modell); bei 60 L/min 8,2 % (pädiatrisches Modell) und 14,9 % (adultes Modell).

In den durchgeführten Handling-Studien zeigte sich, dass der erwachsene Proband einen deutlich höheren Spitzenfluss und ein höheres Inhalationsvolumen erzielt als das 4-jährige Kind. Die Inhalationszeit (2,6 s) war gleich bei beiden Probanden. Das Sichtfenster als Feedback-Mechanismus hatte einen positiven Effekt auf die Inhalation des Kindes. Das Kind war motiviert, kräftig zu inhalieren, um das Umschlagen des Sichtfensters zu erzielen. Durch einen zunächst unzureichenden Fluss hatte das Kind langanhaltender durch den Inhalator inhaliert. Dies ist für die Entleerung des Inhalators (höhere abgegebene Dosis mit höherem Inhalationsvolumen) und die Generierung von feinen Arzneistoffpartikeln

(höhere IVLD bei höherem Inhalationsvolumen) von Vorteil. In der Arbeit von de Boer et al. (2006) stellte sich heraus, dass Inhalationszeiten von 0,5 bis 2 s ausreichend für eine optimale Entleerung des Novolizer® sind. Diese Inhalationszeiten wurden sowohl vom Erwachsenen als auch vom Kind erreicht.

Die Simulation der Inhalationsprofile und die Verwendung eines realistischen pädiatrischen Modells in den *in vitro* Untersuchungen stellte eine weitere Annäherung an die *in vivo* Bedingungen dar. Im pädiatrischen Versuchsaufbau (idealisiertes pädiatrisches Modell und pädiatrisches Atemprofil) zeigte sich, dass das Erreichen des Mindestflusses zum Umschlagen des Sichtfensters keinen Anstieg der pulmonalen Deposition zur Folge hat. Die PD betrug 6 % und war unabhängig vom erreichten Spitzenfluss (25 – 52 L/min) und Inhalationsvolumen (300 bis 650 mL). Eine Inhalation ohne Umschlagen des Sichtfensters kann als ebenso erfolgreich angesehen werden wie bei der Inhalation bei dem vermeintlichen Mindestfluss. Die pulmonale Deposition unter Verwendungen des pädiatrischen Atemprofils führte zu vergleichbaren Daten wie unter konstanten Versuchsbedingungen. Das realistische Modell zeigte nicht wie erwartet eine Erniedrigung der pulmonalen Deposition trotz mehr Verwinkelungen und engeren Passagen als im idealisierten Modell. Das realistische und idealisierte Modell sind austauschbar unter Verwendung des Novolizer®. Aufgrund einer besseren Handhabung (Beschichtung, Probenaufnahme, etc.) bietet das idealisierte pädiatrische Modell deutliche Vorteile. Für den adulten Versuchsaufbau (idealisiertes adultes Modell und adultes Atemprofil) zeigte sich, dass die pulmonale Deposition vergleichbar ist mit Untersuchungen bei konstanten Flussraten, wenn der Mittelwert der generierten Flussraten des Atemprofils (42 L/min) der Flussrate unter konstanten Bedingungen entspricht und das reduzierte Inhalationsvolumen gewählt wurde. Die pulmonale Deposition betrug 16 % (adultes Atemprofil im Modell, konstante Flussrate im NGI) und 15 % (konstante Flussrate von 45 L/min und Inhalationsvolumen von 1 L im gesamten System). Für die Untersuchungen mit dem pädiatrischen Modell können die Vergleiche nicht gezogen werden, da die Mittelwerte der Flussraten der Atemprofile niedriger als 30 L/min sind.

3.2.3. Easyhaler®

3.2.3.1. Produkteigenschaften

Das Produkt SalbuHexal® Easyhaler® 0,1 mg/Dosis Pulver zur Inhalation (Hexal) enthält eine 1%ige Mischung aus Salbutamolsulfat und α -Laktose-Monohydrat (Methode 6.2.2.4). Der deklarierte Gehalt (Dosis, die das Mundstück verlässt) beträgt 108 µg Salbutamolsulfat pro Inhalation. Die mittels Laserdiffraktometrie (Methode 6.2.5.4) bestimmte Partikelgrößenverteilung der Mischung zeigte einen mittleren Partikeldurchmesser ($\times 50$) von 60 ± 1 µm. Im rasterelektronenmikroskopischen Bild der Mischung ist die Oberfläche der Partikel zu erkennen (Abbildung 3–15, Methode 6.2.5.3).

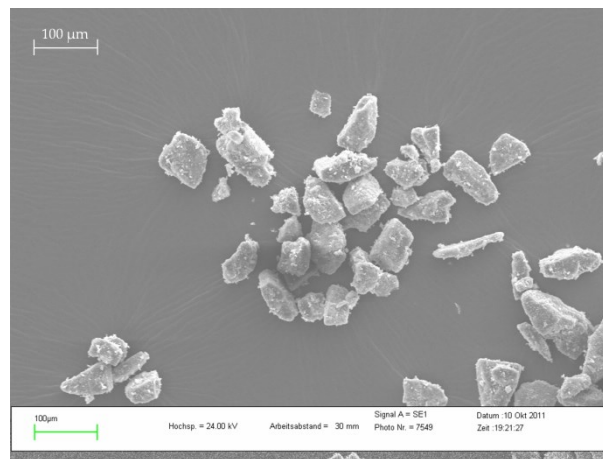


Abbildung 3–15: REM-Aufnahme der Arzneizubereitung aus SalbuHexal® Easyhaler®.

Der interne Strömungswiderstand des Easyhaler® wurde nach Methode 6.2.2.4 bestimmt. Über die Spanne der untersuchten Flussraten (10 – 50 L/min) zeigte sich ein linearer Verlauf der Wurzel des Druckabfalls im Inhalator in Abhängigkeit von der Flussrate (vergleiche Abbildung 3–27). Ein Druckabfall von 4 kPa im Inhalator entsprach einer Flussrate von 41 L/min durch den Easyhaler®. Der spezifische Widerstand beträgt $0,0497 \text{ (kPa)}^{0,5} \text{ min/L}$. Diese Ergebnisse sind nur teils konform zu Literaturdaten. In der Literatur sind einerseits Flussraten von 40 L/min (Lahelma et al., 2005) und andererseits von 60 L/min (Hirst et al., 2001) beschrieben, die einem Druckabfall von 4 kPa im Inhalator entsprechen. Als effektive Mindestflussrate für die Pulverfreisetzung und Dispergierung wird eine Flussrate von 28 L/min beschrieben (Malmstrom et al., 1999).

3.2.3.2. Depositionsuntersuchungen mit dem Easyhaler® unter Ph.Eur.-Bedingungen

Das Depositionsverhalten des Produktes SalbuHexal® Easyhaler® wurde zunächst unter Arzneibuchbedingungen untersucht (Methode 2.9.18, NGI). Der Volumenstrom wurde auf 41 L/min (4 kPa) eingestellt und ein Inhalationsvolumen von 4 L gewählt. Ergänzend zu dem im Arzneibuch beschriebenen Probeneinlass, bestehend aus SIP und Vorabscheider,

wurden die idealisierten oropharyngealen Modelle (pädiatrisches und adultes Modell) in die Untersuchungen mit einbezogen.

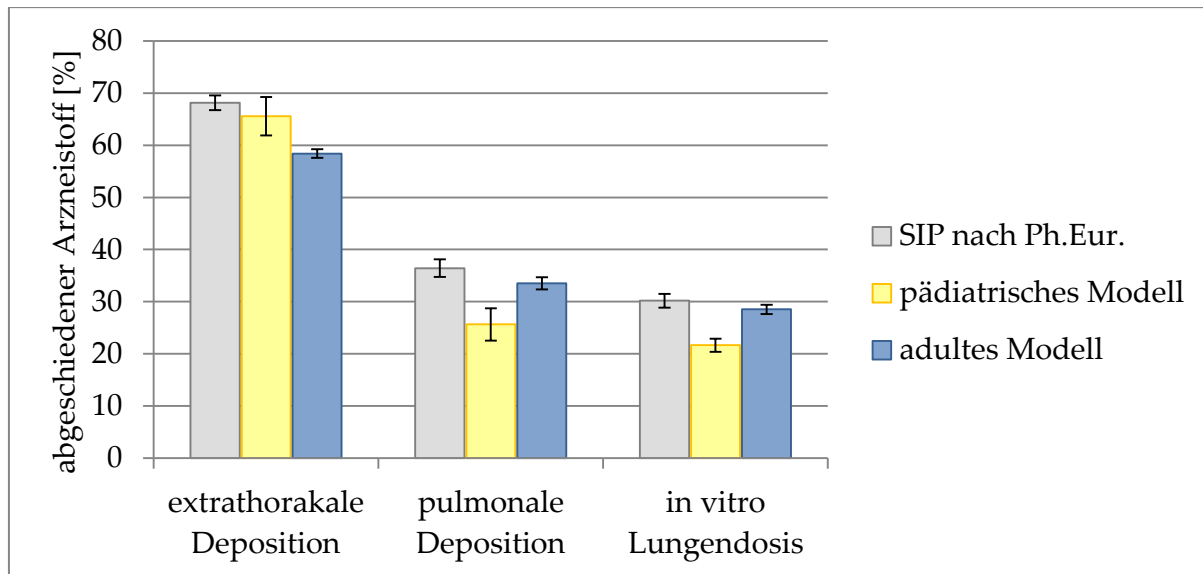


Abbildung 3–16: Depositionsuntersuchung des Easyhaler® unter Ph.Eur. Bedingungen bei 41 L/min und 4 L, SIP nach Ph.Eur. und idealisiertes pädiatrisches und adultes Modell, n = 3, MW ± s, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

Abbildung 3–16 zeigt die extrathorakale und pulmonale Deposition sowie die *in vitro* Lungendosis unter Verwendung der verschiedenen Geometrien als Probeneinlass. Der SIP mit Vorabscheider nach Ph.Eur. und das idealisierte pädiatrische Modell führen zu vergleichbarer extrathorakaler Deposition. Die extrathorakale Deposition unter Verwendung des adulten Modells ist im Vergleich zum SIP mit Vorabscheider reduziert (58 % vs. 68 %). Die ETD des pädiatrischen und adulten Modells unterscheidet sich nicht signifikant ($\alpha = 0,05$). Im Gegensatz zur ETD zeigt sich in der pulmonalen Deposition sowie in der *in vitro* Lungendosis ein Einfluss des oropharyngealen Modells auf die Performance des Easyhaler®. Im Vergleich zum SIP mit Vorabscheider und dem adulten Modell war die PD und IVLD bei Verwendung des pädiatrischen Modells reduziert. Die PD beträgt 36 % (Ph.Eur.), 34 % (adultes Modell) und 26 % (pädiatrisches Modell) des deklarierten Gehaltes. Neben der *in vitro* Lungendosis (Partikel kleiner 5 µm) umfasst die PD zusätzlich Partikel größer 5 µm, die den Probeneinlass passieren. Die IVLD beträgt 30 % (Ph.Eur.), 29 % (adultes Modell) und 22 % (pädiatrisches Modell) des deklarierten Gehaltes. Der Anteil an Partikeln, die größer als 5 µm im aerodynamischen Durchmesser sind, den Probeneinlass passieren und überwiegend in den ersten Verzweigungen des Bronchialsystems abgeschieden werden, betrug ca. 4 % des deklarierten Gehaltes. Der MMAD der pulmonalen Deposition beträgt 2,8 µm (SIP), 2,6 µm (adultes Modell) und 2,7 µm (pädiatrisches Modell). Die Güte der Dispergierung der Partikel ist unabhängig von der verwendeten Geometrie als Probeneinlass.

Der Standardprobeneinlass nach Ph.Eur. verhält sich in Bezug auf die IVLD, die nach Arzneibuch zur Qualitätskontrolle inhalativer Arzneiformen bestimmt wird, analog zum

adulten oropharyngealen Modell. Das pädiatrische Modell zeigte bedingt durch die kleineren Dimensionen und abweichenden Strömungsverhältnisse unter Arzneibuchbedingungen (konstant: 4 kPa, 4 L) eine niedrigere *in vitro* Lungendosis.

Bei der Anwendung des Easyhaler® durch Patienten kommt es u.a. in Abhängigkeit von dem Patientenalter und dem Status der Erkrankung zu inter- und intraindividuellen Unterschieden in den erreichten Spitzenflüssen und Inhalationsvolumina. Demzufolge sollte der Einfluss von variierenden Flussraten und Inhalationsvolumina (1 und 4 L) auf die Performance des Easyhaler® näher untersucht werden.

3.2.3.3. Einfluss des Volumens und der Flussrate auf die abgegebene Dosis

Bereits Chrystyn (2006) postulierte die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis aus dem Inhalator Easyhaler® bei Flussraten von 30 bis 90 L/min. Vidgren et al. (1995) beschrieben im Gegensatz dazu eine Abhängigkeit der abgegebenen Dosis von der Flussrate (20 – 60 L/min) und relative Standardabweichungen von bis zu 10 %. Die in dieser Arbeit durchgeführten Depositionsuntersuchungen mit variierenden Geometrien als Probeneinlass, Flussraten und Inhalationsvolumina zeigten, dass das Inhalationsvolumen sowie die Flussrate keinen Einfluss auf die abgegebene Dosis aus dem Inhalator Easyhaler® haben. Es zeigte sich allerdings, dass die abgegebene Dosis aus dem Inhalator Easyhaler® stark schwankte (83 – 106 % des deklarierten Gehaltes); ein direkter Zusammenhang mit dem Inhalationsvolumen oder der Flussrate war nicht erkennbar. Die Dosis, die das Mundstück verlässt, scheint weniger von den Inhalationsparametern abhängig zu sein als von der Dosiervorrichtung des Inhalators.

3.2.3.4. Performance bei Variation der konstanten Inhalationsparameter

Die Depositionsuntersuchungen zum Inhalator Easyhaler® wurden neben einer Flussrate von 41 L/min (4 kPa) bei den Flussraten 28 und 60 L/min nach der Methode 6.2.2.3.1 (Probeneinlass, NGI) durchgeführt. Das pädiatrische Modell wurde mit einem Inhalationsvolumen von 1 L untersucht. Der Abbildung 3–16 (Kapitel 3.2.3.2) sind die ETD, PD und IVLD bei 41 L/min und 4 L unter Verwendung des pädiatrischen Modells entnommen. Das adulte Modell wurde infolge höherer Inhalationsvolumina bei Erwachsenen bei 1 und 4 L untersucht. Wie bereits im Kapitel 3.2.3.3 beschrieben, ist die abgegebene Dosis hauptsächlich von der Dosierung bestimmt und weniger vom Inhalationsvolumen. Da die Dosierungen schwankten und dies einen Einfluss auf die extrathorakale und pulmonale Deposition, wie bereits für den Novolizer® gezeigt, haben kann, wird bei der Auswertung der Depositionsdaten ausschließlich ein Inhalationsvolumen von 1 L berücksichtigt. Bei stark abweichender abgegebener Dosis wird darauf hingewiesen. Eine Auswertung mit Bezugnahme auf die abgegebene Dosis ist an dieser Stelle nicht empfehlenswert, da dadurch Unterschiede, die bedingt durch das unterschiedliche Inhalationsvolumen sind, eventuell nicht mehr vorhanden sind. In Abbildung 3–17 sind die extrathorakalen Depositionen unter Verwendung des

pädiatrischen und adulten Modells in Abhängigkeit von der konstanten Flussrate und einem Inhalationsvolumen von 1 L gezeigt.

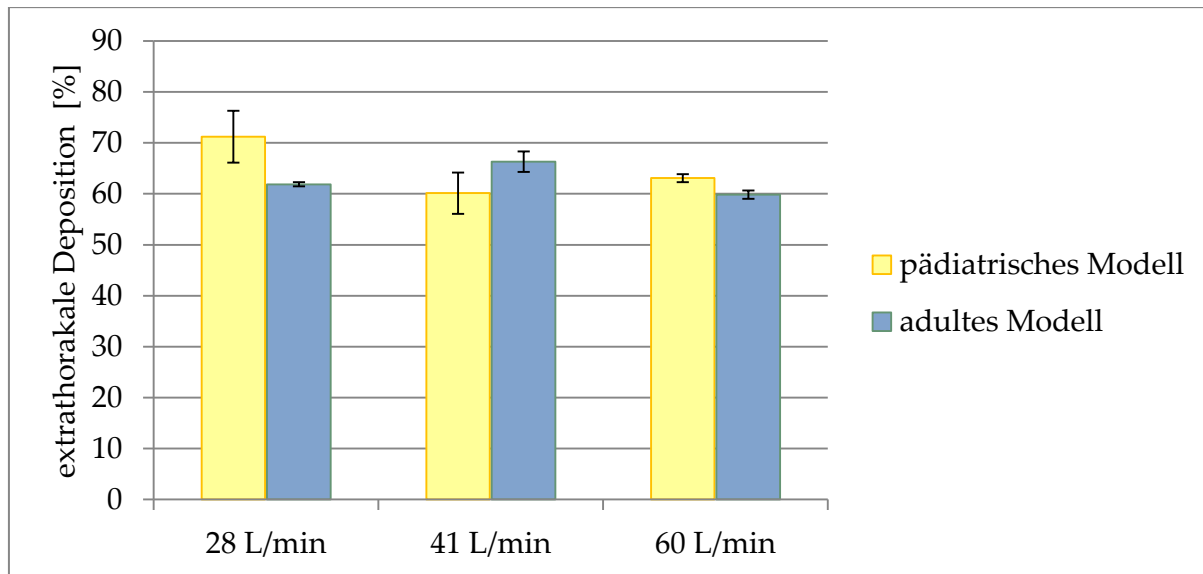


Abbildung 3–17: Performance Easyhaler® - Extrathorakale Deposition. Oropharyngeale Modelle bei 28, 41 und 60 L/min, Inhalationsvolumen 1 L, n = 3, MW ± s, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

Die Untersuchungen mit dem pädiatrischen Modell zeigen, dass es bei einer niedrigeren Flussrate von 28 L/min zu einer leicht erhöhten extrathorakalen Deposition ($71,2 \pm 5,1$ %) im Vergleich zur ETD bei 41 ($60,1 \pm 4$ %) und 60 L/min ($63,1 \pm 0,8$ %) kommt. Bei Berücksichtigung der abgegebenen Dosis aus dem Mundstück des Inhalators relativiert sich diese Differenz, sodass von einer einheitlichen extrathorakalen Deposition bei Flussraten von 28 – 60 L/min bei Verwendung des pädiatrischen Modells ausgegangen werden kann. Die Verwendung des adulten Modells zeigt bei einer Flussrate von 41 L/min (4 kPa) eine erhöhte Abscheidung der Partikel in dem oropharyngealen Modell (extrathorakale Deposition). Die ETD beträgt $66,3 \pm 2,0$ % des deklarierten Gehaltes im Vergleich zu etwa 60 % bei 28 und 60 L/min als Flussraten. Analog zum pädiatrischen Modell ist die erhöhte ETD auf eine erhöhte abgegebene Dosis aus dem Inhalator zurückzuführen. Die Betrachtungen führen zu der Annahme, dass sich eine erhöhte abgegebene Dosis aus dem Mundstück des Inhalators in einer erhöhten extrathorakalen Deposition auswirkt. Die ETD zeigt keine Abhängigkeit von der Flussrate (28 bis 60 L/min).

Die oropharyngealen Modelle führen vor allem bei Flussraten ober- und unterhalb von 4 kPa (41 L/min) zu geringfügig unterschiedlichen extrathorakalen Depositionen; die auch bei Bezugnahme auf die abgegebene Dosis bestehen bleiben.

Abbildung 3–18 zeigt die pulmonale Deposition unter Verwendung der oropharyngealen Modelle und des Inhalators Easyhaler® bei einem Inhalationsvolumen von 1 L. Die pulmonale Deposition unter Bedingungen des Arzneibuchs (41 L/min, 4 L; Kapitel 3.2.3.2) betrug $25,6 \pm 3,1$ % (pädiatrisches Modell) und $33,5 \pm 1,2$ % (adultes Modell).

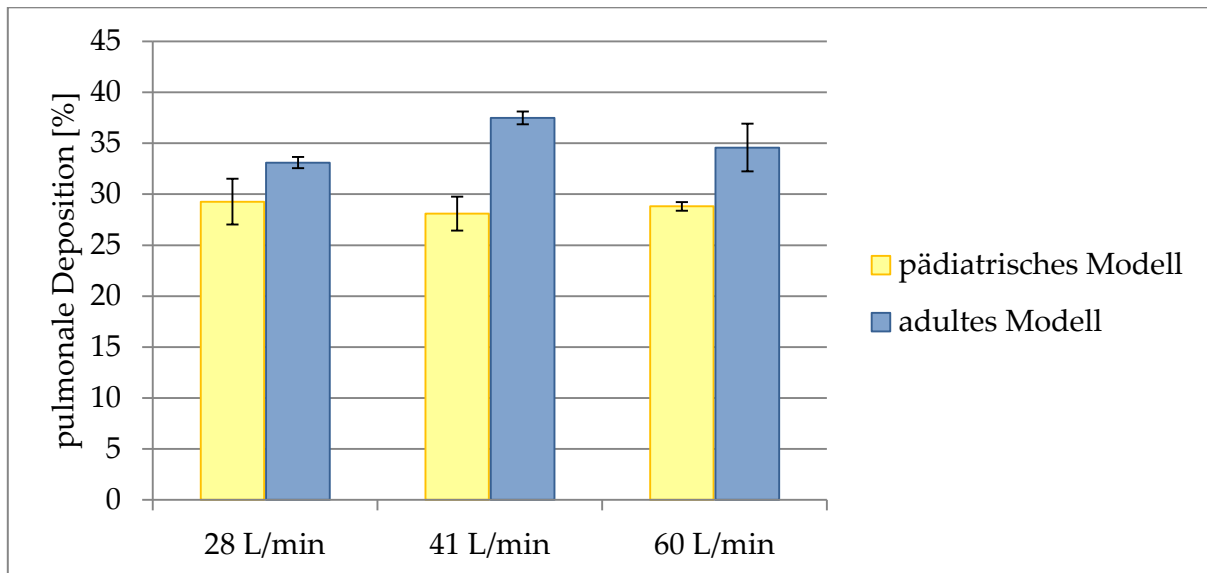


Abbildung 3–18: Performance des Easyhaler® - pulmonale Deposition. Oropharyngeale Modelle bei 28, 41 und 60 L/min, Inhalationsvolumen 1 L, n = 3, MW ± s, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

Die pulmonale Deposition unter Verwendung des pädiatrischen Modells ist gleichbleibend bei variierenden Flussraten. Beim adulten Modell zeigt sich ein geringer Anstieg der PD bei einer Flussrate von 41 L/min ($37,5 \pm 0,6$ %). Die PD betrug unter Verwendung des pädiatrischen Modells $28,7 \pm 0,6$ % und beim adulten Modell im Mittel $35,1 \pm 2,2$ % vom deklarierten Gehalt. Unter Berücksichtigung der abgegebenen Dosis bleiben die Schlussfolgerungen bestehen. Die pulmonale Deposition ist unabhängig von der gewählten Flussrate.

Eine Abhängigkeit der Lungendosis von der Flussrate im *in vitro* Experiment wurde von Vidgren et al. (1995) für den Inhalator Easyhaler® unter Verwendung des Zweistufigen Flüssigimpaktors (20, 40 und 60 L/min, $< 6,4 \mu\text{m}$) beschrieben. Die Lungendosis betrug 28,3 % (20 L/min), 37,4 % (40 L/min) und 45,2 % (60 L/min) und wurde mit dem Standardprobeneinlass bestimmt (Vidgren et al., 1995). Unter Verwendung der oropharyngealen Modelle – pädiatrisches und adultes Modell - zeigte sich keine Beziehung zwischen pulmonaler Deposition (Partikel, die das Modell passieren) und konstanter Flussrate bei einem Inhalationsvolumen von 1 L. Bei einem Inhalationsvolumen von 4 L, adultes Modell, zeigte sich eine Erhöhung der PD und der IVLD ($< 5 \mu\text{m}$) bei Anstieg der Flussrate von 28 auf 41 L/min. Die IVLD betrug 22 % (28 L/min) und 29 % (41 L/min) bei vergleichbaren abgegebenen Dosen. Eine weitere Erhöhung der Flussrate auf 60 L/min hat keinen weiteren Anstieg zur Folge. Da in der beschriebenen Studie von Vidgren et al. (1995) der Standardprobeneinlass verwendet wurde, wurden die Depositionsuntersuchungen bei Flussraten von 28 und 60 L/min mit dem SIP und Vorabscheider wiederholt (4 L). Die PD und IVLD steigt signifikant bei Erhöhung der Flussrate von 28 auf 41 L/min (IVLD: 20 auf 30 %), eine weitere Erhöhung der Flussrate hat nur einen geringen Anstieg der PD und IVLD zur Folge. Dies ist analog zu den Depositionsdaten bei 4 L unter Verwendung des adulten Modells. Die Unterschiede zu der beschriebenen Studie (gleichmäßiger Anstieg der

Lungendosis) können durch den abweichenden Versuchsaufbau (Art des Impaktors), der definierten Partikelgrößengrenze für die Lungendosis sowie die Arzneizubereitung bedingt sein.

Koskela et al. (2000) beschrieben, dass Unterschiede in der lungengängigen Fraktion hauptsächlich bei *in vitro* Untersuchungen auftreten und *in vivo* eine ausreichende Bronchodilatation auch bei niedrigen Flussraten erreicht wird. Das in *in vitro* Untersuchungen häufig gewählte, aber *in vivo* selten erreichte Inhalationsvolumen von 4 L kann eine Erklärung sein, denn bei 4 L zeigten sich Unterschiede in der PD, bei 1 L waren jedoch keine Unterschiede in der PD beobachtet worden.

Die Bestimmung der medianen aerodynamischen Massendurchmesser unter Verwendung des adulten Modells zeigte eine Abnahme der MMAD mit steigender Flussrate. Die MMAD betrugen 3,0 μm (28 L/min), 2,6 μm (41 L/min) und 2,4 μm (60 L/min). Die Erhöhung der Flussrate hat eine bessere Dispergierung der Pulvermischung zur Folge.

Im Vergleich zu *in vivo* Depositionsdaten von 12 Asthmatikern (im Mittel 52 Jahre), die eine pulmonale Deposition von $24 \pm 6 \%$ bei der Inhalation durch den Easyhaler® erzielten (Vidgren et al., 1994), ist die *in vitro* bestimmte pulmonale Deposition bei konstanten Inhalationsparametern ($35,1 \pm 2,2 \%$, 1 L, 28 – 60 L/min) erhöht. Die *in vivo* Lungendosis schwankte in der Studie von 15 bis 33 % (Vidgren et al., 1994). Der Vergleich mit *in vivo* Depositionsdaten von gesunden Probanden ($n = 8$) zeigte eine höhere Lungendosis mit größerer Standardabweichung ($28,9 \pm 11,6 \%$) (Vidgren et al., 1995). Unter Berücksichtigung, dass die in der *in vivo* Studie verwendete Arzneizubereitung eigens für die Untersuchungen hergestellt wurde und nicht der in dieser Arbeit untersuchten Arzneizubereitungen entspricht, kann die *in vivo* Lungendosis lediglich als Richtwert angesehen werden. Eine Annäherung der *in vitro* bestimmten pulmonalen Deposition unter Verwendung des adulten Modells kann beschrieben werden.

Durch die Integration von simulierten Atemprofilen wurde der Einfluss von variierenden Flussraten während der Inhalation auf die ETD und PD weiter untersucht.

3.2.3.5. Verwendung von simulierten Atemprofilen

Die generierten Atemprofile eines 4-jährigen Kindes und eines 32-jährigen Erwachsenen bei der Inhalation durch den Inhalator Easyhaler® wurden nach Methode 6.2.1 mit einem Pneumotachographen aufgezeichnet. In Abbildung 3–19 ist die inspiratorische Flussrate in Abhängigkeit von der Inhalationszeit dargestellt.

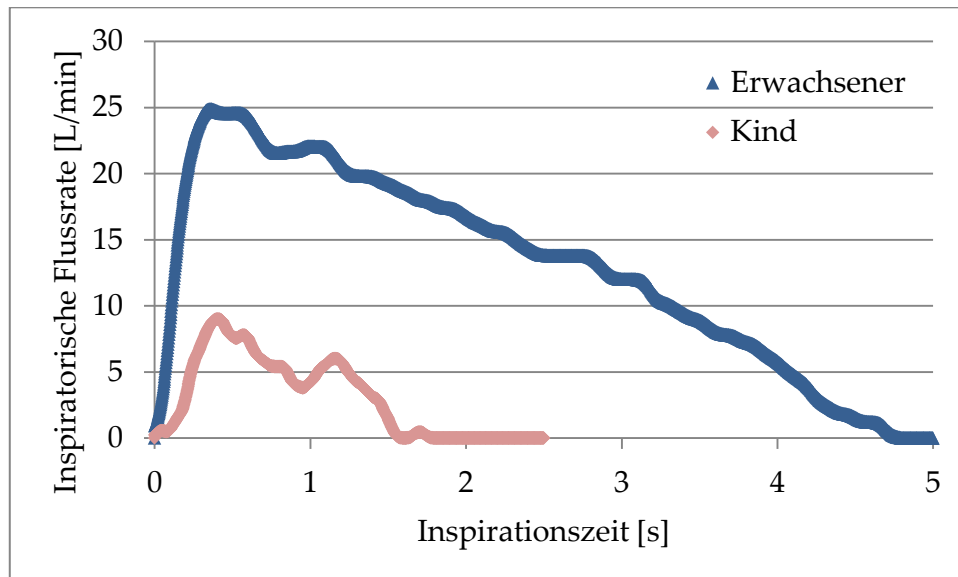


Abbildung 3–19: Atemprofil des Kindes (4 Jahre) und des Erwachsenen (32 Jahre) bei Inhalation durch den Easyhaler®.

Das Atemprofil des Kindes durch den Easyhaler® zeigt einen maximalen Spitzenfluss von 9 L/min und ein erreichtes Inhalationsvolumen von 125 mL. Die Inhalationszeit durch den Easyhaler® betrug 1,6 s. Studien an einem größeren Patientenkollektiv zeigten für Kinder im Alter von 4 bis 5 Jahren erreichte Spitzenflüssen von 45 ± 8 L/min (Vidgren et al., 1995). In der von Malmstrom et al. (1999) publizierte Studie erreichten asthmatische Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren inspiratorischen Spitzenflüsse von 22 – 83 L/min. Die meisten Kinder ab dem 6. LJ erreichten ausreichende Spitzenflüsse, um den Easyhaler® optimal zu nutzen. Die Varianz bei drei Inhalationsmanövern betrug 6 L/min (Malmstrom et al., 1999). Diese Flussraten liegen oberhalb der in unserer Studie erreichten Spitzenflussrate. Ein Grund kann in den unterschiedlichen angegebenen internen Strömungswiderständen des Inhalators gesehen werden. Wie bereits im Kapitel 3.2.3.1 beschrieben, gibt es unterschiedliche Literaturangaben zu der Flussrate, die einem Druckabfall von 4 kPa im Inhalator entsprechen. Wenn der Inhalator in der Handling-Studie einen geringeren Strömungswiderstand aufwies als der in unserer Studie verwendete, ist es naheliegend, dass höhere Spitzenflüsse durch die Kinder erreicht werden. Das Atemprofil des Erwachsenen zeigt einen maximalen Spitzenfluss von 25 L/min und ein Inhalationsvolumen von 1 L. Die Inhalationszeit betrug 4,8 s. Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv ($n = 12$, Asthmatiker) zeigten Spitzenflüsse von 32 – 65 L/min und Inhalationsvolumina von 1,5 – 4,1 L (Vidgren et al., 1994). Handling-Studien an 93 COPD-Patienten führten zu generierten Spitzenflüssen im Bereich von 26 – 95 L/min (Malmberg et al., 2010). Die verschiedenen Studien zeigen die hohe Variabilität in den erreichten Spitzenflüssen zwischen den Patienten, aber auch bei unterschiedlichen Inhalationen eines Patienten. Wie bereits an vorheriger Stelle erwähnt, kann der Unterschied zu unseren Daten einerseits auf den unterschiedlichen Widerständen der Inhalatoren und andererseits auf die Erfahrung des Probanden im Umgang mit inhalativen Arzneiformen zurückzuführen sein.

Unter Verwendung einer elektronischen Lunge wurden die generierten Atemprofile in die Depositionsuntersuchungen des Easyhaler® mit einbezogen (Methode 6.2.2.3.3: Atemprofil im Inhalator und oropharyngealen Modell, konstante Flussrate im NGI). Basierend auf den erreichten Spitzenflüssen wurde die konstante Flussrate im NGI auf 40 L/min (pädiatisches Modell) und 60 L/min (adultes Modell) eingestellt. Neben den idealisierten Modellen wurde das realistische pädiatrische Modell untersucht. Die Ergebnisse der Depositionsstudie sind in Abbildung 3–20 gezeigt.

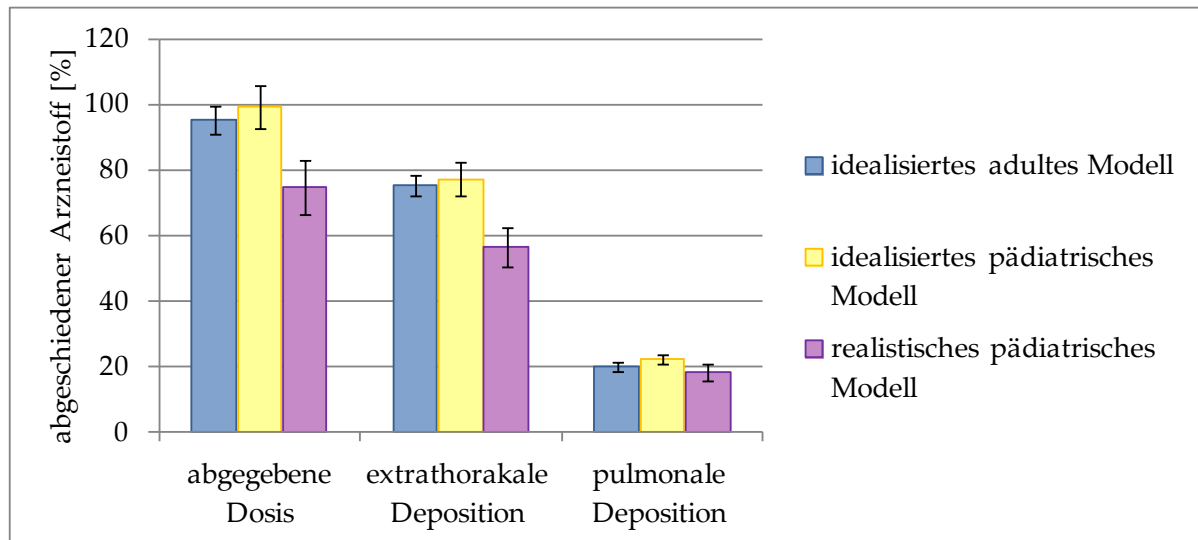


Abbildung 3–20: Depositionsverhalten Easyhaler® unter Verwendung simulierter Atemprofile. Pädiatisches Atemprofil (PIF 9 L/min) und adultes Atemprofil (PIF 25 L/min), konstante Flussrate im NGI 40 L/min (pädiatisches Modell) und 60 L/min (adultes Modell), oropharyngeale Modelle, n = 3, MW ± s, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

In Abbildung 3–20 ist der abgeschiedene Arzneistoffanteil als abgegebene Dosis, extrathorakale und pulmonale Deposition unter Verwendung der idealisierten und realistischen Modelle dargestellt. Der adulte und pädiatrische Versuchsaufbau führen zu vergleichbarem Depositionsverhalten des Inhalators Easyhaler® unter Verwendung der Atemprofile. Mit Ausnahme der Verwendung des realistischen pädiatrischen Modells beträgt die abgegebene Dosis nahezu 100 % und die extrathorakale Deposition 76 % vom deklarierten Gehalt. Die verminderte abgegebene Dosis unter Verwendung des realistischen pädiatrischen Modells äußert sich in einer niedrigeren extrathorakalen Deposition. Der Anteil, der pulmonal verfügbar war, war für alle drei oropharyngealen Modelle gleich. Die durchschnittliche PD beträgt 20 % bei geringer Streuung.

Die Verwendung eines *in vitro* Versuchsaufbaus, der die *in vivo* Bedingungen noch exakter darstellt (Atemprofil, höhere Detailschärfe des Modells) als die Untersuchung bei konstanten Bedingungen, führt beim Kind und Erwachsenen zu vergleichbarem Verhalten, der extrathorakalen und pulmonalen Deposition des Inhalators Easyhaler®. Die Verwendung von Inhalationsprofilen führte zu einer Annäherung der *in vitro* bestimmten pulmonalen Deposition bei Erwachsenen an die von Vidgren et al. (1994) publizierten Mittelwert der Depositionsdaten von erwachsenen Asthma-Patienten (24 ± 6 %).

3.2.3.6. Zusammenfassung: Performance Easyhaler®

Beim Inhalator Easyhaler® in seiner handelsüblichen Salbutamolzubereitung zeigte sich unter konstanten Arzneibuchbedingungen (41 L/min, 4 L) ein signifikanter Unterschied in der pulmonalen Deposition bei Verwendung der oropharyngealen Modelle des Erwachsenen und des Kindes. Die extrathorakale Deposition unterschied sich nicht. Der Probeneinlass nach Ph.Eur. (SIP mit Vorabscheider) hat einen ähnlichen Effekt auf das Depositionsverhalten des Easyhaler® wie das idealisierte adulte Modell. Die pulmonale Deposition betrug 26 % (pädiatrisches Modell), 34 % (adultes Modell) und 36 % (SIP nach Ph.Eur.) vom deklarierten Gehalt.

Die abgegebene Dosis aus dem Inhalator ist bei variierender Flussrate und Inhalationsvolumen konstant. Eine abweichende abgegebene Dosis ist vor allem bedingt durch variierende Abteilung der Einzeldosis im Inhalator. Die Dosierung erfolgt volumendosiert in aufrechter Position. Einflussfaktoren wie die physiko-chemischen Eigenschaften der Arzneizubereitung, u.a. die Dichte können sich ebenso auf die Dosierung auswirken wie die Haltung des Inhalators während der Dosierung. Probleme bei der Dosierung könnten weiterhin durch Pulverablagerungen im Inhalator bedingt sein. Feinste Pulverrückstände könnten dazu führen, dass der Dosiervorgang, im Speziellen das Herunterdrücken der Kappe erschwert ist und somit mehr Kraft aufgewendet werden muss. Der höhere Kraftaufwand kann zur Folge haben, dass verstärkte Luftströmungen bei der Aktivierung entstehen. Dies kann eine Ursache, des bei der Versuchsdurchführung selten beobachteten Austretens von Pulver aus der Mundöffnung bei Aktivierung des Inhalators, sein. Das hat eine Erniedrigung der Dosis, die für den Patienten zur Inhalation zur Verfügung steht, zur Folge.

Die extrathorakale und pulmonale Deposition unter Verwendung der oropharyngealen Modelle ist nur wenig beeinflusst durch Variationen der Flussrate bei einem konstanten Inhalationsvolumen von 1 L, wie sie unter der tatsächlichen Anwendung durch den pädiatrischen Patienten auftreten können. Die pulmonale Deposition betrug bei Flussraten von 28 – 60 L/min 29 % (pädiatrisches Modell) und 35 % (adultes Modell). Bei einem höheren Inhalationsvolumen zeigte sich mit steigender Flussrate (28 auf 41 L/min) ein geringer Anstieg der PD unter Verwendung des adulten Modells und des SIP mit Vorabscheider.

Der erwachsene Proband inhalierte mit einem Spitzenfluss von 25 L/min, einem Inhalationsvolumen von 1 L und einer Inhalationszeit von 4,8 s. Im Vergleich zum Kind inhaliert ein Erwachsener durch den Inhalator Easyhaler® mit höheren Spitzenflüssen, größerem Inhalationsvolumen und über einen längeren Zeitraum. Durch die Verwendung der Atemprofile in den *in vitro* Untersuchungen ergaben sich pulmonale Depositionen von 20 % des deklarierten Gehaltes unter Verwendung der oropharyngealen Modelle. Eine höhere Detailschärfe der oberen Atemwegsgeometrie (idealisiertes und realistisches pädiatrisches Modell im Vergleich) wirkt sich nicht wie theoretisch erwartet in einer

erniedrigten pulmonalen Deposition aus. Die Inhalationsprofile zeigten mittlere Flussraten von 13,5 L/min (adultes Profil) und 4,2 L/min (pädiatrisches Profil). Selbst diese drastische Reduzierung der Flussrate und zusätzlich des Inhalationsvolumens auf 125 mL (pädiatrisches Atemprofil) führte zu einer hohen Entleerung aus dem Inhalator und einer guten Dispergierung.

3.2.4. Twisthaler®

3.2.4.1. Produkteigenschaften

Das Produkt ASMANEX® Twisthaler® 200 µg Pulver zur Inhalation (Essex Pharma) enthält sphärische Partikel (Softpellets) aus dem Arzneistoff Mometasonfuroat und dem Hilfsstoff Laktose. Der deklarierte Gehalt, d.h. die Dosis, die das Mundstück verlässt, beträgt 200 µg Mometasonfuroat pro Inhalation. Der Arzneistoffgehalt der Arzneizubereitung, ermittelt nach Methode 6.2.2.4 beträgt 15 % (m/m). Da die Softpellets bereits bei geringster Krafteinwirkung zerfielen, konnte eine Partikelgrößenanalyse der intakten Pellets mittels Laserdiffraktometer nicht durchgeführt werden. Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigten Softpellets mit einer Größe um die 250 µm (Abbildung 3–21). Auf der Oberfläche der Softpellets scheinen sich kleinere Partikel aufgelagert zu haben (Methode 6.2.5.3).

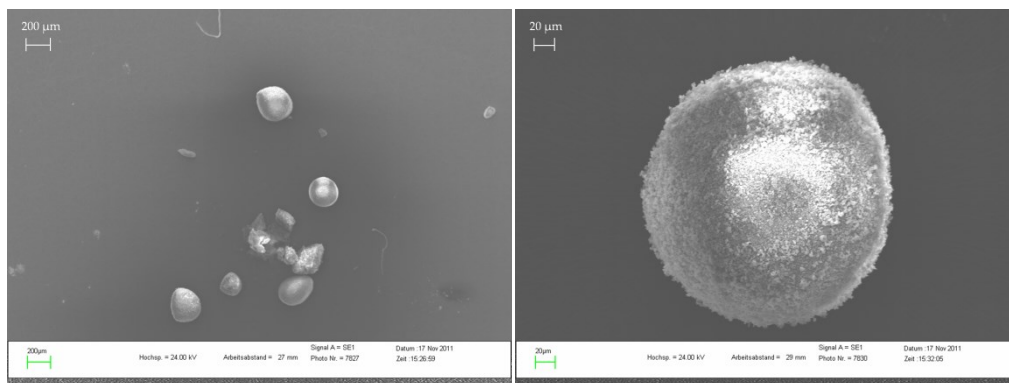


Abbildung 3–21: : REM-Aufnahme der Arzneizubereitung aus ASMANEX® Twisthaler®.

Der interne Strömungswiderstand des Twisthaler® wurde nach Methode 6.2.2.4 bestimmt. Über die Spanne der untersuchten Flussraten (10 – 50 L/min) zeigte sich ein linearer Verlauf der Wurzel des Druckabfalls im Inhalator in Abhängigkeit von der Flussrate (vergleiche Abbildung 3–27). Ein Druckabfall von 4 kPa im Inhalator entsprach einer Flussrate von 46 L/min. Der spezifische Widerstand beträgt $0,0441 \text{ (kPa)}^{0,5} \text{ min/L}$. Der Twisthaler® kann den Inhalatoren mit hohem internem Strömungswiderstand zugeordnet werden.

3.2.4.2. Depositionsuntersuchungen mit dem Twisthaler® unter Ph.Eur.-Bedingungen

Das Depositionsverhalten des Produktes ASMANEX® Twisthaler® wurde zunächst unter Arzneibuchbedingungen bei einer konstanten Flussrate von 46 L/min (4 kPa) und einem Inhalationsvolumen von 4 L untersucht (Methode 6.2.2.3.1: Probeneinlass, NGI). Neben dem Probeneinlass nach Arzneibuch (SIP und Vorabscheider) wurden die oropharyngealen Modelle des Kindes und des Erwachsenen verwendet. Die Ergebnisse der Depositionsuntersuchungen sind in Abbildung 3–22 dargestellt.

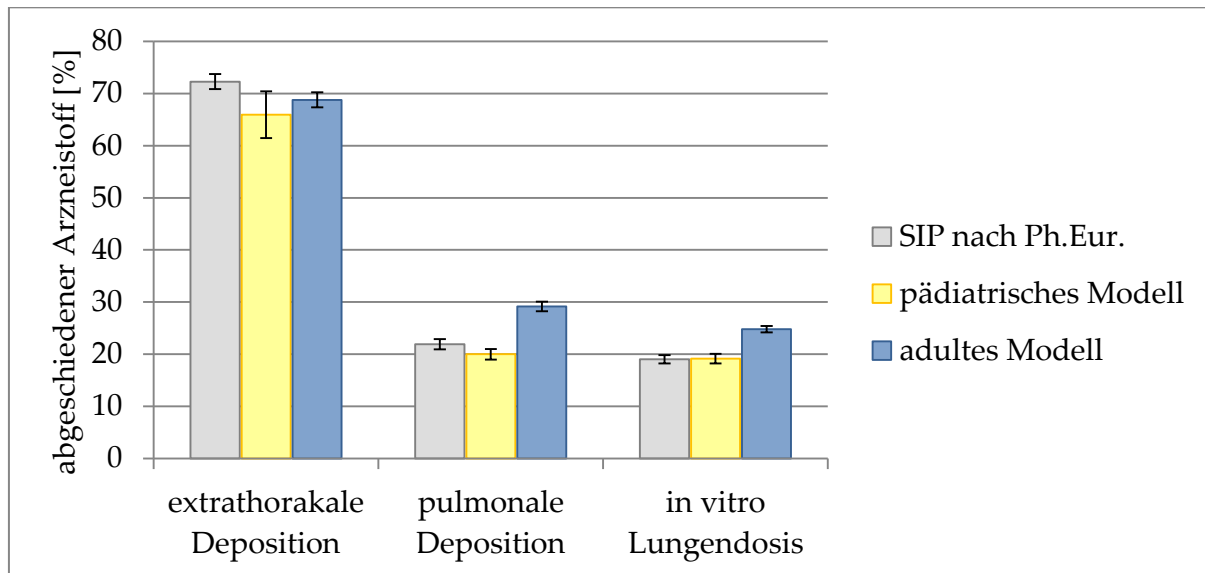


Abbildung 3-22: Depositionsuntersuchung des Twisthaler® unter Ph.Eur.-Bedingungen bei 46 L/min und 4 L, SIP nach Ph.Eur. und idealisiertes pädiatrisches und adultes Modell, n= 3, MW $\pm$ s, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

Die extrathorakale Deposition zeigt bei den drei untersuchten Probeneinlässen keine Unterschiede. Die ETD betrug 70 % des deklarierten Gehaltes. Unterschiede sind in der pulmonalen Deposition zu verzeichnen. Während sich der SIP mit Vorabscheider vergleichbar zum pädiatrischen Modell verhält (PD 20 %), führt das adulte Modell zu abweichenden Ergebnissen (PD 29 %). Analog verhält es sich mit der *in vitro* Lungendosis, die nur Partikel kleiner 5 μ m einschließt. Der SIP mit Vorabscheider und das pädiatrische Modell führen zu einer *in vitro* Lungendosis von 19 %, wohingegen das adulte Modell zu einer IVLD von 25 % führt. Der Anteil an Partikeln, die größer als 5 μ m sind und den Probeneinlass passieren, ist beim pädiatrischen Modell und beim SIP vernachlässigbar gering. Bei Verwendung des adulten Modells passieren etwa 4 % des deklarierten Gehaltes das Modell mit einer Partikelgröße über 5 μ m. Der MMAD beträgt 1,8 μ m beim SIP und adulten Modell und 1,9 μ m beim pädiatrischen Modell. Die Güte der Dispergierung der sphärischen Partikel ist unabhängig von den unterschiedlichen Strömungsverhältnissen in den verschiedenen Geometrien als Probeneinlass.

Beim Inhalator Twisthaler® führen der SIP und das pädiatrische Modell zu ähnlichen Partikeldepositionen. Das adulte Modell zeigt eine höhere pulmonale Deposition unter Arzneibuchbedingungen (4 kPa, 4 L). Die Unterschiede zwischen dem adulten und pädiatrischen Modell sind auf die allgemein größeren Dimensionen des adulten Modells und die unterschiedlichen Strömungsverhältnisse zurückzuführen.

Unter Anwendung durch den Patienten kann es zu variablen Flussraten und Inhalationsvolumina bei aufeinanderfolgenden Inhalationen kommen, welche theoretisch die extrathorakale und pulmonale Deposition beeinflussen können. Zwei weitere Flussraten und ein reduziertes Inhalationsvolumen wurden daher im Folgenden untersucht.

3.2.4.3. Einfluss des Volumens und der Flussrate auf die abgegebene Dosis

Bereits Yang et al. (2001) zeigten, dass die abgegebene Dosis beim Twisthaler® unabhängig von der Flussrate ist. In den durchgeführten Depositionsuntersuchungen bei variierenden Probeneinlässen, Flussraten und Inhalationsvolumina zeigte sich, dass kein Einfluss des Inhalationsvolumens oder der Flussrate auf die abgegebene Dosis aus dem Inhalator Twisthaler® besteht. Die abgegebene Dosis betrug in den eigenen Untersuchungen $91,9 \pm 3,8 \%$ ($n = 11$) des deklarierten Gehaltes.

3.2.4.4. Performance bei Variation der konstanten Inhalationsparameter

Der Inhalator Twisthaler® wurde bei den konstanten Flussraten (30, 46 und 60 L/min) nach Methode 6.2.2.3.1 (konstante Flussrate im Probeneinlass und NGI) untersucht. Das Inhalationsvolumen wurde auf 1 und 4 L eingestellt. Das pädiatrische Modell wurde, bedingt durch das niedrigere Inhalationsvolumen von Kindern, bei 1 L Inhalationsvolumen untersucht. Die Depositionsdaten bei 46 L/min und 4 L sind der Abbildung 3–22 zu entnehmen. Das adulte Modell wurde sowohl bei 1 als auch bei 4 L Inhalationsvolumen untersucht. In Abbildung 3–23 ist die extrathorakale Deposition unter Verwendung der oropharyngealen Modelle und des Twisthaler® dargestellt.

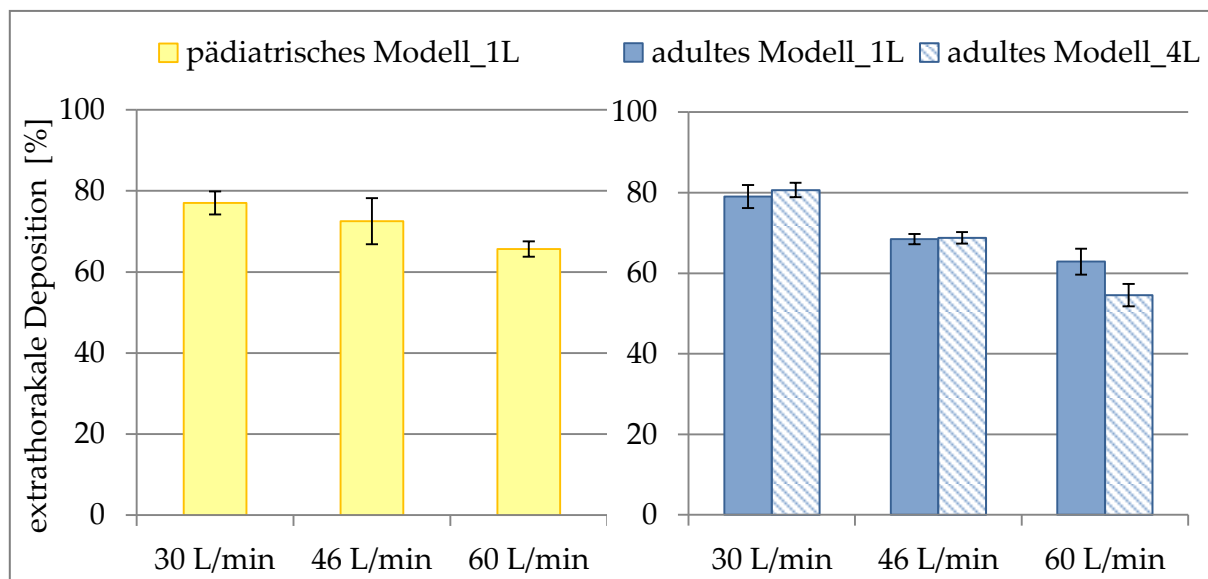


Abbildung 3–23: Performance des Twisthaler®- extrathorakale Deposition. Oropharyngeale Modelle bei 30, 46 und 60 L/min; 1 L (pädiatrisch und adult) und 4 L (adult), $n = 3$, $MW \pm s$, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

Wie bereits für die abgegebene Dosis beschrieben (Kapitel 3.2.4.3), zeigt die extrathorakale Deposition keine Beeinflussung durch das Inhalationsvolumen. Dies tritt vor allem bei Flussraten kleiner 60 L/min auf. Bei einer Flussrate von 60 L/min zeigt sich unter Verwendung des adulten Modells eine Reduzierung der extrathorakalen Deposition bei Erhöhung des Inhalationsvolumens. Die längere Inhalationszeit in Kombination mit einer hohen Flussrate führt zur Abnahme der Partikeldeposition in den oberen Atemwegen. Allgemein ist mit Erhöhung der Flussrate eine Abnahme in der extrathorakalen Deposition

zu verzeichnen. Die ETD unter Verwendung des adulten Modells und einem Inhalationsvolumen von 1 L beträgt bei 30 L/min 80 % und bei 60 L/min etwa 54 %. Die Geometrie des oropharyngealen Modells hat keinen Einfluss auf die ETD. Unter *in vitro* Bedingungen (1 L) ist die Deposition in den oberen Atemwegen von Erwachsenen und Kindern bei konstanter Flussrate gleich.

Die extrathorakale Deposition unter Verwendung des Inhalators Twisthaler® zeigt eine Flussabhängigkeit. Vom Inhalationsvolumen und der Geometrie des oropharyngealen Modells wird die ETD weniger beeinflusst.

Neben der extrathorakalen Deposition wurde die pulmonale Deposition bestimmt (Abbildung 3–24). Die pulmonale Deposition unter Bedingungen des Arzneibuchs (46 L/min, 4 L; Kapitel 3.2.4.2) betrug 20 ± 1 % (pädiatrisches Modell) und $29,2 \pm 0,9$ % (adultes Modell).

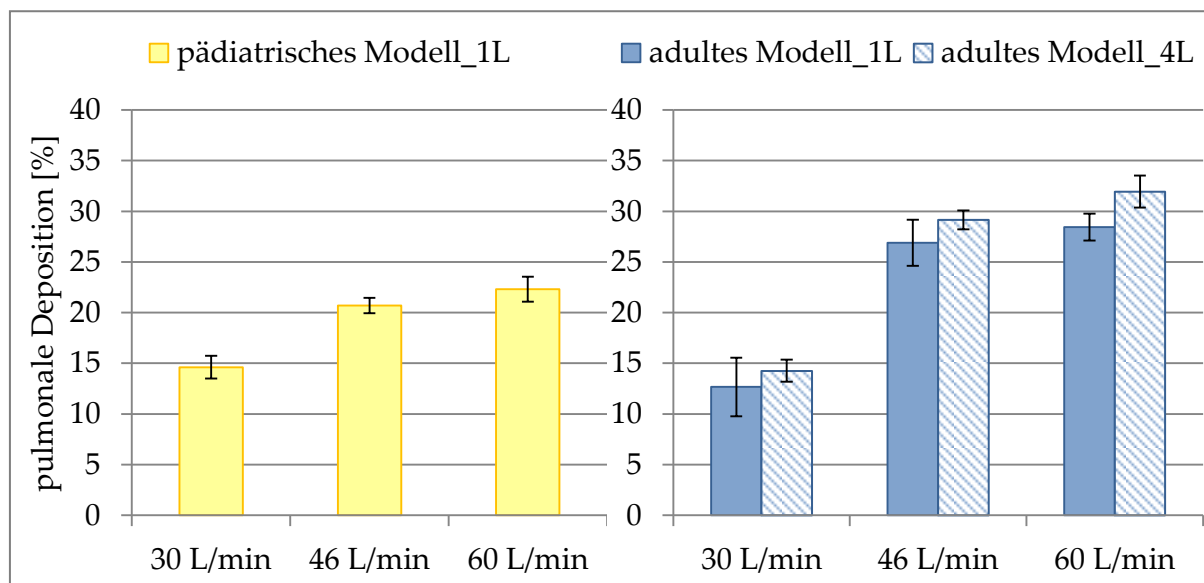


Abbildung 3–24: Performance des Twisthaler®- pulmonale Deposition. Oropharyngeale Modelle bei 30, 46 und 60 L/min, 1 L (pädiatrisch und adult) und 4 L (adult), n = 3, MW ± s, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

Analog zur Entwicklung der extrathorakalen Deposition mit steigender Flussrate verhält sich die pulmonale Deposition. Ein Anstieg der inspiratorischen Flussrate von 28 auf 46 L/min wirkt sich positiv auf die Dispergierung der enthaltenden Softpellets aus. Eine weitere Erhöhung auf 60 L/min hat lediglich geringfügigen Einfluss. Einen Anstieg des Feinanteils aus dem Twisthaler® bei Erhöhung der Flussrate von 28 L/min auf 60 L/min haben bereits Tamura et al. (2012) für einen konventionellen Probeneinlass (SIP) beschrieben. Die pulmonale Deposition unter Verwendung des pädiatrischen Modells mit einem Inhalationsvolumen von 1 L beträgt $14,6 \pm 1,1$ % (30 L/min) und $22,3 \pm 1,2$ % (60 L/min) des deklarierten Gehaltes. Im Vergleich zum pädiatrischen Modell führt das oropharyngeale Modell des Erwachsenen bei Flussraten ab 46 L/min zu höheren pulmonalen Depositionen ($28,5 \pm 1,3$ %, 60 L/min, 1 L). Bei einer Flussrate unterhalb 4 kPa (46 L/min) zeigt sich kein Unterschied zwischen dem adulten und pädiatrischen Modell.

Tamura et al. (2012) beschrieben einen Feinanteil von 19,8 % (28,3 L/min) und 43,5 % (60 L/min) bestimmt mit einem konventionellen Probeneinlass und einem Aerosizer zur Bestimmung der Partikelgröße. Diese Daten sind nicht vergleichbar mit den Depositionsdaten unter Verwendung der oropharyngealen Modelle und eines Impaktors zur Partikelklassifizierung.

Die pulmonale Deposition unter Verwendung des Inhalators Twisthaler® zeigt keine signifikante Abhängigkeit vom Inhalationsvolumen. Ein höheres Inhalationsvolumen korreliert direkt mit einer längeren Inhalationszeit. Kürzere Inhalationszeiten führen zur vergleichbaren Dispergierung der Softpellets (Bsp. bei 60 L/min 1 und 4 s).

Der MMAD zeigt beim adulten Modell (4 L) den niedrigsten Wert bei 46 L/min (1,9 μm) und somit die höchste Güte der Dispergierung. Bei 30 L/min beträgt der MMAD 2,3 μm und bei 60 L/min 2,1 μm . Eine geringe Änderung im MMAD war zu verzeichnen. Dies ist in Übereinstimmung mit Literaturdaten, wobei bei einer steigenden Flussrate (30 auf 60 L/min) eine Änderung um 0,2 μm beobachtet wurde und das Maximum der Partikelgrößenverteilung bei 2 μm lag (Tamura et al., 2012).

3.2.4.5. Verwendung von simulierten Atemprofilen

Die generierten Atemprofile eines 4-jährigen Kindes und eines 32-jährigen Erwachsenen bei der Inhalation durch den Twisthaler® wurden mittels Pneumotachographen aufgezeichnet (Methode 6.2.1) und in Abbildung 3–25 dargestellt.

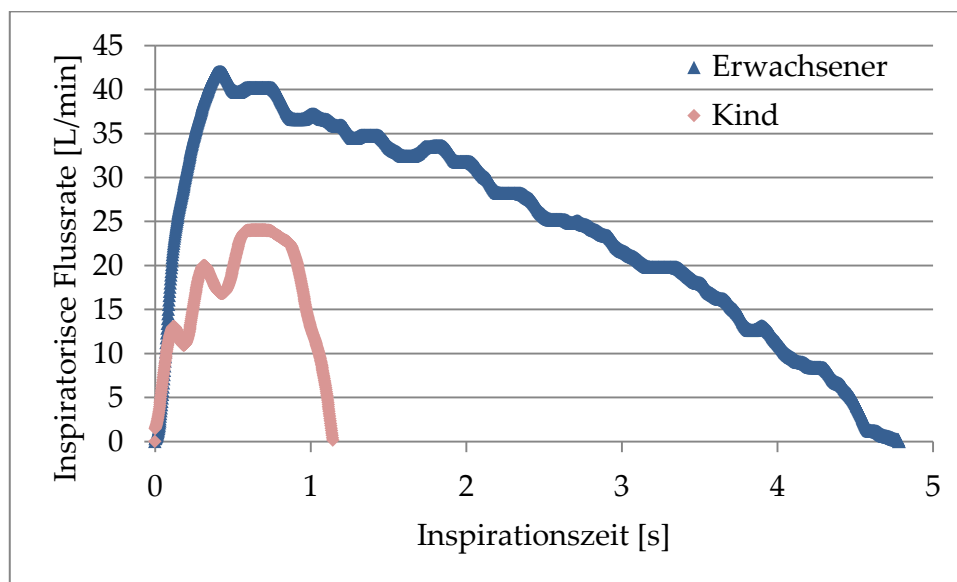


Abbildung 3–25: Atemprofil eines Kindes (4 Jahre) und eines Erwachsenen (32 Jahre) bei Inhalation durch den Twisthaler®.

Das Atemprofil des Kindes zeigt einen maximalen Spitzenfluss von 24 L/min und ein Inhalationsvolumen von 320 mL. Die Inhalationszeit beträgt 1,1 s. Handling-Studien an Kindern mit diagnostiziertem Asthma im Alter von 5 bis 12 Jahren erzielten maximale Spitzenflüsse von 55 L/min, wobei der niedrigste maximale Spitzenfluss bei den 5 bis 8-jährigen Kindern 46 L/min war (Skoner et al., 2000). Das Atemprofil des Erwachsenen

zeigt einen maximalen Spitzenfluss von 42 L/min und ein Inhalationsvolumen von 2 L. Die Inhalationszeit beträgt 4,8 s. In einer von Miller et al. (2000) durchgeführten Studie mit dem Twisthaler® erzielten Erwachsene mit mildem Asthma bronchiale inspiratorische Spitzenflüsse ≥ 60 L/min. Die Unterschiede zu Literaturdaten können unter anderem auf unterschiedliche Versionen der Inhalatoren (interner Widerstand), unterschiedliche Methodik der Messung des maximalen Spitzenflusses oder auf unterschiedlichen Vorkenntnissen der Probanden beruhen. Kinder mit Asthma-Symptomatik erreichen beispielsweise durch einen im Aufbau vergleichbaren Inhalator (Turbohaler®) höhere Flussraten als gesunde Kinder (Agertoft et al., 1999).

Unter Verwendung der elektronischen Lunge wurden die generierten Atemprofile in die Depositionsuntersuchungen des Twisthaler® einbezogen (Methode 6.2.2.3.3: Atemprofil im Inhalator und Probeneinlass, konstante Flussrate im NGI). Neben dem idealisierten pädiatrischen und adulten Modell wurde das realistische pädiatrische Modell verwendet. Abbildung 3–26 zeigt die Ergebnisse der Depositionsuntersuchungen unter Verwendung des pädiatrischen und adulten Versuchsaufbaus (Kombination aus Atemprofil und Modell).

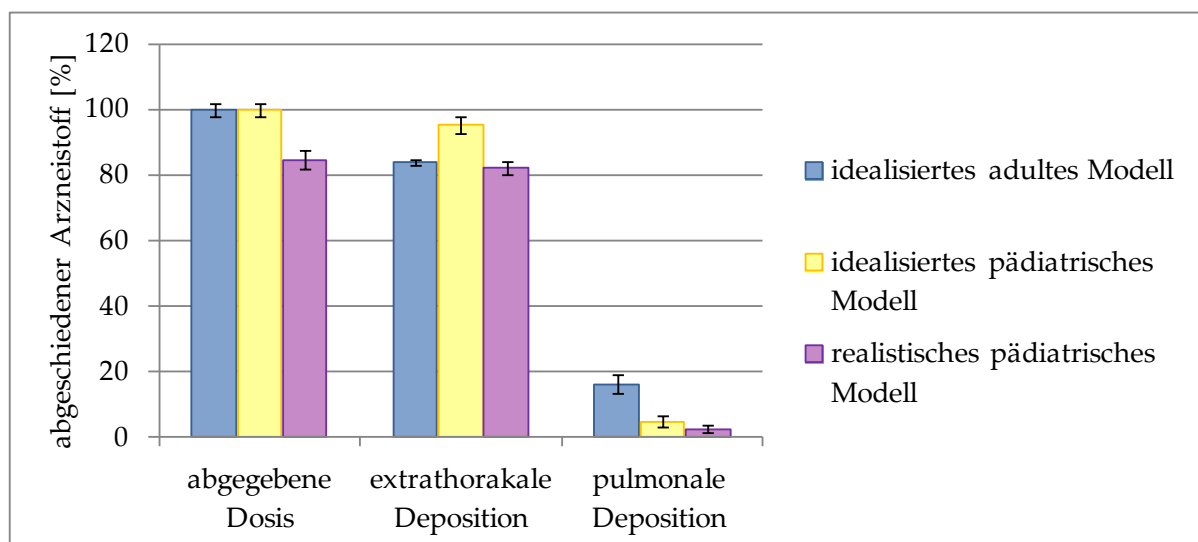


Abbildung 3–26: Depositionsverhalten Twisthaler® unter Verwendung simulierter Atemprofile. Pädiatrisches Atemprofil (PIF 24 L/min) und adultes Atemprofil (PIF 42 L/min), konstante Flussrate im NGI 60 L/min, oropharyngeale Modelle, n = 3, MW $\pm$ s, % bezogen auf den deklarierten Gehalt.

Der adulte Versuchsaufbau (adultes Atemprofil, adultes Modell) führt zu einer extrathorakalen Deposition von 84 % und einer pulmonalen Deposition von 16 % des deklarierten Gehaltes. Im Gegensatz zum adulten Versuchsaufbau führt der pädiatrische Versuchsaufbau (pädiatrisches Atemprofil, pädiatrisches Modell) zu einer nahezu kompletten Deposition der abgegebenen Dosis in dem oropharyngealen Modell, sodass nur etwa 4 – 5 % des deklarierten Gehaltes das oropharyngeale Modell passieren und somit die tieferen Atemwege erreichen können. Im Vergleich zum idealisierten pädiatrischen Modell führt das realistische pädiatrische Modell zu einer geringeren Entleerung des Inhalators und einer erniedrigten extrathorakalen Deposition. Der Anteil, der nach den

Modellbetrachtungen die Lunge des Kindes erreichen kann, ist im Experiment unabhängig von der Detailschärfe des pädiatrischen oropharyngealen Modells.

3.2.4.6. Zusammenfassung: Performance Twisthaler®

Der Inhalator Twisthaler® mit seiner handelsüblichen Mometason-Arzneizubereitung ist in Deutschland für Kinder ab dem 12. LJ und in den USA ab dem 4. LJ zugelassen (Cowie et al., 2009). Basierend auf den Ergebnissen der *in vitro* Depositionsuntersuchungen wird der Inhalator Twisthaler® als wenig geeignet für die Anwendung bei Kindern mit Spitzenflüssen kleiner 24 L/min und Inhalationsvolumina kleiner 1 L angesehen.

Unter Arzneibuchbedingungen (46 L/min, 4 L) zeigte sich unter Verwendung des pädiatrischen Modells eine *in vitro* Lungendosis von 19 %. Das adulte Modell führt infolge der größeren Dimensionen des Modells und der damit einhergehenden veränderten Strömungsverhältnisse bei Verwendung des Twisthaler® zu einer höheren *in vitro* Lungendosis von 25 %. Der SIP nach Ph.Eur. führt im Gegensatz dazu zu einer niedrigeren *in vitro* Lungendosis.

Der Inhalator Twisthaler® zeigt keine Abhängigkeit der freigesetzten Dosis vom Inhalationsvolumen, der Flussrate oder von der Geometrie des oropharyngealen Modells. Im Gegensatz dazu zeigt die extrathorakale und pulmonale Deposition eine Abhängigkeit von der Flussrate. Das Inhalationsvolumen (die Inhalationszeit) hat keinen Einfluss auf die Untersuchungen bei konstanten Flussraten. Eine Erhöhung der Flussrate von 30 auf 46 L/min führt zu einer Abnahme der extrathorakalen Deposition und zu einer Zunahme der pulmonalen Deposition. Bei Verwendung des adulten Modells steigt die PD von 13 % auf 27 % vom deklarierten Gehalt und beim pädiatrischen Modell von 15 % auf 21 %. Oberhalb einer Flussrate von 46 L/min (4 kPa) zeigten sich keine Änderungen in der pulmonalen Deposition. Erwachsene Patienten, die Spitzenflüsse oberhalb von 46 L/min generieren, erhalten somit annähernd gleichbleibende pulmonale Dosen und eine einheitliche Therapie. Die oropharyngealen Modelle, pädiatrisches und adultes Modell, führen vor allem ab einer Flussrate von 46 L/min zu einem unterschiedlichen Depositionsverhalten.

In den durchgeführten Handling-Studien erreichten gesunde Probanden Spitzenflussraten von 24 L/min (Kind) und 42 L/min (Erwachsene). Die Inhalationszeit und das Inhalationsvolumen des Kindes sind im Vergleich zum Erwachsenen stark reduziert. Die pulmonale Deposition beim adulten Versuchsaufbau (adultes Atemprofil, adultes Modell) betrug 16 %. Der Mittelwert der Flussraten des Inhalationsprofils liegt bei einer Flussrate von 24 L/min. Die Depositionsdaten unter Verwendung der elektronischen Lunge und des adulten Versuchsaufbaus sind vergleichbar mit den Untersuchungen bei konstanter Flussrate, wenn die konstante Flussrate annähernd dem Mittelwert des Profils entspricht. Bei einer konstanten Flussrate von 30 L/min wurde eine pulmonale Deposition bei Verwendung des adulten Modells von 13 % des deklarierten Gehaltes erzielt. Die Untersuchungen mit dem idealisierten und realistischen pädiatrischen Modell führten zu

einer starken Reduzierung der pulmonalen Deposition. Die pulmonale Deposition betrug 5 % (simuliertes Atemprofil) und 15 % (30 L/min, 1 L) beim idealisierten Modell. Das realistische Modell führte zu einer vergleichbaren pulmonalen Deposition wie das idealisierte Modell. Die Performance des Inhalators Twisthaler® scheint stark von dem niedrigen Spitzenfluss von 24 L/min (mittlerer Fluss des gesamten Atemprofils 17 L/min) und Inhalationsvolumen (320 mL) beeinflusst zu sein. Patienten mit mittleren Flussraten von 20 L/min und niedriger sowie mit niedrigen Inhalationsvolumina können unter Umständen von einer Therapie mit dem Twisthaler® weniger profitieren. Infolge des Fehlens publizierter *in vivo* Daten mit dem Twisthaler®, einem relativ neuen Inhalator, können keine Aussagen über die Prädiktabilität getroffen werden.

3.2.5. Zusammenfassung: Performance der DPIs

Die Depositionsuntersuchungen der drei verschiedenen Marktprodukte unter Arzneibuchbedingungen (4 kPa, 4 L) haben unterschiedliche Zusammenhänge der verschiedenen Probeneinlässe in den Impaktor aufgezeigt. Die Verwendung des Novolizer® (geringer bis mittlerer interner Widerstand) zeigte unter Verwendung SIP nach Ph.Eur. im Vergleich zu den oropharyngealen Modellen eine erniedrigte extrathorakale Deposition bei gleichzeitig erhöhter pulmonaler Deposition. Die ETD und PD unter Verwendung des pädiatrischen und adulten Modells zeigten keine Unterschiede. Bei den Inhalatoren mit hohem internem Widerstand (Easyhaler® und Twisthaler®) zeigte sich ein Unterschied bei Verwendung der beiden oropharyngealen Modelle. Die pulmonale Deposition unter Verwendung des idealisierten pädiatrischen Modells war niedriger im Vergleich zum adulten Modell. Des Weiteren verhielt sich unter Verwendung des Novolizer® der SIP mit dem Vorabscheider abweichend zu den oropharyngealen Modelle. Beim Twisthaler® waren die PD des SIP vergleichbar mit den Daten des pädiatrischen Modells; beim Easyhaler® hingegen mit den Daten des adulten Modells. Das Depositionsverhalten der drei Inhalatoren zeigte unterschiedliche Beeinflussung durch den Probeneinlass, so dass keine allgemeingültige Aussage bezüglich SIP und oropharyngeale Modelle sowie bezüglich adulten und pädiatrischen Modells für die passiven Pulverinhalatoren getroffen werden kann. Eine Aussage, dass der SIP nach Ph.Eur. die Lungendeposition stets überschätzt (Zhang et al., 2007) und die Lungendosis beim Kind stets niedriger ist als beim Erwachsenen, kann für die passiven Pulverinhalatoren nicht getroffen werden. Durch die Einschränkung der Untersuchungen auf die Arzneibuchbedingungen kommt es zum Verlust des Wissens über den Inhalator und sein Depositionsverhalten in Abhängigkeit von variierenden Flussraten und Inhalationsvolumina.

Bei Variation der Flussrate und des Inhalationsvolumens in Bereichen, die die realistischen *in vivo* Inhalationsparameter besser widerspiegeln, werden Unterschiede zwischen dem Depositionsverhalten bei Erwachsenen und Kindern deutlicher. Da sich die oropharyngealen Modelle in Abhängigkeit der Inhalationsparameter unterschiedlich verhalten, ist von den Depositionsdaten des adulten Modells nicht direkt auf die Daten des pädiatrischen Modells zurückzuschließen. Für die Entwicklung von Arzneizubereitungen und Inhalatoren für die Anwendung bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren sollte das altersgerechte Modell der oberen Atemwege eingesetzt werden, um bei Austestung der Einflussgrößen Rückschlüsse auf das *in vitro* Verhalten zu erhalten und somit die Entwicklung des Produktes zu optimieren.

Ein vom Inhalationsvolumen abhängiges Depositionsverhalten, v.a. der abgegebenen Dosis, wie es sich beim Inhalator Novolizer® gezeigt hat, ist für Pulverinhalatoren nicht wünschenswert. Abgelagerte Partikel im Inhalator können einerseits die Lungendeposition bei der nächstfolgenden Inhalation beeinflussen und somit zu Schwankungen in der Therapie führen und andererseits zu mikrobiellem Wachstum führen.

Unterschiede zwischen den oropharyngealen Modellen, dem pädiatrischen und adulten Modell, traten dabei vor allem bei konstanten Flussraten von 40 bis 60 L/min auf. Bei niedrigeren (30 L/min: Easyhaler®, Twisthaler®) und höheren Flussraten (75 L/min: Novolizer®) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geometrien. Zu berücksichtigen sind die Impaktion und die Dispergierung der Arzneizubereitung bei niedrigeren und höheren Flussraten. Bei niedrigeren Flussraten ist die Impaktion im Modell erniedrigt, aber auch die Güte der Dispergierung der Partikel. Eine schlechtere Dispergierung fördert die Impaktion. Bei höheren Flussraten steigt die Impaktion in den oberen Atemwegen (Brand et al., 2005) und die Dispergierung der Partikel ist verbessert.

Aus den Untersuchungen mit der elektronischen Lunge und der Verwendung der aufgenommenen Atemprofile können unterschiedliche Erkenntnisse gezogen werden. Handling-Studien geben dabei einen guten Einblick über die Handhabung des Patienten mit dem Inhalator. Es hat sich gezeigt, dass vor allem Feedback-Mechanismen, wie sie in dem Inhalator Novolizer® integriert sind, sich positiv auf die Inhalation des Kindes auswirken. Das Kind wird durch die Erfolgskontrolle mittels des Sichtfensters motiviert, kräftig und lang anhaltend zu inhalieren. Im Gegensatz zu den anderen Inhalatoren (Easyhaler® und Twisthaler®) inhaliert das Kind durch den Inhalator Novolizer® fast doppelt bis dreifach so lang, was sich wiederum positiv auf die pulmonale Deposition auswirken kann. Beim Erwachsenen ist die Inhalationszeit unabhängig vom Inhalator. Ein weiterer Aspekt ist der Feuchtigkeitsschutz des Pulvers bei der Inhalation durch Kinder. Keiner der drei Inhalatoren schützt das dosierte Pulver vor der Einwirkung von Feuchtigkeit. Sollte das Kind beispielsweise vor dem Start der Inhalation zunächst in den Inhalator ausatmen, kann es zur Beeinflussung des Pulvers u. a. Agglomeration kommen. Die Entwicklung von Inhalatoren, die auch für Kinder angewendet werden, sollte somit den Bedürfnissen von Kindern angepasst werden. Der interne Widerstand der Inhalatoren muss dabei ein Kompromiss zwischen der erreichten Spitzenflussrate und der möglichen Variabilität in den Flussraten sein, um einerseits ausreichende Spitzenflüsse für die Dispergierung zu erzielen und andererseits eine einheitliche Lungendosis zu erzielen.

Des Weiteren hat sich für alle drei Inhalatoren gezeigt, dass die pulmonale Deposition von passiven Pulverinhalatoren unter Verwendung des idealisierten und realistischen pädiatrischen Modells vergleichbar ist. Das idealisierte Modell ist dem realistischen durch die einfachere Handhabung vorzuziehen.

Bei vergleichenden Betrachtungen der pulmonalen Deposition unter Verwendung des simulierten Atemprofils und den konstanten Versuchsbedingungen wurde für das adulte Modell beobachtet, dass die Untersuchungen zu vergleichbaren Ergebnissen führen, wenn die konstante Flussrate annähernd der mittleren Flussrate des Inhalationsprofils entspricht und ein reduziertes Inhalationsvolumen von 1 L verwendet wird. Für das pädiatrische Modell konnte dieser Zusammenhang nur für den Novolizer® getroffen werden, da beim Inhalator Novolizer® unterhalb einer Flussrate von 75 L/min annähernd gleiche pulmonale Deposition erhalten werden. Der Twisthaler® war stark beeinflusst von der niedrigeren

Flussrate und dem niedrigen Inhalationsvolumen des kindlichen Atemprofils, sodass eine Anwendungsbeschränkung in Abhängigkeit von Flussrate und Inhalationsvolumen besteht.

Die Bestimmung der MMAD bei einer Flussrate entsprechend 4 kPa und einem Inhalationsvolumen von 4 L zeigte für den Twisthaler® Werte von $< 2 \mu\text{m}$, für den Novolizer® $\sim 2 \mu\text{m}$ und für den Easyhaler® von $\sim 2,7 \mu\text{m}$. Aufgrund der unterschiedlichen MMADs wurden die Dispergiereigenschaften der drei Inhalatoren im Folgenden mit unterschiedlichen Arzneizubereitungen näher untersucht (Kapitel 3.3.2 und 3.3.4).

Die Produkte Salbu Novolizer® und SalbuHexal® Easyhaler® sind im Apothekenbetrieb substituierbar. Die Bestimmung des lungengängigen Anteils nach Arzneibuch (4 kPa, 4 L, SIP) zur Charakterisierung der Produkte zeigte eine Abweichung der Mittelwerte des Feinanteils von 5 % vom deklarierten Gehalt zwischen dem Easyhaler® und Novolizer®. Die oropharyngealen Modelle zeigten Unterschiede von 2 % (pädiatrisches Modell) und 9 % (adultes Modell). Die Unterschiede sind gering, jedoch führt die Reduzierung des Inhalationsvolumens bereits zu größeren Unterschieden von etwa 12 % bei den oropharyngealen Modellen. Unter konstanten *in vitro* Bedingungen (4 kPa, 1 L) betrug die pulmonale Deposition bei Verwendung des pädiatrischen Versuchsaufbaus 13 % (Novolizer®) und 28 % (Easyhaler®). Ein Austausch des Produktes würde nach den Modelluntersuchungen Auswirkungen auf die erfolgreiche Therapie des Patienten haben und könnte basierend auf diesen Daten nicht empfohlen werden. Durch die Verwendung der simulierten Atemprofile wurde eine weitere Anpassung an *in vivo* Bedingungen im *in vitro* Experiment geschaffen. Beim Vergleich der Depositionsdaten zeigten sich für das pädiatrische Modell Unterschiede in der generierten pulmonalen Deposition. Die pulmonale Deposition betrug 6 % (Novolizer®) und 22 % (Easyhaler®). Beim adulten Modell führte hingegen die Verwendung der simulierten Profile zu gleicher pulmonaler Deposition (16 %) der beiden Arzneimittel. Die *in vitro* Ergebnisse zeigen, dass durch die Verwendung von Inhalationsprofilen Unterschiede in der pulmonalen Deposition nach Inhalation durch den Novolizer® und Easyhaler® nur beim pädiatrischen Modell bestehen, nicht aber beim adulten Modell. Ob die *in vitro* Daten mit klinischen Daten übereinstimmen, kann noch nicht aus den Modelluntersuchungen geschlussfolgert werden.

3.3. Performance der Inhalatoren in Abhängigkeit der Arzneizubereitung

3.3.1. Einleitung

Die Inhalatoren, Novolizer®, Easyhaler® und Twisthaler®, unterscheiden sich in ihrem Aufbau u.a. durch den Dispergiermechanismus und den spezifischen Strömungswiderstand. Die unterschiedlichen Dispergiermechanismen sind in Kapitel 2.1.2.3 beschrieben. Mit welcher Flussrate ein Patient durch einen bestimmten Inhalator inhaliert ist abhängig vom spezifischen Strömungswiderstand (R_D) des Inhalators (Clark und Hollingworth, 1993). In Abbildung 3–27 ist die Wurzel des Druckabfalls ($\sqrt{\Delta P}$) im Inhalator in Abhängigkeit von der Flussrate (Q) für die betrachteten Inhalatoren gezeigt. Wie bereits in den Kapiteln zu Novolizer®, Easyhaler® und Twisthaler® beschrieben, zeigte sich ein linearer Zusammenhang bei den untersuchten Flussraten (Methode 6.2.2.6) nach $\sqrt{\Delta P} = R_D \cdot Q$ (Clark und Hollingworth, 1993). Die Inhalatoren können eingeteilt werden nach geringem bis mittleren Widerstand (Bsp. Novolizer®) und hohem spezifischen Widerstand (Bsp. Easyhaler®). Der Twisthaler® weist einen vergleichbar hohen spezifischen Widerstand auf wie der Easyhaler®. Der Turbohaler®, der in der vorliegenden Arbeit nicht eingehend untersucht wurde, hat einen höheren Widerstand als der Novolizer® und einen niedrigeren als der Twisthaler®. Die spezifischen Widerstände der Inhalatoren variieren von $0,0272 \text{ (kPa)}^{0,5} \text{ min/L}$ für den Novolizer® bis $0,0497 \text{ (kPa)}^{0,5} \text{ min/L}$ für den Easyhaler®.

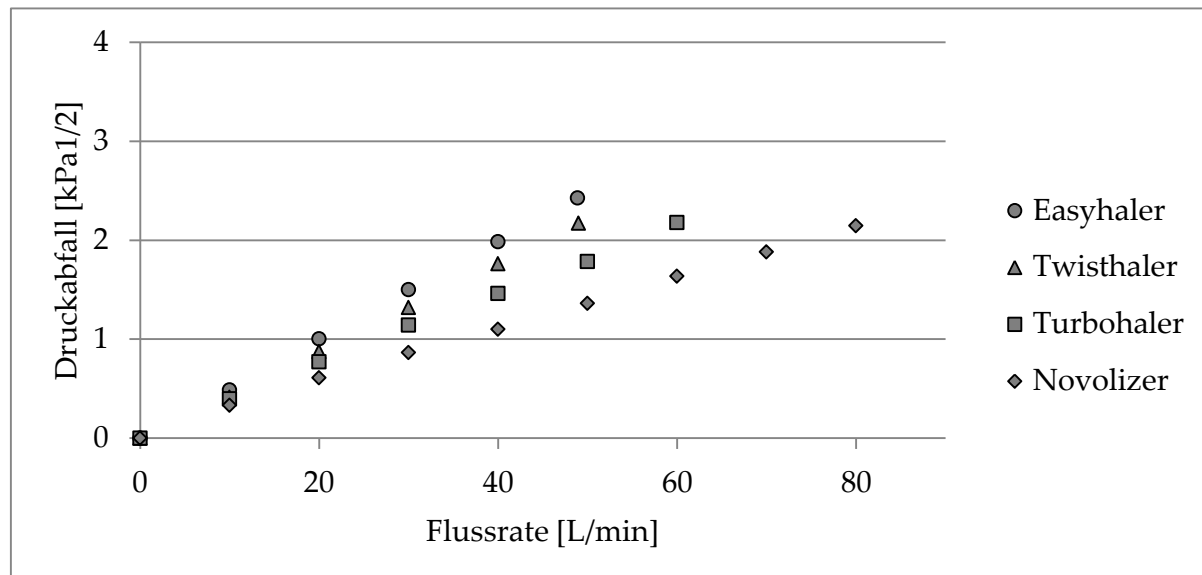


Abbildung 3–27: Strömungswiderstand der Inhalatoren. Druckabfall [kPa^{1/2}] in Abhängigkeit von der Flussrate [L/min].

Der Gesamtenergieeintrag ins System bei der Inhalation ist abhängig vom resultierenden Druckabfall im Inhalator, der erreichten Flussrate und der Inhalationszeit (Donovan et al., 2012). Bedingt durch den spezifischen Strömungswiderstand eines Inhalators ist der Druckabfall im Inhalator bei gegebener Flussrate definiert. Durch einen Inhalator mit

niedrigerem spezifischem Strömungswiderstand wird der Patient einen höheren PIF erreichen als durch ein Inhalator mit höherem Strömungswiderstand. Die Problematik ergibt sich beim Vergleich verschiedener Inhalatoren mit unterschiedlichen spezifischen Strömungswiderständen. Bei Wahl einer definierten Flussrate, z. B. 30 L/min bei den Modelluntersuchungen kommt es infolge des spezifischen Strömungswiderstandes zu unterschiedlichen Druckabfällen im Inhalator. Ein höherer Druckabfall (Inhalator mit höherem Strömungswiderstand) kann mit einer besseren Dispergierung der Arzneizubereitung einhergehen (Clark und Hollingworth, 1993, Srichana et al., 1998). *In vivo* müsste der Patient mit einem höheren Kraftaufwand durch den Inhalator mit höherem Strömungswiderstand inhalieren als durch einen Inhalator mit niedrigerem Strömungswiderstand, um den gleichen Spitzenfluss zu erzielen. Bei Wahl eines definierten Druckabfalls von Bsp. 4 kPa kommt es zu unterschiedlichen Flussraten. Ein Inhalator mit niedrigerem Strömungswiderstand würde bei höheren Flussraten untersucht werden als ein Inhalator mit höherem Strömungswiderstand. Die unterschiedlichen Flussraten können zu einer unterschiedlichen Effektivität der Dispergierung, infolge der unterschiedlichen Partikelbeschleunigung, führen. *In vitro* Untersuchungen bei definiertem Druckabfall können in der Klinik repräsentativen Atemflüssen entsprechen (Richards und Saunders, 1993), sodass ein Vergleich der Inhalatoren möglich erscheint. Die Erzeugung der Lungendosis ist aber nicht nur von den Inhalatoreigenschaften abhängig, sondern u.a. auch von der Zeit bis zum Erreichen des inspiratorischen Spitzenflusses (Everard et al., 1997). Unter artifiziellen *in vitro* Bedingungen ist die Zeit bis zum Erreichen der Flussrate jedoch vernachlässigbar klein.

Aus der Abbildung 3–27 ist ersichtlich, dass sich die Inhalatoren bei Flussraten geringer als 20 L/min nur geringfügig in dem Druckabfall im Inhalator unterscheiden. Die eingetragene Energie wäre somit bei den Flussraten und einem definierten Inhalationsvolumen vergleichbar, aber auch dementsprechend klein. Dies kann sich wiederum in einer schlechteren Performance äußern. Um die Inhalatoren bei effizienteren Flussraten zur Dispergierung vergleichend zu untersuchen, wurden die Flussraten so gewählt, dass der Druckabfall im Inhalator vergleichbar war. Die Inhalatoren wurden mit verschiedenen Arzneizubereitungen (interaktive Pulvermischungen und Softpellets) bei einem Druckabfall von 2 und 4 kPa untersucht. Ergänzend wurde die Performance der Inhalatoren bei annähernd gleicher Flussrate beurteilt.

3.3.2. Inhalatoren mit abgestimmter Pulvermischung

Die Pulvermischungen aus den Arzneimitteln Salbu Novolizer® und SalbuHexal® Easyhaler® wurden in die drei verschiedenen Inhalatoren (Twisthaler®, Novolizer® und Easyhaler®) gefüllt und deren Depositionsverhalten unter Verwendung der idealisierten oropharyngealen Modelle, pädiatrisches und adultes Modell, hinsichtlich ihrer Dispergieigenschaften untersucht. Bei der Entwicklung von inhalativen Arzneimitteln ist stets ein Optimum zwischen dem Inhalator und der darin enthaltenden Arzneizubereitung zu

finden. Das Ziel kann dabei eine möglichst hohe Lungendosis sein oder das Erreichen einer bestimmten Partikelgrößenverteilung, um einen bestimmten Bereich in den Atemwegen zu erreichen. Die beiden untersuchten Pulvermischungen enthalten Salbutamolsulfat als Arzneistoff und α -Laktose-Monohydrat als Hilfsstoff. Die Partikelgrößenverteilung des Hilfsstoffs in einer interaktiven Mischung kann dabei ebenso variieren, wie die des Arzneistoffes. Da die optimale Partikelgröße für eine gute Lungengängigkeit 2–6 μm beträgt, ist die mögliche Variation in der Partikelgrößenverteilung des Arzneistoffes gering. Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung der Pulvermischung ergab eine breitere Verteilung der interaktiven Mischung N (aus Salbu Novolizer®) im Vergleich zur interaktiven Mischung E (aus SalbuHexal® Easyhaler®) und auch die Partikelform variiert (Kapitel 3.2.2.1 und 3.2.3.1). Die Depositionsuntersuchungen wurden unter Verwendung der oropharyngealen Modelle (pädiatrisches und adultes Modell) bei variierenden Flussraten durchgeführt. Das Inhalationsvolumen betrug 1 L (pädiatrisches Modell) und 4 L (adultes Modell).

In Abbildung 3–28 sind die Depositionsergebnisse für die interaktive Mischung E unter Verwendung des adulten oropharyngealen Modells (4 kPa, 4 L) gezeigt. Im Gegensatz zum pädiatrischen Modell mit einem Inhalationsvolumen von 1 L kann bei 4 L die *in vitro* Lungendosis und der MMAD nach Ph.Eur. ermittelt werden und demzufolge die Güte der Dispergierung beurteilt werden. Die Inhalatoren Easyhaler® und Twisthaler® weisen einen hohen spezifischen Widerstand auf und unterscheiden sich nur wenig in der Flussrate, die einem Druckabfall von 4 kPa entspricht (Easyhaler®: 41 L/min; Twisthaler®: 46 L/min). Durch den Inhalator Novolizer® werden, bedingt durch den niedrigeren Widerstand, die Partikel mit einer Flussrate von 75 L/min geleitet. Aufgetragen ist der abgeschiedene Arzneistoffanteil bezogen auf die abgegebene Dosis für die Inhalatoren Novolizer®, Twisthaler® und Easyhaler® (aufsteigender spezifischer Strömungswiderstand).

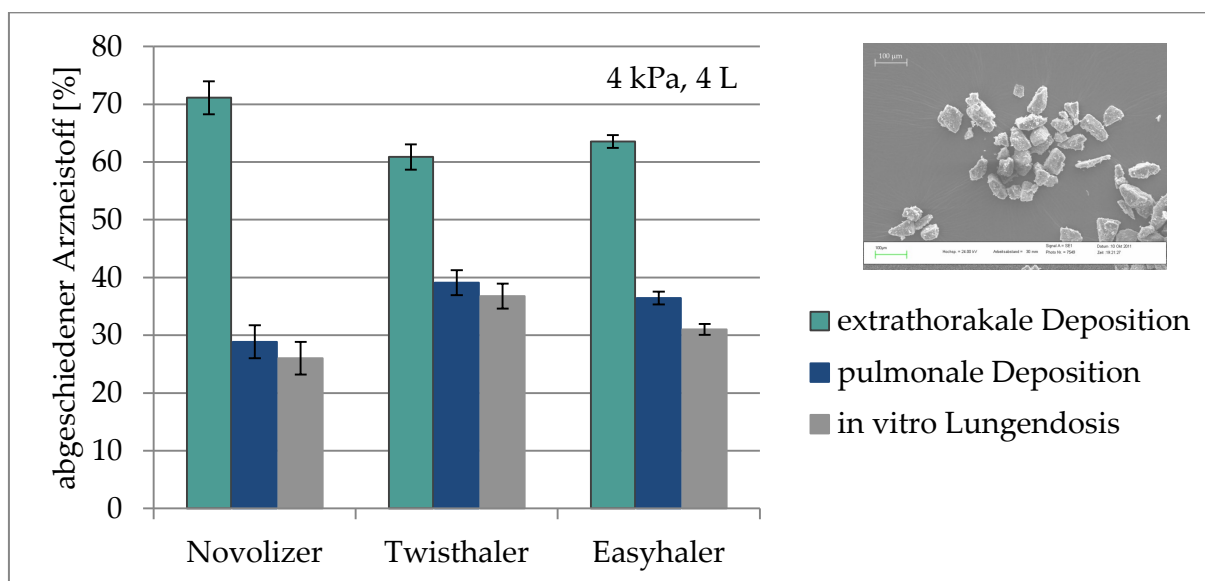


Abbildung 3–28: Depositionsuntersuchungen interaktive Mischung E in den Inhalatoren Novolizer®, Twisthaler® und Easyhaler®, adultes Modell, 4 kPa, 4 L, n = 3, MW $\pm$ s, % bezogen auf die abgegebene Dosis.

Eine Dispergierung der interaktiven Mischung E ist prinzipiell für die drei untersuchten Inhalatoren gegeben. Der Twisthaler® ist auf dem deutschen Arzneimittelmarkt lediglich mit Softpellets als Arzneizubereitung erhältlich. Die Untersuchungen zeigen, dass prinzipiell auch die Applikation von Pulvermischungen möglich ist. Die pulmonale Deposition betrug 39 % der abgegebenen Dosis. Die *in vitro* Lungendosis, die als Teil der pulmonalen Deposition Partikel kleiner 5 µm berücksichtigt, entspricht in etwa der pulmonalen Deposition. Dies lässt auf eine gute Dispergierung der Pulvermischung im Inhalator schließen. Nur ein sehr geringer Anteil der Partikel, die die oberen Atemwege passiert, sind Partikel größer 5 µm. Das Potential für Partikel größer 5 µm ist besonders hoch, bereits in den ersten Verzweigungen der Lunge impaktiert zu werden und die tieferen Lungenabschnitte werden häufig nicht erreicht. Die spiralförmige Luftführung im Inhalator führt zu einer guten Dispergierung infolge von Partikel-Partikel- und Partikel-Inhalator-Wechselwirkungen. Eine vergleichbare Dispergierung in Bezug auf den Anteil der Partikel größer 5 µm, die das adulte Modell passieren, zeigt der Inhalator Novolizer®. Die pulmonale Deposition betrug 29 %, die *in vitro* Lungendosis 27 %. Der mediane aerodynamische Massendurchmesser betrug bei den Inhalatoren Twisthaler® und Novolizer® 2,2 µm. Die Dispergierung der Partikel erfolgt im Novolizer® vor allem in der Zyklonenkammer mit verschiedenen Barrieren, wodurch eine hohe Rate von Partikel-Inhalator-Kollisionen auftreten. Die interaktive Mischung E wurde für den Inhalator Easyhaler® entwickelt und führt unter den Versuchsbedingungen zu einer pulmonalen Deposition von 37 %. Die *in vitro* Lungendosis betrug 31 %. Im Vergleich zum Twisthaler® und Novolizer® passiert ein größerer Anteil an Partikeln größer 5 µm das Modell, dementsprechend ist der MMAD höher und betrug 2,6 µm. Die Dosierung im Inhalator Easyhaler® erfolgt direkt in den Austrittskanal des Mundstücks. Der Austrittskanal ist geradlinig geformt ohne weitere Barrieren für die Partikel des Aerosols. Durch Verwirbelungen im Inhalator, bedingt durch die Luftführung durch den Inhalator, kann es zu Wechselwirkungen zwischen Inhalatorwand und Partikeln kommen. Der Hauptmechanismus für die Ablösung der Arzneistoffpartikel von der Oberfläche des Trägers bzw. für den Zerfall der Primärpartikel wird in der aerodynamischen (strömungsbedingten) Partikelablösung gesehen (siehe Kapitel 2.1.2.3). Von der sehr glatten Oberfläche der Trägerpartikel können die Arzneistoffpartikel gut durch den Volumenstrom abgetragen werden. Für die interaktive Mischung E zeigt sich keine Abhängigkeit der pulmonalen Deposition von der angelegten Flussrate, was bei dem Inhalator Novolizer® und Twisthaler® mit der handelsüblichen Arzneizubereitung nicht gegeben war.

Der pädiatrische Versuchsaufbau (idealisiertes pädiatrisches Modell, 1 L) zeigte vergleichbare Relationen zwischen der Performance der einzelnen Inhalatoren. Bei einem Druckabfall von 4 kPa und einem Inhalationsvolumen von 1 L betrug die pulmonale Deposition etwa 22 % (Novolizer®), 34 % (Twisthaler®) und 32 % (Easyhaler®).

Sowohl bei Verwendung des adulten als auch beim pädiatrischen Modell zeigte sich, dass bei Untersuchung der Performance der Inhalatoren bei definiertem Druckabfall (4 kPa) die

pulmonale Deposition bei den Inhalatoren mit höherem spezifischem Strömungswiderstand gesteigert ist. Die generierte PD unter Verwendung des Inhalators Novolizer® ist im Vergleich - beim pädiatrischen Modell, 1 L - um 10 % niedriger als beim Easyhaler®.

Betrachtet man die Performance der Inhalatoren Novolizer® und Easyhaler® bei annähernd gleicher Flussrate ergeben sich die in Tabelle 3–3 gezeigten pulmonalen Depositionen und *in vitro* Lungendosen.

Tabelle 3–3: Performance der Inhalatoren bei vergleichbarer Flussrate.

	pädiatrisches Modell, 1 L		adultes Modell, 4 L	
	Novolizer® 45 L/min	Easyhaler® 41 L/min	Novolizer® 60 L/min	Easyhaler® 60 L/min
Pulmonale Deposition [%]	22 ± 1 %	32 ± 1 %	33 ± 1 %	36 ± 0,4 %
<i>In vitro</i> Lungendosis [%]	-	-	30 ± 1 %	32 ± 0,4 %

Unter Verwendung des adulten Modells wurde die Performance der Inhalatoren Novolizer® und Easyhaler® bei einer konstanten Flussrate von 60 L/min untersucht. Dies entsprach einem Druckabfall von etwa 3 kPa (Novolizer®) und 9 kPa (Easyhaler®). Die deutlichen Unterschiede in der PD und die IVLD, die bei Ausbringung bei gleichem Druckabfall auftraten, zeigen sich bei gleicher Flussrate nicht. Bei gleicher Beschleunigung der Partikel im Inhalator dispergieren die Inhalatoren vergleichbar gut, unabhängig vom spezifischen Strömungswiderstand.

Je nach Wahl der Versuchsbedingungen zum Vergleich der Performance von Inhalatoren unterschiedlichen Strömungswiderstandes kommt es somit zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen. Eine Übertragung der Ergebnisse bei gleicher Flussrate auf *in vivo* Bedingungen muss kritisch beurteilt werden. Ein Patient der mit maximaler Anstrengung durch einen Inhalator mit niedrigem Strömungswiderstand eine Flussrate von 60 L/min erreicht wird durch einen Inhalator mit höherem Strömungswiderstand eine Flussrate von 60 L/min nur schwer erreichen können. Bei Verwendung des pädiatrischen Modells mit reduziertem Inhalationsvolumen war ein Unterschied in der pulmonalen Deposition nach Ausbringung aus den Inhalatoren beobachtet worden. Der Inhalator Novolizer® (45 L/min = 1,5 kPa) erzeugte eine geringere PD als der Easyhaler® (41 L/min = 4 kPa). Bei einem Inhalationsvolumen von 1 L zeigen sich, sowohl bei gleichem Druckabfall als auch bei einer vergleichbaren Flussrate Unterschiede in der pulmonalen Deposition.

Die interaktive Mischung N zeigt eine breitere Verteilung der Partikelgrößen der Pulvermischung. Die Form der Partikel ist im Vergleich zu den Partikeln der interaktiven Pulvermischung E komplexer gestaltet. Die Ergebnisse der Depositionsuntersuchungen der interaktiven Mischung N in den Inhalatoren Novolizer®, Twisthaler® und Easyhaler® bei 4 kPa und 4 L Inhalationsvolumen (adultes Modell) sind in Abbildung 3–29 dargestellt.

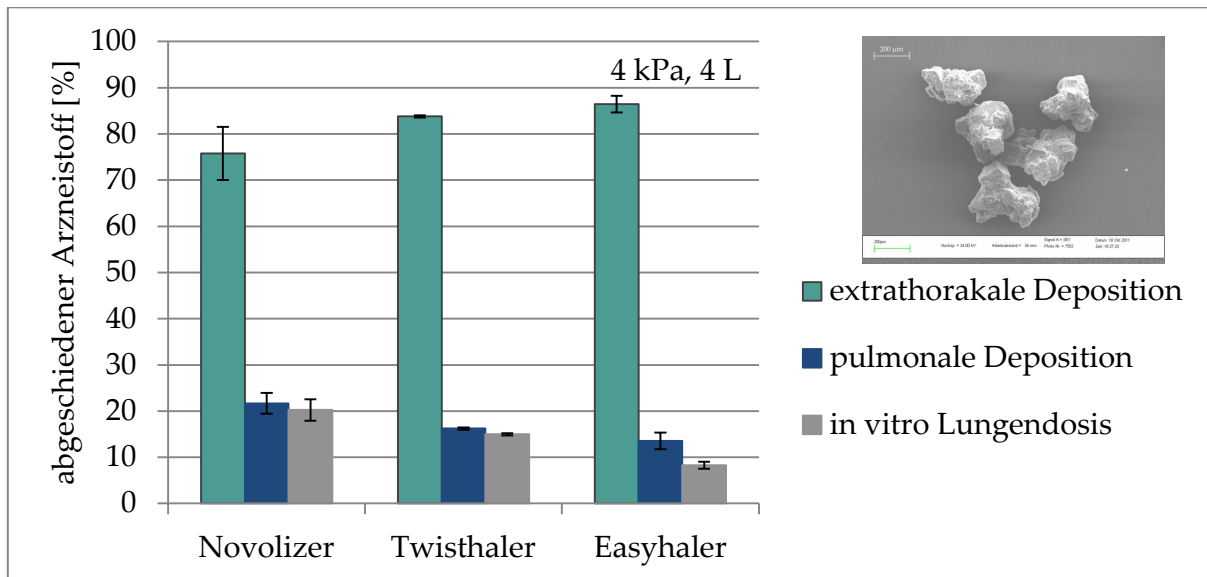


Abbildung 3–29: Depositionsuntersuchungen der interaktiven Mischung N in den Inhalatoren Novolizer®, Twisthaler®, Easyhaler®, adultes Modell, 4 kPa, 4 L, n = 3, MW $\pm$ s, % bezogen auf die abgegebene Dosis.

Wie bereits für die interaktive Mischung E beschrieben, eignen sich die drei Inhalatoren für die Anwendung von Pulvern zur Inhalation. Des Weiteren generieren die Inhalatoren Twisthaler® und Novolizer® nahezu ausschließlich Partikel kleiner 5 μm , die das Modell passieren. Die pulmonalen Depositionen betrugen 16 % (Twisthaler®), 22 % (Novolizer®) und 14 % (Easyhaler®) der abgegebenen Dosis. Die MMAD der pulmonalen Deposition lag bei 2,4 μm (Twisthaler®), 2 μm (Novolizer®) und 3,6 μm (Easyhaler®). Der Inhalator Novolizer® zeigte im Vergleich die beste Dispergierung der interaktiven Mischung mit der höchsten PD und IVLD sowie der niedrigsten MMAD. Während der Inhalator Novolizer® mit der interaktiven Mischung E (Abbildung 3–28) im Vergleich zu den anderen Inhalatoren die niedrigste pulmonale Deposition generierte, ist es bei der interaktiven Mischung N, die zusammen mit dem Novolizer® auf dem Markt erhältlich ist, genau umgekehrt. Die breitere Partikelverteilung sowie die Partikelform führen zu einer höheren pulmonalen Deposition. Der Inhalator Easyhaler® scheint weniger für die Arzneizubereitung geeignet zu sein (MMAD 3,6 μm). Die Partikel der interaktiven Mischung N weisen eine komplexe Form auf. In den sich ergebenden Verwinkelungen können Arzneistoffpartikel anhaften, die bei der Inhalation durch den Easyhaler® nicht durch den Inhalationsstrom erreicht werden. Die Ablösung der Arzneistoffpartikel ist erschwert und die pulmonale Deposition erniedrigt. Im Inhalator Novolizer® führen die größeren Partikel, bei Zusammenstößen der Partikel selbst oder mit der Inhalatorwand, zu größerer Kraftübertragung, sodass auch Partikel, die in den Verwinkelungen der Trägerpartikel anhaften, losgelöst werden und in die tieferen Bereiche der Atemwege geleitet werden können. Der Twisthaler® zeigt im Vergleich zur interaktiven Mischung E eine schlechtere Dispergierung (MMAD 2,4 μm). Die größeren Partikel und die größere Verteilung scheint weniger geeignet zu sein für die Anwendung im Twisthaler®. Eine Erhöhung bzw. eine Erniedrigung der Flussrate hatte bei den Inhalatoren Easyhaler® (41 und 60 L/min) und Twisthaler® (30 und 46 L/min) keinen Einfluss auf die pulmonale

Deposition. Die Depositionsuntersuchungen bei konstantem Druckabfall haben eine Abnahme der pulmonalen Deposition mit steigendem spezifischem Strömungswiderstand gezeigt. Die Depositionsuntersuchungen unter Verwendung des pädiatrischen Modells und einem Inhalationsvolumen von 1 L haben abweichende Ergebnisse gezeigt. Die pulmonale Deposition betrug 13 % (Novolizer®), 17 % (Twisthaler®) und 10 % (Easyhaler®). Die PD bei Inhalation durch den Novolizer® ist nicht höher als die PD der zwei weiteren Inhalatoren. Die vom Inhalationsvolumen abhängige Performance des Novolizer® (Kapitel 3.2.2.4) wirkt sich somit beim pädiatrischen Modell aus.

Der Vergleich der Depositionsdaten der einzelnen Inhalatoren mit den beiden interaktiven Mischungen E und N zeigt für jeden einzelnen Inhalator eine verbesserte Performance, in Hinblick einer höheren PD und IVLD, mit der interaktiven Mischung E. Eine detaillierte Aussage bezüglich des Einflusses der Partikelgröße, Partikelform, Oberflächenbeschaffenheit kann mit den beiden Arzneizubereitungen nicht getroffen werden. Alle drei Faktoren können unter anderem Einfluss auf die Performance haben und bedürfen weiterer Untersuchungen. Allgemein zeigte sich, dass durch Änderung der Arzneizubereitung die Performance des Inhalators Novolizer® gesteigert werden kann und höhere pulmonale Depositionen in den Modelluntersuchungen erzielbar wären. Dieses Ergebnis wäre in geeigneten klinischen Untersuchungen zu prüfen. Der Twisthaler® zeigte sich für die Dispergierung von Pulvermischungen als geeignet. Das Design des Inhalators müsste angepasst werden, um höhere Einzeldosen abgeben zu können. Mit der interaktiven Mischung E wurden pro Aktivierung nur etwa 3 - 5 mg dosiert.

3.3.3. Partikelgröße des Träger-Hilfsstoffs

Die erzeugte Lungendosis ist von einer Vielzahl von Pulvereigenschaften beeinflussbar, unter anderem der Partikelgröße des Träger-Hilfsstoffs in interaktiven Mischungen. Kleinere Hilfsstoff-Partikel führen dabei zu einer höheren Lungendosis der anhaftenden Arzneistoffpartikel als große Hilfsstoff-Partikel (Dickhoff et al., 2003, Islam et al., 2004, Ooi et al., 2011). Diese Beobachtung aus der Literatur konnte durch die Untersuchungen in Kapitel 3.3.2 bestätigt werden. Neben der Partikelgröße bedingen die Oberflächenbeschaffenheit, die Form und die Oberflächenenergie der Partikel die Lungendosis. Bedingt durch eine unterschiedliche Oberflächenbeschaffenheit kann sich das Verhältnis umkehren, sodass kleinere Partikelfraktionen auch zu kleineren Lungendosen führen können (Donovan und Smyth, 2010). Der Einfluss des Inhalators und seines Dispergiermechanismus sowie die darin auftretenden Strömungsverläufe sollten ebenso berücksichtigt werden, wie für die Inhalatoren Aerolizer® und Handihaler® gezeigt werden konnte (Donovan et al., 2012). So können in den Inhalatoren die unterschiedlichen Mechanismen zur Ablösung des Arzneistoffes von der Oberfläche des Hilfsstoffes unterschiedlich gewichtet sein. Die aerodynamische (strömungsbasierte) Ablösung der Partikel stellt eine direkte Interaktion zwischen der Flussrate und den Arzneistoffpartikeln

an der Oberfläche der Hilfsstoffpartikel dar, wobei bei der mechanischen (impaktionsbasierten) Ablösung die Partikel-Inhalator-Kollisionen die Erzeugung der Lungendosis bewirken (Donovan und Smyth, 2010).

Um den Einfluss der Partikelgröße eingehend zu untersuchen, wurden Arzneizubereitungen aus Salbutamolsulfat und α -Laktose-Monohydrat selbst hergestellt. Dabei lag der Träger der interaktiven Mischung (Respitose zur Inhalation) in zwei unterschiedlichen Partikelgrößen vor. Die Partikelgrößenverteilung wurde mittels Laserdiffraktometrie bestimmt (Methode 6.2.5.4). Im rasterelektronischen Bild war die glatte Oberfläche der Partikel sichtbar (Methode 6.2.5.3). Die Mischungen wurden nach Methode 6.2.4.3 hergestellt. Die interaktive Mischung 1 enthielt α -Laktose-Monohydrat mit einem x50 von 34 μm und einem x90 von 106 μm . Die interaktive Mischung 2 enthielt im Vergleich kleinere Partikel mit einem x50 von 19 μm und einem x90 von 50 μm . Die Untersuchungen wurden mit dem SIP mit Vorabscheider sowie den oropharyngealen Modellen als Probeneinlass bei konstanten Inhalationsparametern (2 und 4 kPa, 4 L) untersucht. In der Abbildung 3–30 ist die *in vitro* Lungendosis unter Verwendung des Inhalators Easyhaler® und Novolizer® dargestellt (4 kPa, 4 L).

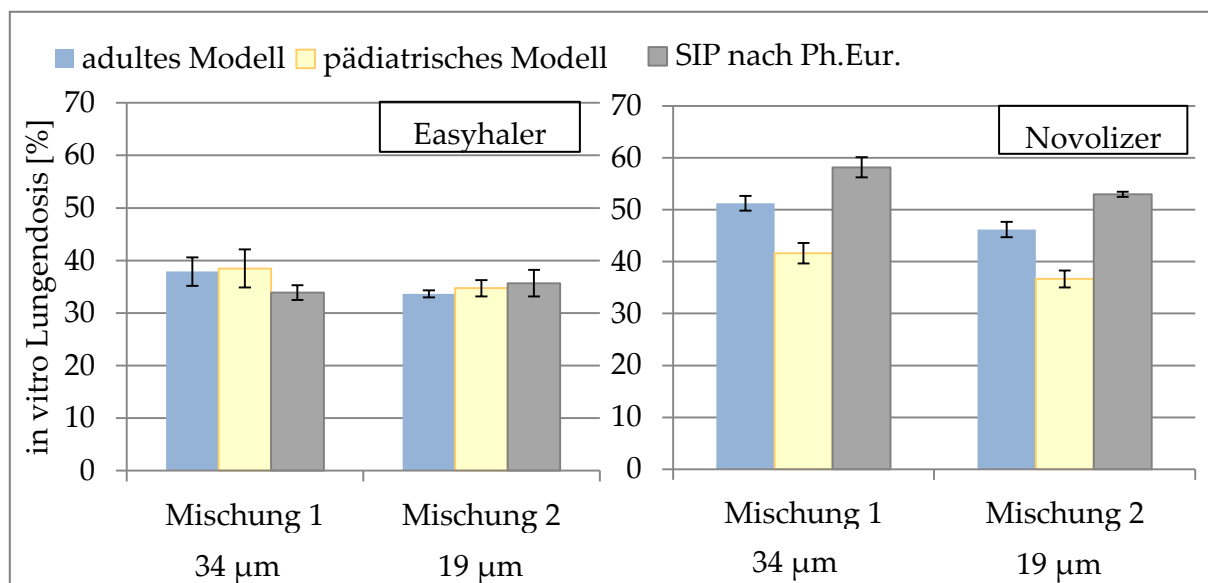


Abbildung 3–30: Depositionsuntersuchungen: *In vitro* Lungendosis, interaktive Mischung 1 (x50 = 34 μm) und interaktive Mischung 2 (x50 = 19 μm), Easyhaler® und Novolizer®, SIP nach Ph.Eur., adultes und pädiatrisches Modell, 4 kPa, 4 L, n = 3, MW $\pm$ SD, % bezogen auf die abgegebene Dosis.

Unter Verwendung des SIP nach Ph.Eur. zeigt sich beim Inhalator Easyhaler® kein Unterschied zwischen der Güte der Dispergierung der beiden Arzneizubereitungen. Beim Inhalator Novolizer® führte die interaktive Mischung 2 zu einer niedrigeren *in vitro* Lungendosis. Die oropharyngealen Modelle, pädiatrisches und adultes Modell, zeigten nur eine geringe Abnahme der *in vitro* Lungendosis bei Verwendung der interaktiven Mischung 2, sowohl beim Easyhaler® als auch beim Novolizer®.

Der Inhalator Easyhaler® setzt die Pulvermenge über einen geraden Auslass frei. Die Pulverpartikel passieren keine Barrieren im Mundstück, sodass angenommen wird, dass

nur eine geringe Anzahl von Kollisionen zwischen den Partikeln und der Inhalatorwand auftreten. Die Ablösung der Arzneistoffpartikel von der Oberfläche des Trägers ist vor allem durch die Flussrate und die Umströmung der Partikel mit Luft bedingt. Eine Erniedrigung der Flussrate führte zu einer verschlechterten Ablösung der Arzneistoffpartikel und somit zu einer Abnahme der *in vitro* Lungendosis. Dies zeigte sich v.a. beim pädiatrischen Modell, Bsp. interaktive Mischung 1 bei 4 kPa $38,5 \pm 3,6 \%$ und bei 2 kPa IVLD $29,1 \pm 1 \%$. Bei Verwendung des adulten Modells war der Effekt weniger stark ausgeprägt. Beide Arzneizubereitungen führen zu einer vergleichbaren *in vitro* Lungendosis, sodass kein Effekt der Partikelgrößenverteilung messbar war. Die Dosierung im Easyhaler® erfolgt volumendosiert. Bei gleichem dosierten Volumen im Inhalator enthält die interaktive Mischung 1 ($x_{50} = 34 \mu\text{m}$) bedingt durch die Partikelgröße eine geringe Anzahl von Partikeln als die interaktive Mischung 2 ($x_{50} = 19 \mu\text{m}$), jedoch eine höhere Arzneistoffbeladung pro Partikel (gleiches Verhältnis Arzneistoff zu Hilfsstoff in den Mischungen) was zu gleicher *in vitro* Lungendosis führen kann. Die Performance des Inhalators Easyhaler® scheint unabhängig von der Partikelgrößenverteilung des Trägerhilfsstoffs zu sein.

Bevor die Pulverpartikel das Mundstück des Inhalators Novolizer® verlassen, passieren sie die Zyklonenkammer, in der es im Vergleich zum Easyhaler® zu einer Vielzahl von Kollisionen zwischen den Pulverpartikeln und der Inhalatorwand kommt. Neben der Ablösung der Arzneistoffpartikel von der Oberfläche des Hilfsstoffs durch die Luftströmung kommt es zur Freisetzung von Arzneistoffpartikeln bedingt durch die Trägheitskräfte der Partikel bei Aufprall. Im Vergleich zum Easyhaler® führt der Novolizer® zu einer höheren *in vitro* Lungendosis bedingt durch einen zusätzlichen Dispergiermechanismus. Eine Reduzierung der Flussrate auf 50 L/min (2 kPa) hatte keinen Effekt auf die Güte der Arzneistofffreisetzung. Die *in vitro* Lungendosis blieb unverändert Bsp. unter Verwendung des pädiatrischen Modells und der interaktiven Mischung 1 eine IVLD von 41,9% (2 kPa) im Vergleich zu 41,6% (4 kPa). Die interaktive Mischung 1 ($x_{50} = 34 \mu\text{m}$) führt zu einer leicht höheren *in vitro* Lungendosis, da bei größeren Partikeln größere Kräfte beim Aufprall entstehen und somit Arzneistoffpartikel besser von der Hilfsstoffoberfläche abgelöst werden. Bereits de Boer et al. (2006b) beschrieben für den Novolizer® eine bessere Performance mit großen Trägerpartikeln mit einer breiten Partikelgrößenverteilung.

3.3.4. Effektivität der Dispergiermechanismen für Softpellets

Als Softpellets werden sphärische Agglomerate bezeichnet, die einerseits stabil genug für die Abfüllung, den Transport und den Umgang durch den Patienten sind und andererseits bei der Inhalation schnell zerfallen (Yang et al., 2001). Zumeist bestehen sie aus mikronisierter Laktose und dem Arzneistoff. Auf dem deutschen Markt sind zwei Inhalatoren mit Softpellets als Arzneizubereitung verfügbar; der Turbohaler® und der Twisthaler®. Beide Inhalatoren basieren auf einem vergleichbaren Dispergiermechanismus. Die Arzneizubereitung folgt einem spiralförmigen Luftweg im Inhalator bis hin zum

Verlassen des Mundstücks. Die turbulente Strömung und Wechselwirkung zwischen den Partikeln sowie zwischen den Partikeln und der Inhalatorwand führen zur Dispergierung der Softpellets in kleinere Partikel. Die im Arzneimittel ASMANEX®Twisthaler® 200 µg zur Inhalation enthaltenen Softpellets wurden in Hinblick auf ihr Depositionsverhalten unter Verwendung von Inhalatoren mit abweichendem Dispergiermechanismus, Novolizer® und Easyhaler®, nach der im Kapitel 6.2.2.3.1 beschriebenen Methode (konstante Inhalationsparameter, NGI) untersucht. Da die Inhalatoren unterschiedliche spezifische Strömungswiderstände aufweisen wurde ein einheitlicher Druckabfall in den Inhalatoren gewählt, um die Inhalatoren miteinander vergleichend betrachten zu können. Die extrathorakale und pulmonale Deposition sowie die *in vitro* Lungendosis von Softpellets nach Passage der drei Inhalatoren sind in Abbildung 3–31 dargestellt. Zunächst wurde das adulte Modell bei einem Volumenstrom, der einem Druckabfall von 4 kPa im Inhalator entsprach, und einem Inhalationsvolumen von 4 L untersucht.

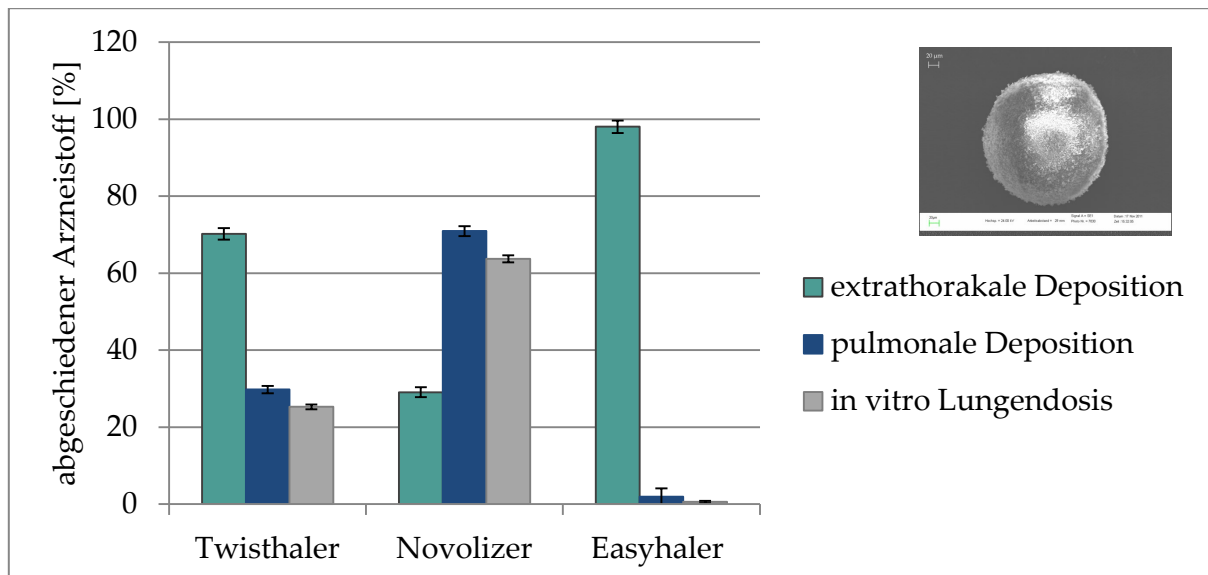


Abbildung 3–31: Depositionsuntersuchungen mit Softpellets (ASMANEX®) in den Inhalatoren Twisthaler®, Novolizer® und Easyhaler®; adultes Modell, 4 kPa, 4 L, n = 3, MW ± s, % bezogen auf die abgegebene Dosis.

Der Ort der Deposition, extrathorakale und pulmonale Deposition, ist bei den untersuchten Inhalatoren signifikant unterschiedlich ($\alpha = 0,05$). Nach Passage des Twisthaler® werden unter den Versuchsbedingungen (adultes Modell, 4 kPa, 4 L) etwa 70 % der abgegebenen Dosis in dem oropharyngealen Modell abgeschieden und etwa 30 % passieren das Modell. Bei Verwendung des Novolizer® als Inhalator passieren 71 % das adulte Modell und beim Easyhaler® sind es lediglich 2 % der abgegebenen Dosis. Der Twisthaler® ist ein Inhalator, der in handelsüblichen Arzneimitteln zur Freisetzung und Dispergierung von Softpellets verwendet wird. Im Vergleich zum Twisthaler® (spiralförmige Führung, kleine Dosierlöcher) weist der Easyhaler® einen geradlinig gerichteten Inhalationskanal aus dem Inhalator auf und ein größeres Volumen wird pro Inhalation dosiert. Die Strömungsverläufe im Inhalator, die möglichen Kollisionen (inter-Partikel-Kollisionen; Partikel-Inhalator-Kollisionen) sowie der durch den Patienten aufgebrauchte Volumenstrom

und die Inhalationszeit sind nicht ausreichend, um eine gute Dispergierung der Softpellets zu erzielen. Für die Arzneistofffreisetzung aus interaktiven Mischungen ist der Easyhaler® gut geeignet, aber für Softpellets ist er im Vergleich zu anderen Inhalatoren nicht einsetzbar.

Der Novolizer® ist infolge seines zyklonenbasierten Dispergiermechanismus und der diversen Barrieren vor dem Partikelaustritt aus dem Mundstück sehr gut für die Dispergierung der Softpellets geeignet. Die turbulenten Strömungsverläufe sowie die hohe Anzahl an Kollisionen zwischen den Partikeln und dem Inhalator führen zu einer pulmonalen Deposition von 71 % der abgegebenen Dosis. Die Verwendung des pädiatrischen Modells führte im Vergleich zum adulten Modell zu einer niedrigeren pulmonalen Deposition von 56 % (4 L). Bei beiden Modellen sind etwa 7 % der abgeschiedenen Partikel größer als 5 µm, aber dennoch das Modell passieren. Eine Reduzierung des Inhalationsvolumens auf 1 L bei Verwendung des Novolizer® hat nur einen geringen Einfluss auf das Depositionsverhalten. Die pulmonale Deposition sinkt auf 54 % (pädiatrisches Modell, 4 kPa).

Der Novolizer® führt im Vergleich zum Twisthaler® und Easyhaler® zu einer höheren pulmonalen Deposition bei Verwendung von Softpellets. Durch eine Optimierung der Inhalatorauswahl bieten sich einige Vorteile. Die Herstellungskosten könnten durch niedrigere Arzneistoffkonzentrationen gesenkt werden und das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten durch weniger Nebenwirkungen erhöht.

3.3.5. Zusammenfassung: Arzneizubereitung

In den Untersuchungen der Inhalatoren hat sich gezeigt, dass die Entwicklungen von Inhalator und Arzneizubereitung immer einhergehen müssen und nicht voneinander separiert stattfinden sollten. Beispielsweise ist die Verwendung von Softpellets in Inhalatoren wie dem Easyhaler® nicht geeignet, da nur vernachlässigbar geringe Dosen pulmonal verfügbar sind. Der Einsatz interaktiver Pulvermischungen zeigt hingegen eine gute pulmonale Deposition in Abhängigkeit von ihren Eigenschaften (Partikegrößenverteilung, Partikelform des Träger-Hilfsstoffs). Partikel mit einer glatten Oberfläche sind dabei eher für Inhalatoren geeignet, bei denen der Inhalationsstrom die Partikel optimal umspült und die Arzneistoffpartikel abgelöst werden. Partikel mit einer komplexen Form sollten eher in Inhalatoren eingesetzt werden bei denen eine hohe Anzahl an Kollisionen im Inhalationskanal auftreten. Für die Inhalatoren Easyhaler® und Novolizer® hat sich eine leicht erhöhte IVLD bei Arzneizubereitungen mit breiterer Partikelgrößenverteilung gezeigt. Bei der Entwicklung von pädiatrischen Produkten sollten die speziellen physiologischen und psychologischen Gegebenheiten von Kindern berücksichtigt werden, um eine optimale Therapie zu erzielen. Der spezifische Widerstand sollte weder zu niedrig noch zu hoch sein. Bauteile, die das Kind zur Inhalation motivieren, sind von Vorteil bei der Inhalation. Die Eigenschaften der Arzneizubereitung, insbesondere die Arzneistoff-Partikelgröße und die agglomerierten Produkte sollten auf den Inhalator angepasst sein.

In den Untersuchungen zum Twisthaler® (Kapitel 3.2.4.5) hat sich gezeigt, dass das Depositionsverhalten bei sehr geringen Spitzenflüssen in Kombination mit niedrigeren Inhalationsvolumina nicht optimal ist. Die Anwendung durch Kinder, die keine ausreichenden Spitzenflüsse und Volumina erzielen, ist auf Basis der generierten Daten nicht empfehlenswert. Der Hauptanteil der freigesetzten Dosis würde im Mund-Rachen-Bereich abgeschieden werden und lokale Nebenwirkungen wie Candidosen (Arzneistoff: Mometasonfuroat) könnten hervorgerufen werden. Der Novolizer® stellt eine gute Alternative für Kinder dar. Der Inhalator hat einen geringeren internen Widerstand als der Twisthaler®, was zu höheren Spitzenflüssen bei der Inhalation führt, und durch die verschiedenen Feedback-Mechanismen ist das Kind motiviert stark und langanhaltend zu inhalieren. Dies wirkt sich positiv auf das Depositionsverhalten aus.

Bisher werden Softpellets zur Inhalation nur sehr wenig in der Therapie eingesetzt. Der Vorteil der guten Dispergierung durch geeignete Inhalatoren kann einen hohen Nutzen in der Therapie bringen. Durch höhere erzielte pulmonale Depositionen können einerseits Arzneistoff eingespart werden und andererseits für die lokale Therapie hohe Konzentrationen in der Lunge erreicht werden.

3.4. Prädiktabilität des pädiatrischen Modells

Die in den vorhergehenden Kapiteln gezogenen Erkenntnisse wurde genutzt, um mit einem weiteren auf dem deutschen Markt erhältlichen Arzneimittel, Pulmicort® Turbohaler® (AstraZeneca), den Versuchsaufbau für die pädiatrischen Messungen bezüglich seiner Prädiktabilität zu prüfen, in dem bereits publizierte *in vivo* Depositionsstudien im Labor (*in vitro*) nachgestellt wurden.

Aus den Untersuchungen von Bickmann (2010) ging hervor, dass eine gute *in vitro/ in vivo* Korrelation für die Anwendung von Druckgas-Dosierinhalatoren erzielt werden kann, wenn realistische altersbezogene pädiatrische Modelle in Kombination mit der elektronische Lunge genutzt werden. Die Verwendung von simulierten Atemprofilen bei der Untersuchung von passiven Pulverinhalatoren hat gezeigt, dass die pulmonale Deposition unabhängig von der Detailschärfe des pädiatrischen Modells ist. Das realistische Modell, welches eine exaktere Abbildung der oberen Atemwegsgeometrie darstellt, ist dem idealisierten Modell nicht überlegen. Für die Untersuchung wurde somit das in seiner Handhabung einfachere idealisierte Modell genutzt.

Des Weiteren hat sich gezeigt, dass bei Verwendung einer konstanten Flussrate, die der mittleren Flussrate des Inhalationsprofils entsprach, eine vergleichbare pulmonale Deposition erhalten wird. Demzufolge wurden die Untersuchungen bei konstanten Flussraten durchgeführt. Auf die Verwendung von Inhalationsprofilen mittels einer elektronischen Lunge wurde verzichtet.

Nur sehr wenige publizierte Studien sind verfügbar, in denen die Lungendeposition bei Kindern (4 - 5 Jahren) nach Inhalation durch Pulverinhalatoren bestimmt wurde. In den meisten Studien wurden zudem eigens für die Studie hergestellte Pulvermischungen für die *in vivo* Studien genutzt. Vor allem Pulvermischungen sind retrospektiv, bezüglich ihrer Zusammensetzung (Bsp. Anteil von Feinanteil) und Eigenschaften (Bsp. Partikelgrößenverteilung der einzelnen Bestandteile, Partikelform, etc.) schwer zu beurteilen. Da die Arzneizubereitung, einen Einfluss auf das Depositionsverhalten (extrathorakale und pulmonale Deposition) nehmen kann, können diese Studien nur unter Berücksichtigung dieser Faktoren vergleichend herangezogen werden. Eine szintigraphische Studie aus dem Jahr 1997 wurde als Grundlage für die Korrelationsversuche genutzt (Devadason et al., 1997). In der Studie wurde die Deposition nach Inhalation durch einen Budesonid-haltigen Turbohaler® bei Kindern im Alter von 4 – 16 Jahren ermittelt. In der Altersstufe, die das verwendete idealisierte Modell repräsentiert (4 bis 5 Jahre), wurden drei Kinder in die Studie mit einbezogen. In der abschließenden Auswertung der Daten wurden nur zwei der drei Kinder berücksichtigt. Ein 5-jähriges Kind wurde ausgeschlossen, da die szintigraphischen Untersuchungen nicht bis zum Ende durchgeführt werden konnten. Die Datenpunkte des Kindes (Lungendeposition und PIF) werden allerdings in den Grafiken gezeigt und können manuell retrospektiv ermittelt und beurteilt werden. In der tabellarischen Auswertung des Autors treten die Daten allerdings nicht auf. In der Tabelle

3–4 sind die verfügbaren Studiendaten der Altersgruppe zwischen 4 und 5 Jahren zusammengefasst. Daten des von Devadason et al. (1997) ausgeschlossenen Probanden sowie die graphisch ermittelten Daten sind in der Tabelle grau hinterlegt.

Tabelle 3–4: Studiendaten entnommen von Devadason et al. (1997).

Alter [Jahre]	PIF [L/min]	Lungendosis [%]	Oropharyngeale Deposition [%]	Deposition im Magen [%]
4	25	~ 12	13,4 ± 1,7	48,6 ± 4,0
5	17	~ 15		
5	~31	~ 25		38,0 ± 25,8

Die Depositionsdaten (Lunge, Oropharynx und Magen) nach Devadason et al. (1997) sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben (n = 2). Bei Addition der Deposition im Oropharynx und Magen fällt unter Berücksichtigung der Standardabweichung auf, dass die Deposition bereits Werte über 100 % annehmen können. Das spiegelt die allgemeine Problematik von bildgebenden Methoden zur Bestimmung der Deposition in den Atemwegen wieder. Durch Überlagerung einzelner Depositionsorte wie Bereiche des Magens und der Lunge sowie der Luft- und Speiseröhre sind diese Messungen fehlerbehaftet (Delvadia et al., 2012).

Die Studie wurde im Labor (*in vitro*) unter Verwendung des idealisierten pädiatrischen Modells, einem inspiratorischen Fluss von 21 L/min (Mittelwert der PIFs in der Studie) und zwei verschiedenen Inhalationsvolumina (1 L und 320 mL) durchgeführt. Die gewählten Volumina entsprechen dem Inhalationsvolumen, welches zuvor bei durchgeführten artifiziellen Bedingungen gewählt wurde (1 L) und dem Volumen des Inhalationsprofils des 4-jährigen Kindes durch den Twisthaler® (320 mL). Der Twisthaler® weist ein sehr ähnliches Design wie der Turbohaler® auf, sodass ein ähnliches Volumen angenommen werden kann. In der publizierten Studie selbst waren keine Inhalationsvolumina angegeben. Der spezifischen Strömungswiderstand des Turbohaler® betrug $0,0365 \text{ (kPa)}^{0,5} \text{ min/L}$ (Methode 6.2.2.6) und liegt zwischen dem des Novolizer® und Twisthaler®. Der Vergleich der *in vitro* Depositionsdaten mit den publizierten *in vivo* Daten sind in Abbildung 3–32 gezeigt.

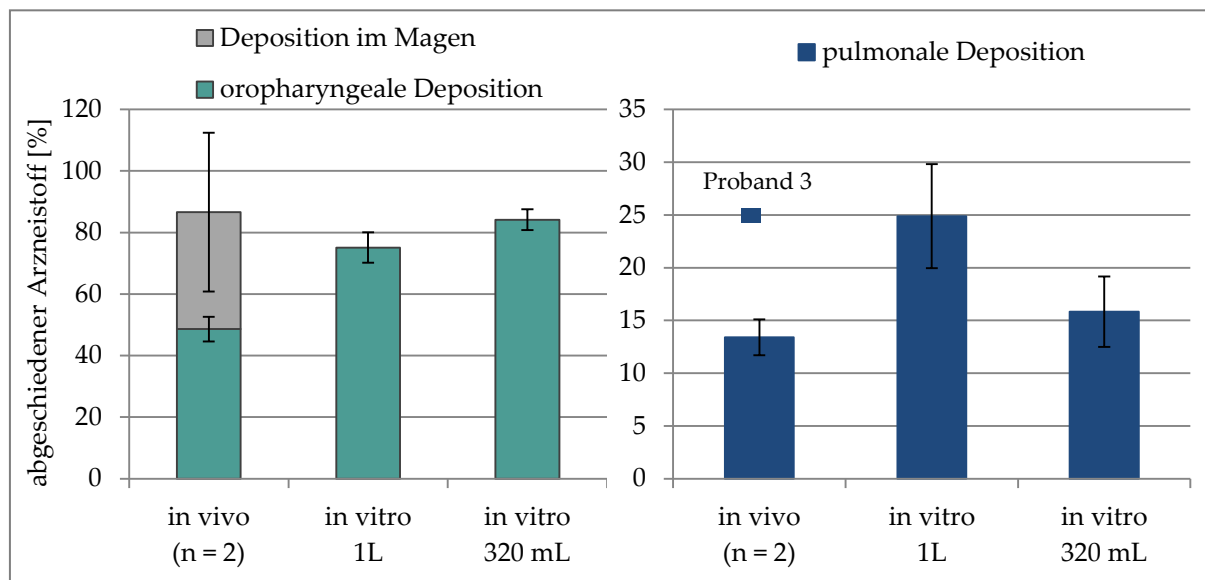


Abbildung 3-32: Vergleich *in vivo* (Devadason et al., 1997) und *in vitro* (pädiatrisches Modell, 21 L/min, 320 mL und 1 L, n = 3), MW $\pm$ s, % bezogen auf die abgegebene Dosis.

Unter *in vivo* Bedingungen ist die Speiseröhre während der Inhalation verschlossen. Abgeschiedene Partikel in den oberen Atemwegen können mit dem Speichel teilweise verschluckt werden, sodass sich markierte Partikel im Magen anreichern. Im *in vitro*-Experiment werden im Modell bereits abgeschiedene Partikel jedoch nicht weitertransportiert. Demzufolge entspricht die extrathorakale *in vitro* Deposition der *in vivo* Deposition im Oropharynx und Magen. Die Untersuchungen zeigten eine Übereinstimmung der extrathorakalen *in vitro* Deposition mit der *in vivo* Deposition im Oropharynx und Magen. In den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich, dass die pulmonale Deposition von dem Inhalationsvolumen abhängig ist. Bei Reduzierung des Inhalationsvolumens sinkt die pulmonale Deposition. Die *in vitro* bestimmten pulmonalen Depositionen stimmen gut mit den *in vivo* Daten überein. Die pulmonale Deposition bei einem Inhalationsvolumen von 320 mL von etwa $15,8 \pm 3,4$ % entspricht dem Mittelwert der Lungendeposition aus der *in vivo* Studie ($13,4 \pm 1,7$ %, n = 2). Betrachtet man die Lungendeposition des nicht aufgeführten dritten Probanden (etwa 25 %) konnte eine Übereinstimmung bei dem gewählten höherem Inhalationsvolumen erzielt werden ($24,9 \pm 4,9$ %). In der zitierten Studie zeigte sich deutlich die hohe *in vivo* Variabilität der erreichten PIFs und der Lungendosis bei den drei Probanden (Devadason et al., 1997).

Die Untersuchungen am Pulverinhalator Turbohaler® haben gezeigt, dass unter Verwendung des idealisierten pädiatrischen Modells eine Vorhersage der *in vivo* Depositionsdaten von Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren möglich ist. Die artifiziellen Bedingungen (konstante Flussrate, Inhalationsvolumen) sollten an ein zuvor aufgenommenes Atemprofil (Kind 4 - 5 Jahre) angepasst werden.

4. Zusammenfassung

Eine effiziente Therapie der Erkrankungen der Atemwege ist abhängig von den anatomischen, physiologischen und kognitiven Eigenschaften des Patienten sowie den Eigenschaften der Arzneizubereitung und des Inhalators. Eine besondere Herausforderung stellt die Therapie von Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren dar. In der vorliegenden Arbeit konnten tiefere Einblicke in die komplexen Zusammenhänge zwischen der Arzneizubereitung, dem Pulverinhalator und der Inhalation bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren erlangt werden.

Die Inhalationen eines 4-jährigen Kindes, welches nach Anweisung des Herstellers durch die Inhalatoren Novolizer®, Easyhaler® und Twisthaler® inhaliert, wurden mit einem Pneumotachographen aufgezeichnet. Die erhaltenen Informationen über die Flussrate und das Inhalationsvolumen über die Zeit sowie den erreichten Spitzenfluss wurden in der Modellerstellung und der Beurteilung der Pulverinhalatoren berücksichtigt. Es zeigte sich, dass durch Inhalatoren mit niedrigerem Strömungswiderstand höhere Spitzenflüsse, längere Inhalationszeiten und höhere Inhalationsvolumina erreicht werden (Novolizer® 42 L/min, 2,6 s, 520 mL) als durch Inhalatoren mit höherem Strömungswiderstand (Easyhaler® 9 L/min, 1,6 s, 125 mL; Twisthaler® 24 L/min, 1,1 s, 320 mL). Eine längere Inhalationszeit resultierte beim Inhalator Novolizer® u.a. auch durch die integrierten Feedback-Mechanismen (Umschlagen eines Sichtfensters und akustisches Signal bei Erreichen eines Mindestflusses), die das Kind motivierten, stark und lang anhaltend zu inhalieren. Die Verwendung der simulierten Atemprofile mittels einer elektronischen Lunge in der *in vitro* Charakterisierung von Pulverinhalatoren mit ihren handelsüblichen Arzneizubereitungen zeigten, dass die zwei verwendeten Modellvarianten des pädiatrischen Modells zu einer vergleichbaren pulmonalen Deposition führen. Die pädiatrischen Modelle, basierend auf computertomographischen Daten von Kindern der Altersstufe 4–5 Jahre, zeichnen sich durch eine unterschiedliche Detailschärfe aus. Das idealisierte Modell (vereinfachte Form) zeigt gegenüber dem realistischen Modell einige Vorteile bezüglich der Handhabung. Die pulmonalen Depositionen unter Verwendung der Inhalationsprofile waren für die Arzneimittel 6 % (SalbuNovolizer®), 20 % (SalbuHexal® Easyhaler®) und 4 % (ASMANEX® Twisthaler®). Da die Inhalation durch einen Pulverinhalator starken inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegt, wurden die Arzneimittel bei variierenden konstanten Flussraten und Inhalationsvolumina untersucht. Für den Novolizer® ist die Performance vom Inhalationsvolumen abhängig. Ein höheres Inhalationsvolumen führte zu einer höheren abgegebenen Dosis und daraus folgend zu einer höheren pulmonalen Deposition bei gleichbleibender extrathorakaler Deposition. Unter konstanten *in vitro* Bedingungen (1 L Inhalationsvolumen, idealisiertes pädiatrisches Modell) betrug die pulmonale Deposition etwa 8 % bei Flussraten von 45 und 60 L/min und war bei 75 L/min leicht erhöht. Im Gegensatz zum Novolizer® zeigte sich bei

den Inhalatoren mit höherem spezifischem Strömungswiderstand keine Abhängigkeit vom Inhalationsvolumen. Dies ist von Vorteil für die Therapie von Kindern, da deutlich niedrige Inhalationsvolumina auftreten, als im *in vitro* Experiment unter konstanten Bedingungen möglich. Die pulmonale Deposition betrug 29 % beim Easyhaler® (28 bis 60 L/min). Beim Twisthaler® zeigte sich ein Anstieg der pulmonalen Deposition von 15 % (30 L/min) auf 22 % (41 – 60 L/min). Die artifiziellen Bedingungen (konstante Flussrate, Inhalationsvolumen 1 L) führen zu teils höheren pulmonalen Depositionen im Vergleich zu den Depositionsdaten unter Verwendung der simulierten Atemprofile.

Vergleichende Untersuchungen mit einem idealisierten adulten Modell zeigten, dass vor allem bei Flussraten von über 30 L/min bis 60 L/min Unterschiede in der pulmonalen Deposition bei den zwei alters-spezifischen Geometrien –pädiatrisches und adultes Modell – resultieren. Bei einer Flussrate von 30 L/min zeigten sich beim Easyhaler® und Twisthaler® (hoher Strömungswiderstand), bei 75 L/min beim Novolizer® (niedriger bis mittlerer Strömungswiderstand) vergleichbare pulmonale Depositionen bei Kindern und Erwachsenen. Demzufolge können die mit dem adulten Modell generierten Depositionsdaten nicht extrapoliert werden, um pädiatrischen Depositionsdaten zu erhalten. Auch die Lungengängigkeit von monodispersen Partikeln variiert zwischen Kindern und Erwachsenen. Es hat sich gezeigt, dass Partikel mit einer Größe von 3 µm eine vergleichbare Lungengängigkeit beim pädiatrischen Modell aufweisen wie 5 µm Partikel bei Verwendung des adulten Modells.

Durch den Vergleich von in der Literatur beschriebenen *in vivo* Depositionsdaten (Devadason et al., 1997) mit *in vitro* generierten Depositionsdaten unter Verwendung des idealisierten pädiatrischen Modells, sowie Inhalationsparametern, die an die kindliche Inhalation durch den Inhalator Turbohaler® angepasst sind, konnte die Prädiktabilität des Modells gezeigt werden.

In ersten Untersuchungen zum Einfluss der Arzneizubereitung auf die pulmonale Deposition zeigte sich, dass durch die optimale Abstimmung von Arzneizubereitung und Inhalator höhere Lungendosen als bisher erzielt werden können. Die Integration von Softpellets in den Inhalator Novolizer® führte zu Lungendosen von 56 % unter Verwendung des idealisierten pädiatrischen Modells, was weit über den derzeit erzielten pulmonalen Depositionen der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel liegt. Eine Reduzierung der Arzneistoffkonzentration, mit einem verbesserten Nutzen-Risiko-Verhältnis für den pädiatrischen Patienten erscheint möglich.

Das idealisierte pädiatrische Modell sollte für die frühe Entwicklung und Beurteilung von inhalativen Arzneimitteln für die Anwendung bei Kindern im Alter von 4 bis 5 Jahren eingesetzt werden.

5. Summary

An efficient treatment of respiratory diseases is dependent on anatomical, physiological and cognitive properties of the patient and the characteristics of the pharmaceutical formulation and the inhaler. A special challenge is the therapy of children. A deeper insight into the complex interactions between the drug formulation, the dry powder inhaler and the inhalation pattern of children (4 to 5-years) was obtained.

Inhalation profiles of a 4-year-old child were recorded with a Pneumotachograph while the child inhales through the particular inhaler (Novolizer®, Easyhaler® and Twisthaler®) according to the instructions of the manufacturer. Peak inspiratory flow rate (PIF), flow rate and inhalation volume over time were recorded and included in the model investigations with dry powder inhalers. The time-varying inhalation profiles through the high internal resistance devices show PIFs of 9 L/min (Easyhaler®) and 24 L/min (Twisthaler®). Further inhalation parameters (inhalation time and inhalation volume) were 1,6 s and 125 mL through the Easyhaler® and 1,1 s and 320 mL through the Twisthaler®. The time-varying inhalation profiles through a dry powder inhaler with a low internal resistance show higher peak inspiratory flow rates, longer inspiratory times and higher inhalation volumes (Novolizer®, e.g. 42 L/min, 2,6 s, 520 mL). A longer inhalation through the Novolizer® is also due to the feedback mechanisms like the color-changing window and the acoustic signal by reaching a minimum flow rate. These mechanisms motivate the child to inhale as long and forceful as possible. The integration of the simulated inhalation profiles with an electronic lung device into the *in vitro* investigations of the inhalable products show no difference between the two pediatric mouth-throat models. The pulmonary deposition is almost the same. The pediatric models based on Magnetic Resonance Imaging of children (4 - 5-years) and vary in their shape. In comparison to the realistic model (more natural shape) the idealized model shows some advantages with regard to the handling. The pulmonary depositions using the inhalation profiles were 6 % (Salbu Novolizer®), 20 % (SalbuHexal® Easyhaler®) and 4 % (ASMANEX® Twisthaler®) related to label claim.

Due to high inter- and intra-patient variability in the inhalation patterns the inhalable products were further investigated at various constant flow rates and inhalation volumes. An inhalation volume dependent performance was observed for the Novolizer®. A higher inhalation volume leads to a higher emitted dose and a higher pulmonary deposition while the extrathoracic deposition is not influenced. Using steady *in vitro* inhalation parameters (1 L inhalation volume, idealized pediatric model) the pulmonary depositions were 8 % at flow rates of 45 and 60 L/min and increases slightly at 75 L/min. Compared to the Novolizer® the performances of the dry powder inhalers with higher internal resistances were unaffected by the inhalation volume. This is an advantage in the pediatric therapy because children often reach lower inhalation volumes than used in the *in vitro* investigations of dry powder inhalers. Using the Easyhaler® the pulmonary deposition was

29 % at flow rates of 28 to 60 L/min. The performance of the Twisthaler® shows an increase in pulmonary deposition with increasing flow rate (15 % at 30 L/min and 22 % at 41 - 60 L/min). Compared to deposition data using the time-varying inhalation profiles the steady conditions (steady flow rate, inhalation volume 1 L) lead partly to higher pulmonary depositions.

Comparative studies with an idealized adult mouth-throat model show that especially at flow rates of 30 to 60 L/min differences in pulmonary deposition in the two age-specific models (idealized pediatric and adult model) were observed. Using the Easyhaler® and the Twisthaler® (high internal resistance) at steady flow rates of 30 L/min and the Novolizer® (low to medium internal resistance) at 75 L/min lead to almost the same pulmonary deposition in children and adults. Due to this the deposition data using the adult model cannot be extrapolated to the pediatric deposition data. The pulmonary deposition of monodisperse particles varies between children and adults, too. It was observed that particles with a particle size of 3 µm show a comparable pulmonary deposition (pediatric model) like 5 µm particles using the adult model.

Finally, the predictability of the idealized pediatric mouth-throat model was shown by the comparison with published *in vivo* deposition data in children using the Turbohaler® (Devadason et al., 1997). The chosen *in vitro* inhalation parameters were adjusted to the inhalation pattern through the Turbohaler®.

Studies on the influence of the drug formulation on the pulmonary deposition show that the pulmonary deposition could be optimized by matching the formulation and the inhaler. The integration of soft pellets into the Novolizer® leads to a pulmonary deposition of 56 % using the idealized pediatric model, which is higher than previously achieved pulmonary depositions with marketed inhalable products. A decrease in drug concentration with an improved risk-benefit ratio for the pediatric patient seems possible.

In summary, the idealized pediatric model should be used for the early development and the evaluation of inhalable products for the pediatric therapy of respiratory diseases.

6. Experimenteller Teil

6.1. Materialien

6.1.1. Arzneistoffe

Tabelle 6-1: Arzneistoffe.

Substanz	Qualität	Bezugsquelle
Mometasonfuroat	Ph.Eur. 7.0	Fagron GmbH & Co. KG, D-Barsbüttel
Salbutamolsulfat	Ph.Eur. 7.0	Fagron GmbH & Co. KG, D-Barsbüttel
	In-House Synthese	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, D-Ingelheim

6.1.2. Hilfsstoffe

Tabelle 6-2: Hilfsstoffe zur Herstellung der Pulvermischungen.

Substanz	Qualität	Bezugsquelle
α -Laktose-Monohydrat	5 μ m	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, D-Ingelheim
	Respitose 200M	
	Respitose ML 006	

6.1.3. Weitere Substanzen

Tabelle 6–3: Substanzen aus analytischen Versuchen.

Substanz	Qualität	Bezugsquelle
Acetonitril (Chromasolv®)	≥ 99,9 %	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, D-Steinheim
Brij® 35 pract.		Serva Electrophoresis GmbH, D-Heidelberg
Dichlormethan	≥ 99,8 %	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, D-Steinheim
Ethanol, absolut		Merck kGaA, D-Darmstadt
Essigsäure 100 %	pro analysis	VWR GmbH, D-Darmstadt
Glycerol 85 %	Ph.Eur. 7.0	Caesar & Loretz GmbH, D-Hilden
Methylenblau		Sigma-Aldrich Chemie GmbH, D-Steinheim
Wasser, gereinigt	Ph.Eur. 7.0	Gewinnung durch Destillation

6.1.4. Geometrien als Probeneinlass

Zur Charakterisierung der inhalativen Arzneiformen wurden vier verschiedene Geometrien als Probeneinlass für die Depositionsuntersuchungen genutzt:

- der Standardprobeneinlass nach Ph.Eur. 7.0
- ein idealisiertes adultes Modell (Stapleton et al., 2000)
- ein idealisiertes pädiatrisches Modell (Bickmann, 2008)
- ein realistisches pädiatrisches Modell (Wachtel, 2010).

Der Standardprobeneinlass nach Ph.Eur. 7.0 (SIP) ist ein rechtwinkliger Probeneinlass für die Partikelcharakterisierung inhalativer Arzneiformen mittels Impaktoren. Die inneren Maße des SIP sind dem Arzneibuch zu entnehmen; die äußeren Maße sind an die Verwendung mit dem Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI, Gerät E, Ph.Eur. 7.0) angepasst, sodass ein luftdichter Übergang gewährleistet ist (Abbildung 6–1).

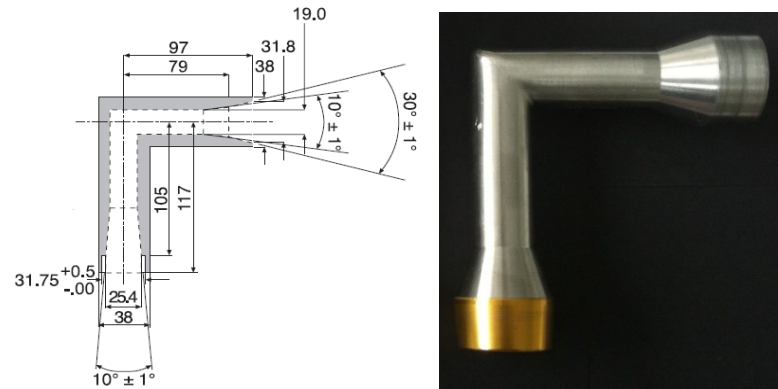


Abbildung 6–1: Standardprobeneinlass nach Ph.Eur.

Bei der Untersuchung von Pulverinhalatoren wird die Verwendung des im Arzneibuch beschriebenen Vorabscheiders (Abbildung 6–2) empfohlen, der zwischen dem SIP und dem Impaktor eingebracht wird. In Abhängigkeit von der eingestellten Flussrate weist der zweistufige Vorabscheider einen Grenzdurchmesser von 10 – 15 μm auf und dient zur Abscheidung von Pulveraggregaten und großen nicht-inhalierbaren Partikeln (Copley Scientific, 2012). Des Weiteren wird eine Überladung der ersten Impaktionsstufe im NGI mit Partikeln verhindert.

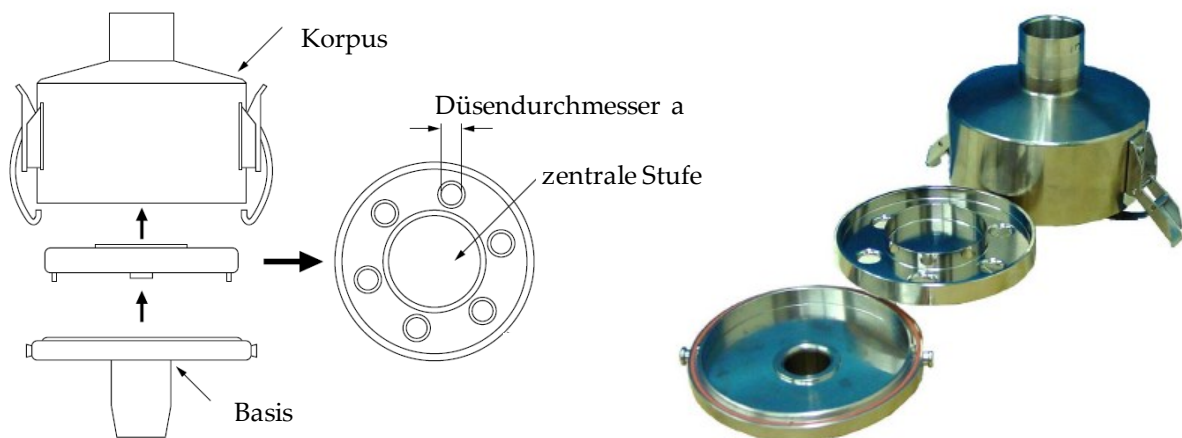


Abbildung 6–2: Vorabscheider schematisch nach Ph.Eur. (links) und nach Copley Scientific (2012).

SIP und Vorabscheider werden in der Qualitätskontrolle von Zubereitungen zur Inhalation eingesetzt und fälschlicherweise oftmals als „Rachen“ bezeichnet. Eine Vielzahl an Mund-Rachen- und Nasen-Rachen-Modellen sind in der Literatur beschrieben, die den *in vivo* Verhältnissen der oberen Atemwege gerechter werden als der SIP mit Vorabscheider (Kapitel 2.2.2). Die in dieser Arbeit verwendeten pädiatrischen und adulten Modelle basieren auf computertomographischen Daten und werden in den Kapiteln 3.1.1 und 3.2.1 näher beschrieben.

6.2. Methoden

6.2.1. Aufnahme von Atemprofilen

Die untersuchten Atemprofile wurden von einem 4-jährigen Jungen und einer 32-jährigen Frau bei Inhalation durch die Inhalatoren generiert. Der Aufbau ist in Abbildung 6–3 dargestellt. Der Inhalator war in eine Box integriert, so dass eine gerichtete Strömung durch den Pneumotachographen (Masterscope, Viasys/Jaeger, D-Höchberg), welcher an der Rückseite angebracht war, gewährleistet wurde. Der Proband wurde gebeten so kraftvoll und ausdauernd wie möglich in aufrechter Haltung durch den Pulverinhalator einzuatmen.

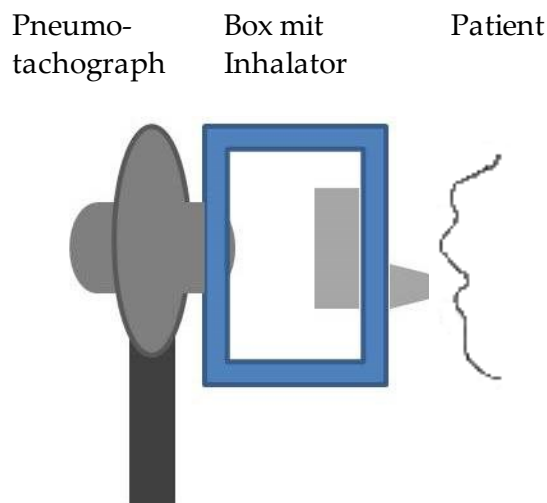


Abbildung 6–3: Aufnahme von Atemprofilen.

Mit Hilfe des Pneumotachographen wurden die Lungenfunktionsparameter bei der Inhalation und das Atemprofil aufgezeichnet. Als Parameter wurden die inspiratorische Flussrate und das Inhalationsvolumen über die Zeit ausgewählt. Die aufgezeichneten Atemprofile wurden anschließend für die Umsetzung mit der elektronischen Lunge bearbeitet und in diese eingespeist.

6.2.2. Methoden zur Charakterisierung inhalativer Arzneiformen

6.2.2.1. Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis

Die abgegebene Dosis wurde als Summe der Deposition im oropharyngealen Modell bzw. SIP mit Vorabscheider und auf den Stufen des NGIs bei variierenden Volumenströmen, Inhalationsvolumina und Impaktoreinlässen bestimmt.

Für den Novolizer® wurden weiterführende Untersuchungen durchgeführt. Die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis wurde nach Ph.Eur. 7.0 bestimmt. Dazu wurden pro Inhalator 10 Einzeldosen analysiert: drei Dosen zu Beginn, 4 Dosen in der Mitte (bei 101 verbleibenden Dosen) und 3 Dosen am Ende der Lebenszeit (200 Einzeldosen) des Inhalators. Die Dosis wurde in einem Probensammelrohr bei einer Flussrate von 75 L/min, die einem Druckabfall von 4 kPa im Inhalator entsprach (Methode 6.2.2.6), und einem Inhalationsvolumen von 4 L ausgebracht. Der Versuchsaufbau entsprach der Methode 6.2.2.2 (ohne Modell). Abbildung 6–4 zeigt das verwendete Probensammelrohr.

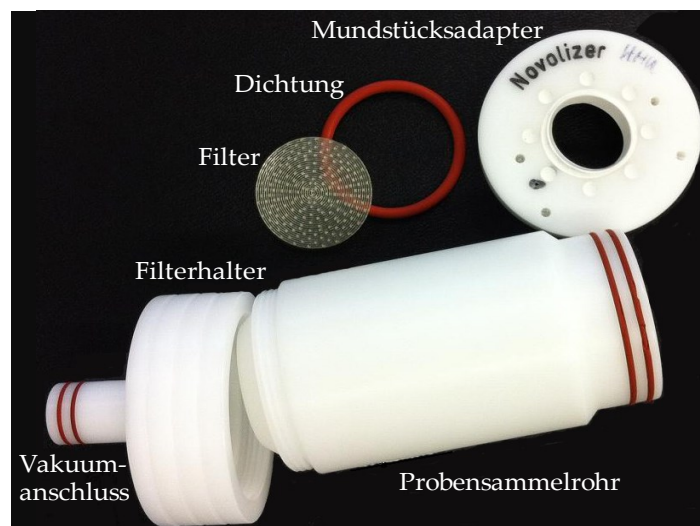


Abbildung 6–4: Apparatur zur Bestimmung der abgegebenen Dosis.

Die ausgebrachte Dosis wurde durch zweimaliges Spülen mit etwa 10 mL Lösungsmittel (Essigsäure pH 3) aufgenommen und in einen 25 mL-Messkolben überführt. Die quantitative Auswertung (Arzneistoff: Salbutamolsulfat) erfolgte mittels HPLC (Methode 6.2.5.1.1). Die Prüfung gilt als bestanden, wenn 9 von 10 Proben in einem Bereich von 75 - 125 % um den Mittelwert der abgegebenen Dosis liegen, wobei keine Probe außerhalb des Bereiches 65 – 135 % liegen darf.

Durch Variation des Inhalationsvolumens (2 und 3 L) sowie durch die direkte Überführung der dosierten Pulvermenge wurde die Arzneibuchmethode erweitert. Zur Bestimmung der tatsächlichen abgegebenen Dosis bei Aktivierung wurde der Inhalator soweit in seine Einzelteile zerlegt, dass die dosierte Pulvermenge direkt aufgefangen (keine Überführung in den Inhalationskanal) und gelöst werden konnte. Durch Reduzierung der Inhalationszeit (Öffnungszeit des Magnetventils) wurde ein Inhalationsvolumen von 2 und 3 L während

der Ausbringung eingestellt. Die Untersuchungen wurden jeweils für einen Inhalator durchgeführt.

6.2.2.2. Depositionsuntersuchungen mit Probensammelrohr

Der experimentelle Aufbau zur Bestimmung der extrathorakalen und pulmonalen Deposition mittels Probensammelrohr entsprach dem schematischen Aufbau nach Ph.Eur. 7.3 zur Bestimmung der abgegebenen Dosis aus Pulverinhalatoren (Abbildung 6–5). Die Methode wurde genutzt, um die Prädiktabilität des pädiatrischen Modells unter Verwendung des Turbohaler® zu prüfen. Das oropharyngeale Modell als Probeneinlass in das Probensammelrohr wurde über speziell angefertigte Adapter mit dem Probensammelrohr luftdicht verbunden. Das Probensammelrohr entsprach dem Ph.Eur. (Abbildung 6–4). Auf dem integrierten Filter (Lochsieb) wurde ein Glasfaserfilter (Pall GmbH, D-Dreieich) gelegt, um die ausgebrachten Partikel effektiv zurück zuhalten.

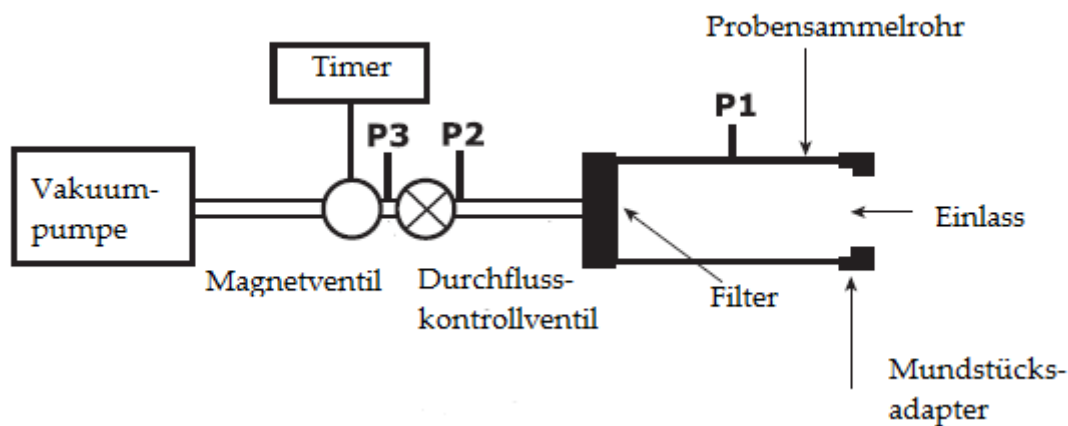


Abbildung 6–5: Schematischer Aufbau zur Bestimmung der abgegebenen Dosis nach Ph.Eur.

Zur Einstellung der Flussrate und des Inhalationsvolumens über die Zeit diente eine dem Ph.Eur. entsprechende Steuereinheit. Zwei nachgeschaltete Vakuumpumpen dienten der Generierung des benötigten Volumenstroms. Zur Gewährleistung eines stabilen Luftstroms während der Versuchsdurchführung sollte das Verhältnis der Absolutdrücke P3 und P2, gemessen vor und nach dem Durchflusskontrollventil, nach Arzneibuch $\leq 0,5$ betragen. Abbildung 6–6 zeigt die verwendete Steuereinheit.

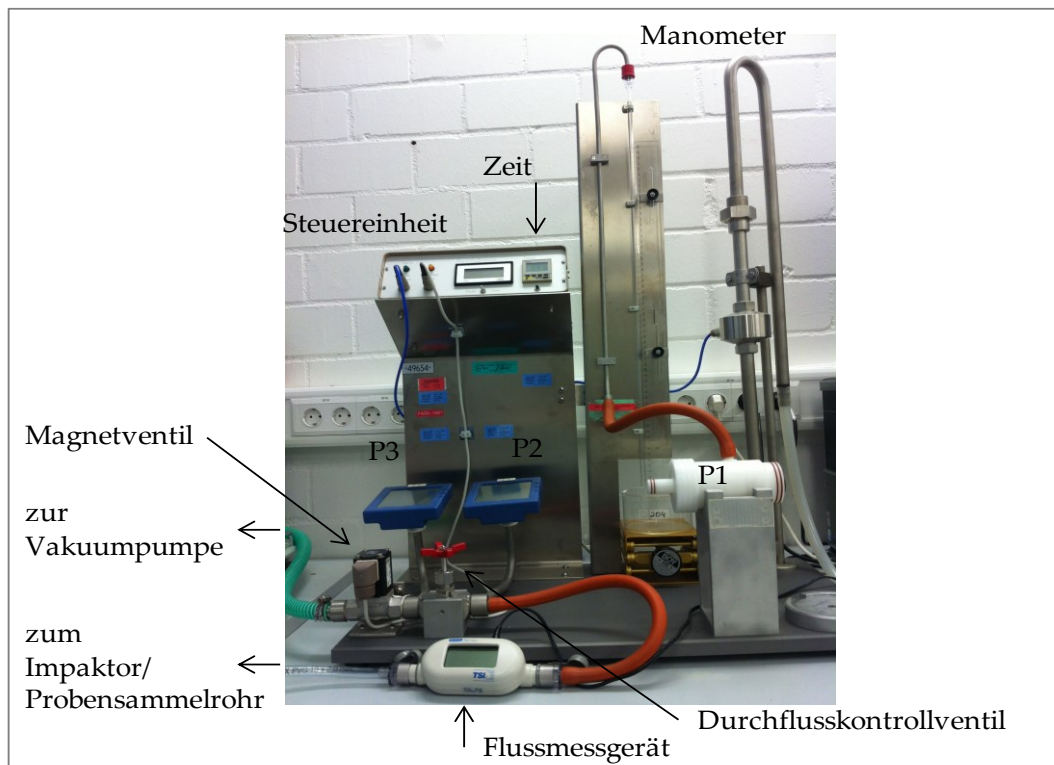


Abbildung 6–6: Verwendete Steuereinheit mit den wesentlichen Bestandteilen Magnetventil, Durchflusskontrollventil und Flussmessgerät.

Der generierte Volumenstrom (Vakuumpumpen) wurde durch das Durchflusskontrollventil reguliert. Mittels eines Flussmessgerätes (Flowmeter, TSI 4000, D-Aachen), welches zwischen dem Probensammelrohr und der Steuereinheit positioniert wurde, konnte die Flussrate abgelesen und überwacht werden ($\pm 5\%$). Ein Volumenstrom im System (Probensammelrohr, oropharyngeales Modell und Inhalator) bestand nur bei geöffnetem Magnetventil, sodass durch die Öffnungszeit des Magnetventils das Inhalationsvolumen definiert werden kann. Es gilt folgender mathematischen Zusammenhang:

$$t = \frac{V}{Q} \quad \text{Gl. 1}$$

In Gl. 1 ist t die Öffnungszeit des Magnetventils in Sekunden, V ist das „inhalierter“ Volumen in Litern und Q der Volumenstrom (Flussrate) in Litern pro Sekunde.

Nach Aktivierung des Inhalators wurde dieser mit dem oropharyngealen Modell verbunden und die Dosis bei definierter Flussrate und Inhalationsvolumen ausgebracht. Die benötigte Anzahl der Ausbringungen für die quantitative, analytische Auswertung wurde in Vorversuchen ermittelt. Das oropharyngeale Modell wurde zweimal mit Lösungsmittel gespült, in einen 50,0 mL Messkolben überführt und aufgefüllt. Das Probensammelrohr wurde mit 20,0 mL gespült. Die Proben wurden quantitativ mittels UV-VIS Spektroskopie analysiert. Der Mittelwert und die Standardabweichung von drei Untersuchungen wurden berechnet.

6.2.2.3. Aerodynamische Beurteilung

6.2.2.3.1. Allgemeiner Aufbau

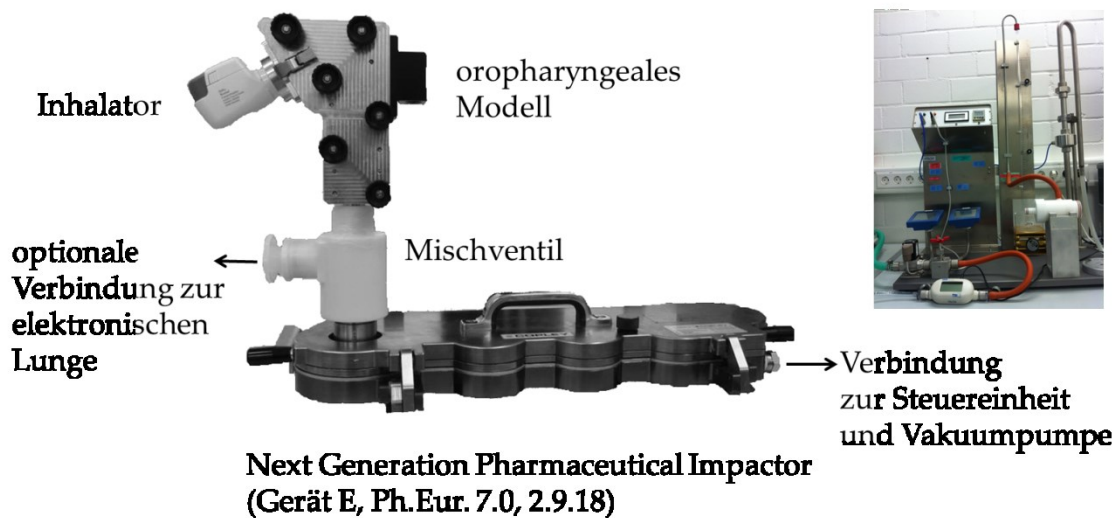


Abbildung 6–7: Experimenteller Aufbau zur aerodynamischen Beurteilung inhalativer Arzneiformen.

Abbildung 6–7 zeigt den experimentellen Aufbau zur Untersuchung von inhalativen Arzneiformen, angelehnt an die Arzneibuchmethode 2.9.18. Die Partikelklassifizierung erfolgte mit dem Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI, Gerät E, Ph.Eur. 7.0), der durch seinen kaskadenartigen Aufbau die Partikel entsprechend ihrer aerodynamischen Partikelgröße auftrennt. Im NGI werden die Partikel über acht Stufen geleitet. Während der Durchmesser der Düsen über den Stufen mit zunehmender Generation im NGI sinkt, nimmt die Anzahl der Düsen zu (Abbildung 6–8). Dementsprechend werden auf der Stufe 1 vergleichsweise große Partikel abgeschieden und auf der Stufe 8 sehr kleine Partikel.

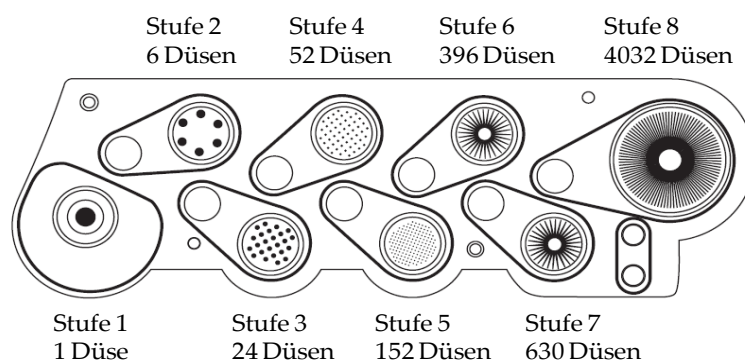


Abbildung 6–8: Aufbau des Oberteils des NGI nach Ph.Eur.

Die Grenzdurchmesser der einzelnen Stufen und somit die Partikelgröße der abgeschiedenen Partikel variieren in Abhängigkeit von der eingestellten Flussrate. Die Grenzdurchmesser wurden nach Ph.Eur. berechnet. Der NGI kann mit Flussraten von 30 – 100 L/min betrieben werden. Tabelle 6–4 zeigt die Gleichungen zur Berechnung der

Grenzdurchmesser sowie exemplarisch die berechneten Grenzdurchmesser der Impaktionsstufen des NGI bei 30 und 75 L/min.

Tabelle 6-4: Berechnung der Grenzdurchmesser der Impaktionsstufen des NGI.

Stufe	Gleichung (Q = Flussrate in L/min)	Durchflussrate	
		30 L/min	75 L/min
1	$d_1 = 8,06 \cdot (60/Q)^{0,54}$	11,66 µm	7,11 µm
2	$d_2 = 4,46 \cdot (60/Q)^{0,52}$	6,40 µm	3,97 µm
3	$d_3 = 2,82 \cdot (60/Q)^{0,50}$	3,99 µm	2,52 µm
4	$d_4 = 1,66 \cdot (60/Q)^{0,47}$	2,30 µm	1,49 µm
5	$d_5 = 0,94 \cdot (60/Q)^{0,53}$	1,36 µm	0,84 µm
6	$d_6 = 0,55 \cdot (60/Q)^{0,60}$	0,83 µm	0,48 µm
7	$d_7 = 0,34 \cdot (60/Q)^{0,67}$	0,54 µm	0,29 µm
8		-	-

Auf den jeweiligen Stufen abgeschiedene Partikel sind durch die untere Partikelgrößengrenze (Grenzdurchmesser der Stufe) und die obere Partikelgrößengrenze (Grenzdurchmesser der vorherigen Stufe) charakterisiert, beispielsweise werden auf der Stufe 3 Partikel im Größenbereich von 3,99 bis 6,40 µm bei einer Flussrate von 30 L/min abgeschieden.

Zur Einstellung der Flussrate und des Inhalationsvolumens diente die in der Methode 6.2.2.2 beschriebene Steuereinheit und zwei nachgeschaltete Vakuumpumpen.

Als Probeneinlass in den Impaktor wurden einerseits die oropharyngealen Modelle mit einem Mischventil als Verbindungsstück und andererseits, wie im Arzneibuch beschrieben, der Standardprobeneinlass mit Vorabscheider genutzt (Kapitel 6.2.2.1). Mit speziell angefertigten Adaptern wurden die Inhalatoren an den jeweiligen Probeneinlass luftdicht angeschlossen. Zur Vermeidung der Wiederaufnahme von abgeschiedenen Partikeln in den Luftstrom wurden nach Arzneibuch die Stufen des NGIs beschichtet. Auf die Beschichtung von SIP und Vorabscheider mit einer viskosen Lösung wurde gemäß Arzneibuch verzichtet. Bei den Untersuchungen mit SIP und Vorabscheider wurden 15 mL des Lösungsmittels in den Vorabscheider gefüllt.

Die Pulverinhalatoren (Novolizer®, Easyhaler®, Twisthaler®) in handelsüblichen Arzneimitteln wurden bei drei unterschiedlichen Flussraten sowie bei einem Inhalationsvolumen von 1 und 4 L untersucht. Die eingestellten Flussraten sind abhängig vom spezifischen Strömungswiderstand des Inhalators und werden im entsprechenden

Kapitel aufgeführt. Die Experimente wurden jeweils dreimal durchgeführt. Die abgeschiedenen Arzneistoffpartikel wurden mit dem entsprechenden Lösungsmittel (Salbutamolsulfat: Essigsäure pH3; Mometasonfuroat: Acetonitril/dest. Wasser/Essigsäure) aufgenommen. Der Probeneinlass wurde mehrmals mit Lösungsmittel gespült und auf 25,0 mL (Probeneinlass) bzw. 100,0 mL (Vorabscheider; oropharyngeale Modelle) aufgefüllt. Die Stufen des NGIs wurden mit 2 - 4 mL versetzt und anschließend für 5 min bei 75 Bewegungen pro min auf einem Laborschüttler (SM25, Edmund Bühler GmbH, D-Hechingen) geschwenkt. Die Lösung wurde in 5,0/10,0 mL-Messkolben überführt, die Stufen nochmals mit Lösungsmittel gespült und auf das entsprechende Volumen aufgefüllt. Die Proben wurden quantitativ mittels HPLC (Methoden 6.2.5.1.1 und 6.2.5.1.2) analysiert.

6.2.2.3.2. Beschichtung

Um den Einfluss der Beschichtung des oropharyngealen Modells und der Impaktionsstufen näher zu untersuchen, wurden Depositionsuntersuchungen ohne Beschichtung sowie mit Beschichtung durchgeführt. Als Beschichtungsmittel wurden Glycerol und eine Mischung aus Brij®35 und Glycerol (Herstellung im Kapitel 6.2.4.1) vergleichend untersucht. Die oropharyngealen Modelle wurden mit 0,12 mL beziehungsweise 0,16 mL (pädiatrisches/adultes Modell) der Mischung gleichmäßig beschichtet. Die Stufen des Impaktors wurden mit 0,06 mL (Stufe 1 und 8, größere Oberfläche) und 0,02 mL (Stufe 2-7) beschichtet. Das Experiment wurde mit dem Arzneimittel Salbu Novolizer® bei einer Flussrate von 45 L/min und einem Inhalationsvolumen von 4 L durchgeführt und zweimal wiederholt. Die Proben wurden quantitativ mittels HPLC (Methode 6.2.5.1.1) analysiert.

6.2.2.3.3. Verwendung simulierter Atemprofile

Der allgemeine Aufbau (Kapitel 6.2.2.3.1: Impaktor und oropharyngeales Modell) wurde durch eine elektronische Lunge (ASL 5000, IngMar Medical, Pittsburgh PA, USA) sowie einer Druckluftzufuhr ergänzt. Die zusätzlichen Bauteile wurden über ein Y-Verbindungsstück seitlich an das Mischventil angeschlossen (Abbildung 6–9). Als Probeneinlass wurden die oropharyngealen Modelle (idealisiert und realistische Modelle) genutzt.

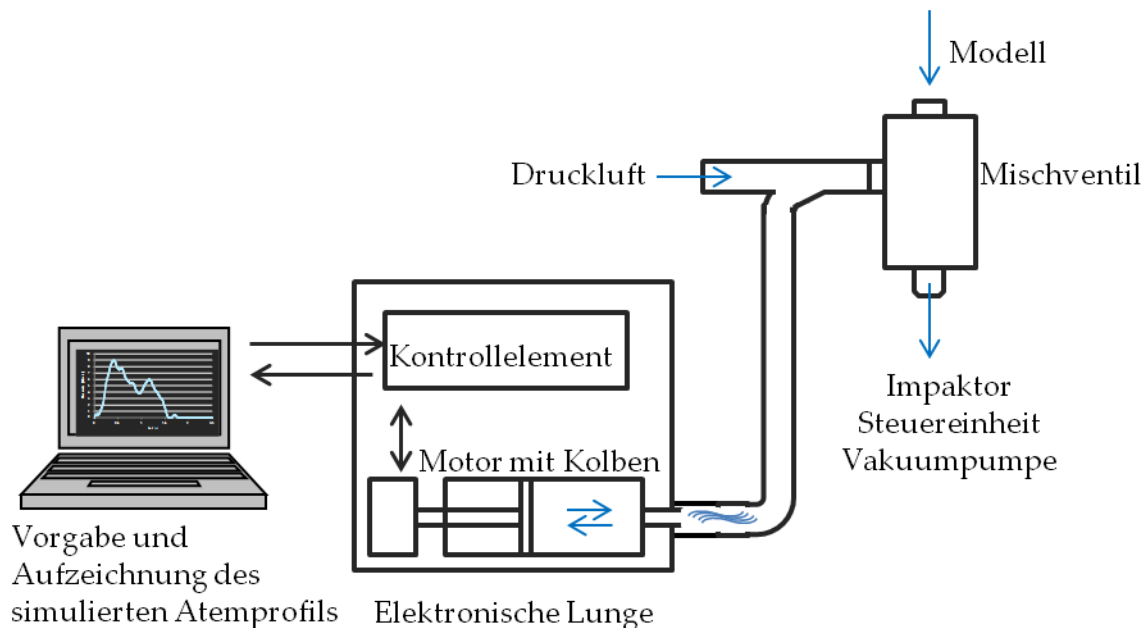


Abbildung 6–9: Schematischer Teilaufbau der Depositionsuntersuchungen mit der elektronischen Lunge.

Durch das Zusammenspiel von Druckluft und Vakuumpumpen wurde eine konstante Flussrate im Mischventil und im Impaktor erzeugt. Die einzustellende Flussrate richtete sich nach dem simulierten Atemprofil und lag stets oberhalb des erreichten inspiratorischen Spitzenflusses. Die Flussrate wurde mit einem Flussmessgerät (Flowmeter, TSI 4000, D - Aachen) kontrolliert. In dieser Konstruktion betrug der Volumenstrom 0 L/min an dem oberen Adapter des Mischventils, der die Verbindung zum Modell darstellt. Dies gewährleistet, dass keine Luftströmung im Inhalator und oropharyngealen Modell vorherrscht. Die elektronische Lunge wurde über ein Y-Verbindungsstück mit der Druckluft und dem Mischventil verbunden. Das Atemprofil wurde mit dem integrierten Kolbensystem simuliert. Durch die Bewegung des Kolbens wurde der Verlauf des Atemprofils abgefahren und das Volumen des Systems beeinflusst. Eine Zunahme des Systemvolumens (Anstieg der inspiratorischen Flussrate im Atemprofil) führte zu einer Verminderung des konstanten Volumenstroms, der zugleich durch eine Luftströmung aus der Umgebung durch den Inhalator und das Modell ausgeglichen wurde. Durch diesen Aufbau wurde gewährleistet, dass das Atemprofil lediglich im Inhalator und im oropharyngealen Modell simuliert wurde, und im Impaktor eine konstante Flussrate zur Partikelklassifizierung vorlag.

Das im oropharyngealen Modell generierte Atemprofil wurde durch Verwendung des Pneumotachographen (MasterScope, Viasys/Jaeger, D-Höchberg) kontrolliert. Der Pneumotachograph wurde über die Apparatur zur Aufnahme des Atemprofils (Inhalator in luftdichter Box, Methode 6.2.1) mit dem oropharyngealen Modell verbunden und ein Versuchsprobelauf gestartet. Das aufgezeichnete Profil wurde hinsichtlich des Verlaufs, des inspiratorischen Spitzenflusses, der Inhalationszeit und des Inhalationsvolumens mit dem in den Handling-Studien ermittelten Atemprofil vergleichend betrachtet. Bei Übereinstimmung wurde der zu untersuchende Pulverinhalator mit der Apparatur verbunden und eine entsprechende Anzahl an Dosen ausgebracht.

Die Depositionsuntersuchungen wurden jeweils dreimal durchgeführt und die Proben quantitativ mittels HPLC analysiert.

6.2.2.4. Bestimmung des Gehaltes der Arzneizubereitung

Zur Bestimmung des Arzneistoffgehaltes der Arzneizubereitung wurde eine Dosis eingewogen und mit Lösungsmittel auf 10,0 mL aufgefüllt. Die Konzentration des Arzneistoffs in der Mischung wurde mittels HPLC von zehn Einzeldosen bestimmt.

6.2.2.5. Bestimmung der extrathorakalen Deposition, pulmonalen Deposition und *in vitro* Lungendosis

Die extrathorakale Deposition wurde definiert als abgeschiedene Arzneistoffdosis im oropharyngealen Modell sowie der Summe aus abgeschiedener Arzneistoffmenge im Standardprobeneinlass und Vorabscheider des Ph.Eur. 7.0.

Die pulmonale Deposition umfasste alle Arzneistoffpartikel, die den Probeneinlass (oropharyngeales Modell, SIP und Vorabscheider) passierten. Somit ist die pulmonale Deposition einerseits die Deposition in dem Probensammelrohr und andererseits die Summe der abgeschiedenen Arzneistoffpartikel jeder Stufe des NGIs.

Die *in vitro* Lungendosis (Partikel kleiner 5 µm) wurde nur bei Depositionsuntersuchungen mit einem Inhalationsvolumen von 4 L berechnet, da nur in diesem Fall die nach Ph.Eur. berechneten Grenzdurchmesser Gültigkeit besitzen. Dazu wurden die kumulativen abgeschiedenen Massen gegen die Grenzdurchmesser aufgetragen. Die Grenzdurchmesser werden von Stufe 8 (geringster Grenzdurchmesser) beginnend aufgetragen. Die Dosis mit Partikel kleiner 5 µm wurde durch Interpolation ermittelt.

Bei den Untersuchungen von Fertigarzneimitteln wurden die Fraktionen auf den deklarierten Gehalt bezogen. Bei Variation von Arzneizubereitung und Inhalator wurde auf die abgegebene Dosis bezogen. Die abgegebene Dosis war definiert als Dosis, die das Mundstück des Inhalators verlässt.

6.2.2.6. Bestimmung des spezifischen Strömungswiderstandes

In Abhängigkeit von der Flussrate wurde der Druckabfall im Inhalator bestimmt. Die Apparatur entspricht dem schematischen Aufbau der Methode 6.2.2.2. Anstelle des Probensammelrohrs wurde ein Messsammlrohr eingesetzt, welches über ein Manometer die Differenzmessung zwischen Inhalator und Atmosphärendruck ermöglicht. Die Flussrate, kontrolliert mittels Flussmessgerät, wurde in 10er Schritten von 10 auf 80 L/min über das Durchflusskontrollventil erhöht. Der Druckabfall in Kilopascal bei definierter Flussrate wurde über die integrierte Wassersäule bestimmt. Der Druckabfall bei definierter Flussrate wurde jeweils dreimal bestimmt.

6.2.3. Untersuchungen mit monodispersen Partikeln

Abbildung 6–10 zeigt schematisch den Versuchsaufbau zur Bestimmung der extrathorakalen und pulmonalen Deposition nach Ausbringung von monodispersen Partikeln.

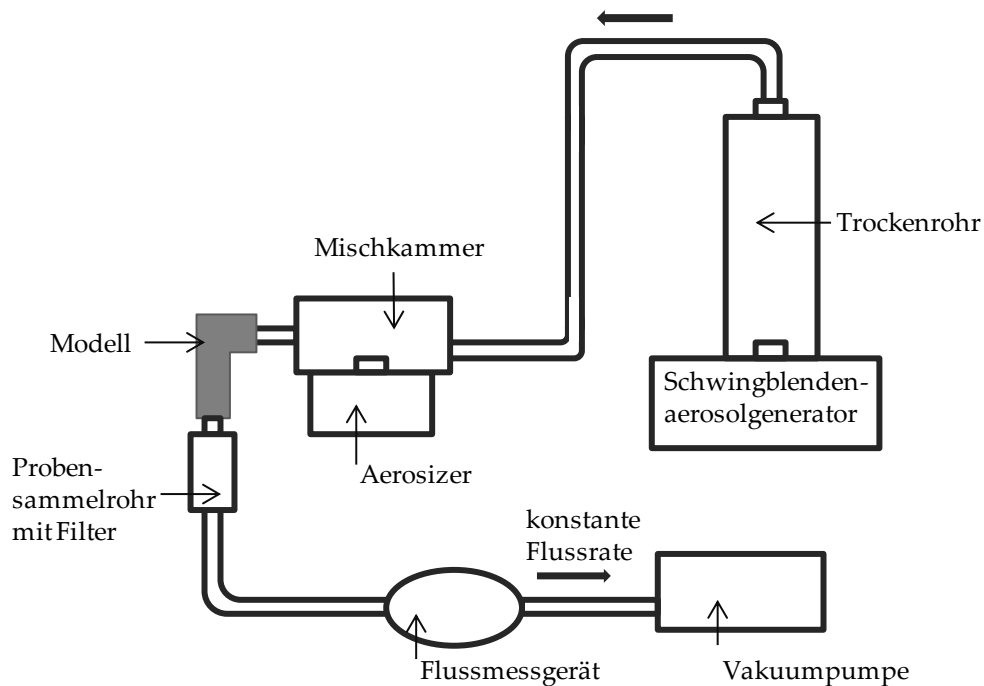


Abbildung 6–10: Versuchsaufbau zur Erzeugung und Deposition monodisperser Partikel.

Aus einer Lösung bestehend aus Methylenblau in Ethanol/Wasser (1:1, v/v) wurden mittels Schwingblenden-aerosolgenerator (Vibrating Orifice Generator, TSI, D- Aachen) gleichmäßige Tropfen erzeugt. Die Flüssigkeit wurde dabei durch erhöhten Druck durch eine Blendenöffnung ($20\ \mu\text{m}$) gezwungen und der austretende Flüssigkeitsstrahl (Volumenstrom $0,139\ \text{cm}^3/\text{min}$) durch die Schwingung der Blende ($60\ \text{kHz}$) gleichmäßig unterbrochen. Im anschließenden Trockenrohr verdampfte das Lösungsmittel und feste monodispers verteilte Partikel resultierten. Die Partikelgröße war dabei abhängig von den Geräteparametern - Blendengröße, Flüssigkeits-Volumenstrom und Frequenz der Blende - und der Konzentration der Lösung. Durch Variation der Konzentration an Methylenblau wurden drei verschiedene Partikelgrößen generiert. Über den Luftstrom gelangten die Partikel in die Mischkammer, aus der kontinuierlich vom Aerosizer (Aerosizer-LD, TSI, Shoreview MN, USA) Proben entnommen wurden und nach dem Prinzip des „Time of Flight“ Massenanalysators die Partikelgrößenverteilung bestimmt und kontrolliert. Aus der Mischkammer wurden die Partikel durch das oropharyngeale Modell und das Probensammelrohr geleitet. Die konstante Strömung der Partikel von $15 - 60\ \text{L}/\text{min}$ wurde durch die nachgeschalteten Vakuumpumpen generiert. Die abgeschiedenen Partikel im oropharyngealen Modell und im Probensammelrohr wurden durch separates Spülen mit

Lösungsmittel (Ethanol: Wasser) in 50,0 mL-Messkolben überführt und anschließend photometrisch bestimmt (Methode 6.2.5.2.2). Die Depositionsversuche umfassten drei Partikelgrößen (3, 5 und 7 μm) und deren Deposition bei den konstanten Flussraten 15, 30 und 60 L/min. Die Versuche wurden dreimal durchgeführt und der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

6.2.4. Herstellungsmethoden

6.2.4.1. Herstellung der Beschichtungslösung

Die Beschichtungslösung bestand aus 1 mL einer Brij® 35-Lösung ($3,0 \pm 0,3$ g in 20 mL Ethanol) und $5,0 \pm 0,5$ g Glycerol.

6.2.4.2. Herstellung der Methylenblaulösungen

Methylenblaulösungen wurden entsprechend der gewünschten Zielgröße der monodispersen Partikel in drei Konzentrationen hergestellt. Dazu wurden 37,2 mg, 202,0 mg und 605,2 mg Methylenblau eingewogen und in 200 mL Lösungsmittel (Ethanol/dem. Wasser, 1:1, v/v) gelöst. Die gewählten Konzentrationen entsprachen Partikelgrößen von 3, 5 und 7 μm nach Eintrocknung im Trockenrohr (siehe 6.2.3). Die Ermittlung der benötigten Konzentrationen an Methylenblau sowie die mikroskopische Kontrolle (Morphologi G2, Malvern Instruments, UK) der erzeugten Partikelgrößen erfolgte im Rahmen einer Projektarbeit bei Boehringer Ingelheim.

6.2.4.3. Herstellung der Pulvermischungen

Die Mischungen (jeweils 50 g) bestanden aus 1,2 % Salbutamolsulfat, 10 % α -Laktose-Monohydrat (5 μm) und Respitose unterschiedlicher Qualität. Alle Bestandteile wurden zusammen in 200 ml Glasgefäß eingewogen und 15 min lang bei 60 Hz in einem LabRam Mischer (Resodyn™ Acoustic Mixers, Butte MT, USA) gemischt. Die Gleichförmigkeit der Mischung wurde nach Methode 6.2.2.4 ermittelt. Bei einer relativen Standardabweichung kleiner 5 % wurde die Mischung für die Depositionsuntersuchungen verwendet.

6.2.5. Analytische Methoden

6.2.5.1. Gehaltsbestimmungen mittels HPLC

6.2.5.1.1. Salbutamolsulfat

Der Salbutamolsulfat-Gehalt wurde nach einer von Lohrmann et al. (2007) beschriebenen HPLC-Methode ermittelt. Die Methode wurde auf eine HPLC-Anlage (LaChrom Elite®, VWR International, D-Darmstadt) mit Autosampler (200 Proben), einem Säulenofen (L-2300) und UV-Vis-Detektor (L-2420) transferiert.

Als stationäre Phase wurde eine Nucleodur C18 gravity 250/4 (5 µm) Säule mit Vorsäule (Machery & Nagel, D-Düren) verwendet. Die Säulentemperatur wurde auf 35°C eingestellt.

Die mobile Phase bestand aus Essigsäure pH 3 (eine Mischung von 2,5 g Essigsäure in 1000,0 mL destillierten Wasser) und Acetonitril im Volumenverhältnis von 52:48.

Die Proben wurden in Essigsäure pH 3 gelöst und ein Volumen von 10 µL injiziert. Bei einer Flussrate von 0,45 mL/min wurde eluiert. Die Messwellenlänge betrug 276 nm.

Der Salbutamolsulfat-Gehalt wurde anhand der Peakfläche ermittelt. Dazu wurden vor und nach jeder Sequenzmessung (30 Proben) drei Proben mit externem Standard Salbutamolsulfat in verschiedenen Konzentrationen analysiert. Insgesamt wurden pro Messzyklus (max. 200 Proben) fünfzehn Proben bekannter Konzentration im Bereich von 2 – 30 µg/mL vermessen und die Linearität bestimmt. Proben mit definiertem Gehalt sowie unbekannte Proben wurden jeweils dreimal eingespritzt und der Mittelwert bestimmt.

6.2.5.1.2. Mometasonfuroat

Eine Methode zur Quantifizierung von Mometasonfuroat mittels HPLC wurde basierend auf der im Ph.Eur. 7.0 beschriebenen Methode zur Bestimmung der Reinheit von Mometasonfuroat entwickelt und validiert.

Die genutzte HPLC-Anlage (LaChrom Elite, VWR International, D-Darmstadt) verfügte über einen Autosampler (L-2200), einen Säulenofen (L-2300) und einen UV-Vis-Detektor (L-2420).

Die stationäre Phase bestand aus einer Nucleodur C18 gravity 250/4 (5 µm) Säule mit Vorsäule (Machery & Nagel, D-Düren) und wurde auf 30°C temperiert.

Als mobile Phase diente ein Gemisch aus destilliertem Wasser und Acetonitril (30:70, v/v).

Das Lösungsmittel der Proben setzte sich zusammen aus 50 mL Acetonitril, 50 mL destilliertem Wasser und 0,1 mL Eisessig. Als Injektionsvolumen wurde 20 µL gewählt. Die Elution erfolgte bei 0,6 mL/min und die Quantifizierung bei einer Messwellenlänge von 254 nm.

Der Gehalt an Mometasonfuroat wurde anhand der Peakfläche ermittelt. Dazu wurden vor und nach jeder Sequenzmessung (30 Proben) drei Proben mit externem Standard Mometasonfuroat in verschiedenen Konzentrationen analysiert. Insgesamt wurden pro Messzyklus (max. 200 Proben) fünfzehn Proben bekannter Konzentration im Bereich von 0,5 – 25 µg/mL vermessen und die Linearität bestimmt. Proben mit definiertem Gehalt sowie unbekannte Proben unbekannter Konzentration wurden jeweils dreimal eingespritzt und die Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt.

Die HPLC-Methode zur Quantifizierung von Mometasonfuroat wurde hinsichtlich Spezifität/Selektivität, Linearität, Präzision und Wiederholbarkeit nach ICH Q2B (1996) validiert. Die Injektionspräzision des Systems wurde durch sechsmaliges Injizieren der Stammlösung (81 µg/mL) bestimmt. Die relative Standardabweichung betrug 0,16 %. Die Retentionszeit betrug in etwa 7,7 min. Ein anschließendes Einspritzen einer Blindlösung (mobile Phase) zeigte keine Verschleppung von Arzneistoffpartikeln im System. Durch eine zweite unabhängige Einwaage der Referenzsubstanz sowie das Injizieren einer fiktiven Probe konnte die Retentionszeit bestätigt werden. Die unabhängige zweite Einwaage führte zu einer vergleichbaren Peakfläche. Die Abweichung betrug 0,1 %. Aus der Stammlösung wurden anschließend sechs Verdünnungen hergestellt, die jeweils dreimal injiziert wurden. Die Konzentrationen lagen im Bereich von 1,06 – 25,17 µg/mL und entsprachen dem Arbeitsbereich der Untersuchungen. In Abbildung 6–11 ist die dazugehörige Grafik gezeigt.

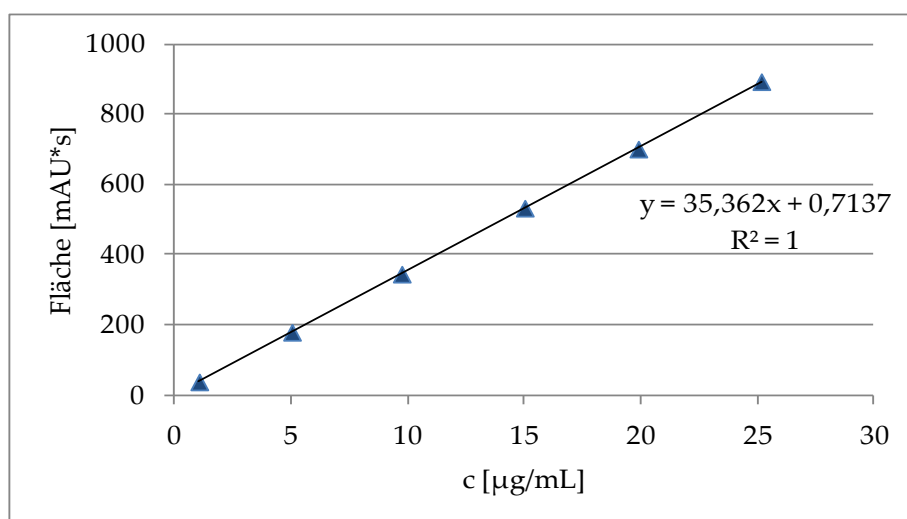


Abbildung 6–11: Kalibriergerade.

Durch Zusatz des Beschichtungsmittels (Brij® 35/Glycerol) in Mengen von 0,02 – 0,06 mL, die adäquat zu den Beschichtungsmengen auf den einzelnen Stufen des NGI sind, zeigte sich kein Einfluss auf die Peakfläche und die Retentionszeit. Die Abweichung vom Sollgehalt lag bei unter 0,5 %. Abweichungen in der mobilen Phase (± 2 Teile) sowie in der Säulentemperatur ($\pm 2^\circ\text{C}$) zeigten eine Änderung der Peakfläche um weniger als 1 % vom Sollgehalt. Das Einspritzen der Stammlösung nach 6 h sowie nach 3 Tagen (Lagerung bei RT) zeigten eine Abweichung vom Sollgehalt von $\leq 0,5 \%$. Dies sprach für die Systempräzision und die Stabilität der Proben über eine Lagerzeit von 3 d.

6.2.5.2. Gehaltsbestimmung mittels UV-Spektroskopie

6.2.5.2.1. Budesonid

Der Budesonid-Gehalt, gelöst in Dichlormethan, wurde mittels Photometer (Spekol 1500, Analytik Jena, D-Jena) bei 240 nm bestimmt. Zur Kalibrierung wurden 5 Lösungen im Konzentrationsbereich von 2 bis 22 µg/mL vermessen und auf Linearität überprüft ($R^2 = 0,9995$).

6.2.5.2.2. Methylenblau

Der Methylenblau-Gehalt, gelöst in einer Mischung aus Ethanol und demineralisierten Wasser (1:1, v/v), wurde mittels Photometer (UV-2120, Shimadzu) bei 660 nm bestimmt. Die Linearität wurde im Bereich von 0,5 bis 2,5 mg/L ($R^2 = 0,9999$) gezeigt.

6.2.5.3. Rasterelektronenmikroskopie

Die Proben wurden mit Gold besputtert und anschließend mit einem Rasterelektronenmikroskop (LEO 1430 VP, Leo Electron Microscopy, Cambridge, UK) unter Vakuum bei einer Arbeitsspannung von 24,00 kV untersucht.

6.2.5.4. Laserdiffraktometrie

Die Partikelgrößenverteilung wurde mit einem Laserdiffraktometer (Helos, Sympatec, D-Clausthal-Zellerfeld) bestimmt. In Abhängigkeit von der erwarteten Partikelgrößenverteilung wurde das Pulver per Trockendispergiereinheit (Rodas, Sympatec) oder Nassdispergiereinheit (Cuvette, Sympatec) vermessen.

Bei der Trockendispergierung wird das Pulver über eine Vibrationsdosiereinheit (Vibri, Sympatec) dem Diffraktometer zugeführt. Der Dispergierdruck wird dabei so gewählt, dass eine Desagglomeration des Pulvers stattfindet, eine Partikelzerkleinerung jedoch verhindert wird. Dementsprechend werden die Pulvermischungen aus den Fertigarzneimitteln sowie Respitose der hergestellten Mischungen bei 3 bar Dispergierdruck mit der Linse R4 (0,5/1,8 – 350 µm) vermessen.

Salbutamolsulfat und α -Laktose-Monohydrat (5 µm) wurden mittels Nassdispergiereinheit vermessen. Dazu wurde eine entsprechende Menge der Substanz (abhängig von der optischen Konzentration im Strahlengang) in 30 mL Isopropanol überführt und vor der Messung für 60 s Ultraschall ausgesetzt. Ein Rührer (400 U/min) sorgte während der gesamten Versuchsdauer für eine gleichmäßige Verteilung der Partikel in der Küvette. Die Messungen wurden mit der Linse R2 (0,25/0,45 – 87,5 µm) durchgeführt.

Die Untersuchungen zur Partikelgrößenverteilung wurden dreimal wiederholt.

6.2.6. Statistische Auswertung

Ob beobachtete Unterschiede zufällig oder statistisch signifikant sind, wurde mittels Varianzanalyse (ANOVA, Origin 8.5) ermittelt. Der Einfluss der Faktoren, u.a. Impaktoreinlass, Flussrate, Inhalationsvolumen, Arzneizubereitung sowie Inhalator auf den Parameter pulmonale Deposition sowie auf die extrathorakale Deposition und die abgegebene Dosis wurden untersucht (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$).

7. Literatur

Agertoft, L., Pedersen, S., Nikander, K., 1999. Drug delivery from the Turbuhaler and Nebuhaler pressurized metered dose inhaler to various age groups of children with asthma. *Journal of Aerosol Medicine* 12 (3), 161-169.

Alderson, P.O., Secker-Walker, R.H., Stroming, D.B., Markham, J., Hill, R.L., 1974. Pulmonary deposition of aerosols in children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* 84 (4), 479-484.

Allen, G.M., Shortall, B.P., Gemci, T., Corcoran, T.E., Chigier, N.A., 2004. Computational simulations of airflow in an *in vitro* model of the pediatric upper airways. *Journal of Biomechanical Engineering* 126 (5), 604-613.

Amirav, I., Newhouse, M.T., Mansour, Y., 2005. Measurement of peak inspiratory flow with in-check dial device to simulate low-resistance (Diskus) and high-resistance (Turbuhaler) dry powder inhalers in children with asthma. *Pediatric Pulmonology* 39 (5), 447-451.

Amirav, I., Newhouse, M.T., 2008. Review of optimal characteristics of face-masks for valved-holding chambers (VHCs). *Pediatric Pulmonology* 43 (3), 268-274.

Amirav, I., Newhouse, M.T., Minocchieri, S., Castro-Rodriguez, J.A., Schuepp, K.G., 2010. Factors that affect the efficacy of inhaled corticosteroids for infants and young children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125 (6), 1206-1211.

Amirav, I., Newhouse, M.T., 2012. Deposition of small particles in the developing lung. *Paediatric Respiratory Reviews* 13 (2), 73-78.

Anhoj, J., Thorsson, L., Bisgaard, H., 2000. Lung deposition of inhaled drugs increases with age. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162 (5), 1819-1822.

Bell, J.H., Hartley, P.S., Cox, J.S.G., 1971. Dry powder aerosols I. A new powder inhalation device. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 60 (10), 1559-1564.

Bennett, W.D., Zeman, K.L., 2004. Effect of body size on breathing pattern and fine-particle deposition in children. *Journal of Applied Physiology* 97 (3), 821-826.

Bickmann, D., Wachtel, H., Langguth, P., 2005. Influence of breathing patterns on the particle deposition of aerosols in the human throat. *DPhG Jahrestagung*.

Bickmann, D., 2008. Examining inhaler performance using a child's throat model. *Respiratory Drug Delivery conference* 2008 (2), 565-570.

Bickmann, D., 2010. Novel approaches in pulmonary administration. Oral presentation, 2nd Conference of the European Paediatric Formulation Initiative.

Bisgaard, H., 1998. Automatic actuation of a dry powder inhaler into a nonelectrostatic spacer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 157 (2), 518-521.

Bisgaard, H., Szeffler, S., 2007. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatric Pulmonology* 42 (8), 723-728.

Boulet, L.P., Cowie, R., Johnston, P., Krakovsky, D., Mark, S., 1995. Comparison of DikusTM inhaler, a new multidose powder inhaler, with DiskhalerTM for the delivery of salmeterol to asthmatic patients. *Journal of Asthma* 32 (6), 429-436.

Brand, P., Häußinger, K., Meyer, T., Scheuch, G., Schulz, H., Selzer, T., Heyder, J., 1999. Intrapulmonary distribution of deposited particles. *Journal of Aerosol Medicine* 12 (4), 275-284.

Brand, P., Meyer, T., Häussermann, S., Schulte, M., Scheuch, G., Bernhard, T., Sommerauer, B., Weber, N., Griesse, M., 2005. Optimum peripheral drug deposition in patients with cystic fibrosis. *Journal of Aerosol Medicine* 18 (1), 45-54.

Bundesanzeiger, 2002. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 24. Oktober 2002.

Byron, P.R., Hindle, M., Lange, C.F., Longest, P.W., McRobbie, D., Oldham, M.J., Olsson, B., Thiel, C.G., Wachtel, H., Finlay, W.H., 2010. *In vivo-in vitro* correlations: Predicting pulmonary drug deposition from pharmaceutical aerosols. *Journal of Aerosol Medicine* 23, S59-69.

Cegla, U.H., 2004. Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers. *Respiratory Medicine* 98 (1), S22-28.

Cheng, Y.S., Yamada, Y., Yeh, H.C., Swift, D.L., 1988. Diffusional deposition of ultrafine aerosols in a human nasal cast. *Journal of Aerosol Science* 19 (6), 741-751.

Cheng, Y.S., Yamada, Y., Yeh, H.C., Swift, D.L., 1990. Deposition of ultrafine aerosols in a human oral cast. *Aerosol Science and Technology* 12 (4), 1075-1081.

Cheng, Y.S., Smith, S.M., Yeh, H.C., Kim, D.B., Cheng, K.H., Swift, D.L., 1995. Deposition of ultrafine aerosols and thoron progeny in replicas of nasal airways of young-children. *Aerosol Science and Technology* 23 (4), 541-552.

Chrystyn, H., 2006. Closer to an "Ideal Inhaler" with the Easyhaler®- An innovative dry powder inhaler. *Clinical Drug Investigation* 26 (4), 175-183.

Chrystyn, H., 2007. The Diskus™: a review of its position among dry powder inhaler devices. *International Journal of Clinical Practice* 61 (6), 1022-1036.

Chua, H.L., Collis, G.G., Newbury, A.M., Chan, K., Bower, G.D., Sly, P.D., Lesouef, P.N., 1994. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* 7 (12), 2185-2191.

Clark, A.R., Hollingworth, A.M., 1993. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers – Implications for in-vitro testing. *Journal of Aerosol Medicine* 6 (2), 99-110.

Cohen, T.S., Prince, A., 2012. Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. *Nature Medicine* 18 (4), 509-519.

Copley Scientific, 2012. Quality solutions for inhaler testing.

Corcoran, T.E., Shortall, B.P., Kim, I.K., Meza, M.P., Chigier, N., 2003. Aerosol drug delivery using heliox and nebulizer reservoirs: Results from an MRI-based pediatric model. *Journal of Aerosol Medicine* 16 (3), 263-271.

Cowie, R.L., Giembycz, M.A., Leigh, R., 2009. Mometasone furoate: an inhaled glucocorticoid for the management of asthma in adults and children. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 10 (12), 2009-2014.

Crawford, D., 2011. Understanding childhood asthma and the development of the respiratory tract. *Nursing Children and Young People* 23 (7), 25-34.

de Boer, A.H., Hagedoorn, P., Gjaltema, D., Goede, J., Frijlink, H.W., 2006a. Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation - Part 3. Design and development of an air classifier family for the Novolizer® multi-dose dry powder inhaler. *International Journal of Pharmaceutics* 310 (1-2), 72-80.

de Boer, A.H., Hagedoorn, P., Gjaltema, D., Goede, J., Frijlink, H.W., 2006b. Air classifier technology (ACT) in dry powder inhalation - Part 4. Performance of air classifier technology in the Novolizer® multi-dose dry powder inhaler. *International Journal of Pharmaceutics* 310 (1-2), 81-89.

DeHaan, W.H., Finlay, W.H., 2004. Predicting extrathoracic deposition from dry powder inhalers. *Journal of Aerosol Science* 35 (3), 309-331.

Delvadia, R.R., Longest, P.W., Byron, P.R., 2012. *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* 25 (1), 32-40.

Deutsche Atemwegsliga e.V., 2007. Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma.

Devadason, S.G., Everard, M.L., MacErlan, C., Roller, C., Summers, Q.A., Swift, P., Borgstrom, L., LeSouef, P.N., 1997. Lung deposition from the Turbuhaler® in children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* 10 (9), 2023-2028.

Devadason, S.G., Huang, T., Walker, S., Troedson, R., Le Souef, P.N., 2003. Distribution of technetium-99m-labelled QVAR™ delivered using an Autohaler™ device in children. *European Respiratory Journal* 21 (6), 1007-1011.

Dickhoff, B.H.J., de Boer, A.H., Lambregts, D., Frijlink, H.W., 2003. The effect of carrier surface and bulk properties on drug particle detachment from crystalline lactose carrier particles during inhalation, as function of carrier payload and mixing time. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56 (2), 291-302.

Donovan, M.J., Smyth, H.D.C., 2010. Influence of size and surface roughness of large lactose carrier particles in dry powder inhaler formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 402 (1-2), 1-9.

Donovan, M.J., Kim, S.H., Raman, V., Smyth, H.D., 2012. Dry powder inhaler device influence on carrier particle performance. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 101 (3), 1097-1107.

Duddu, S.P., Sisk, S.A., Walter, Y.H., Tarara, T.E., Trimble, K.R., Clark, A.R., Eldon, M.A., Elton, R.C., Pickford, M., Hirst, P.H., Newman, S.P., Weers, J.G., 2002. Improved lung delivery from a passive dry powder inhaler using an engineered PulmoSphere® powder. *Pharmaceutical Research* 19 (5), 689-695.

Ederle, K., Multicentre Study Group., 2003. Improved control of asthma symptoms with a reduced dose of HFA-BDP extrafine aerosol: an open-label, randomised study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 7 (2), 45-55.

Edwards, D.A., Hanes, J., Caponetti, G., Hrkach, J., BenJebria, A., Eskew, M.L., Mintzes, J., Deaver, D., Lotan, N., Langer, R., 1997. Large porous particles for pulmonary drug delivery. *Science* 276 (5320), 1868-1871.

Ehtezazi, T., Horsfield, M.A., Barry, P.W., O'Callaghan, C., 2004. Dynamic change of the upper airway during inhalation via aerosol delivery devices. *Journal of Aerosol Medicine* 17 (4), 325-334.

Ehtezazi, T., Horsfield, M.A., Barry, P.W., Goodenough, P., O'Callaghan, C., 2005a. Effect of device inhalational resistance on the three-dimensional configuration of the upper airway. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 94 (7), 1418-1426.

Ehtezazi, T., Southern, K.W., Allanson, D., Jenkinson, I., O'Callaghan, C., 2005b. Suitability of the upper airway models obtained from MRI studies in simulating drug lung deposition from inhalers. *Pharmaceutical Research* 22 (1), 166-170.

Emery, J.L., Mithal, A., 1960. The number of alveoli in the terminal respiratory unit of man during late intrauterine life and childhood. *Archives of Disease in Childhood* 35 (184), 544-547.

European Pharmacopeia 7.0, Preparations for inhalation: Aerodynamic assessment of fine particles (2.9.18).

European Pharmacopeia 7.3, Preparations for inhalation (7.3/0671)

EU-Verordnung, 2006. Verordnung (RG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rats vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinie 2001/20/EG und 2001/83/EG, sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

Everard M.L., Devadason S.G. and LeSouef P.N., 1997. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler. *Respiratory Medicine* 91(10) 624-628.

Fenton, C., Keating, G.M., Plosker, G.L., 2003. Novolizer®- A multidose dry powder inhaler. *Drugs* 63 (22), 2437-2445.

Finlay, W.H., Martin, A.R., 2008. Recent advances in predictive understanding of respiratory tract deposition. *Journal of Aerosol Medicine* 21 (2), 189-205.

Fitch, W.T., Giedd, J., 1999. Morphology and development of the human vocal tract: A study using magnetic resonance imaging. *Journal of the Acoustical Society of America* 106 (3), 1511-1522.

Fyrnys, B., Stang, N., Wolf-Heuss, E., 2001. Stability and performance characteristics of a budesonide powder for inhalation with a novel dry powder inhaler device. *Current opinion in pulmonary medicine* 7 (1), S7-11.

Gelfand, E.W., 2008. Is asthma in childhood different from asthma in adults? Why do we need special approaches to asthma in children? *Allergy and Asthma Proceedings* 29 (2), 99-102.

Global Initiative for Asthma (GINA), 2006. Pocket Guide for Asthma management and prevention in children.

Golshahi, L., Finlay, W.H., 2012a. An idealized child throat that mimics average pediatric oropharyngeal deposition. *Aerosol Science and Technology* 46 (5), I-IV.

Golshahi, L., Noga, M.L., Finlay, W.H., 2012b. Deposition of inhaled micrometer-sized particles in oropharyngeal airway replicas of children at constant flow rates. *Journal of Aerosol Science* 49, 21-31.

Gotz, M., 1984. The development of the lungs and the lung-function from infancy to adolescence. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 10 (2), 110-118.

Grgic, B., Finlay, W.H., Burnell, P.K.P., Heenan, A.F., 2004. *In vitro* intersubject and intrasubject deposition measurements in realistic mouth-throat geometries. *Journal of Aerosol Science* 35 (8), 1025-1040.

Gruetzmann, R., Schmidt, P., 2004. Pulverinhalatoren und Dosieraerosole richtig anwenden *Pharmazeutische Zeitung*.

Hadinoto, K., Phanapavudhikul, P., Kewu, Z., Tan, R.B.H., 2006. Novel formulation of large hollow nanoparticles aggregates as potential carriers in inhaled delivery of nanoparticulate drugs. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 45 (10), 3697-3706.

Hamid, Q.A., Lee, S.Y., Minshall, E., Elliott, M., Hogg, J.C., 1996. Immunocytochemical study of inflammation in airways of surgically resected lungs from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 97 (1), 690-690.

Hartmann, T., 2008. Agglomeration feiner Pulver - ein neues Verfahren zur Softpellet-Produktion. Dissertation an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Kiel.

Heenan, A.F., Matida, E., Pollard, A., Finlay, W.H., 2003. Experimental measurements and computational modeling of the flow field in an idealized human oropharynx. *Experiments in Fluids* 35 (1), 70-84.

Heyder, J., Gebhart, J., Rudolf, G., Schiller, C.F., Stahlhofen, W., 1986. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 µm. *Journal of Aerosol Science* 17 (5), 811-825.

Hilfsmittelverzeichnis, 2012. Exubera Pulmonary Inhaler Insulininhalationsgerät.

Hirst, P.H., Bacon, R.E., Pitcairn, G.R., Silvasti, M., Newman, S.P., 2001. A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler®, Turbuhaler® and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Respiratory Medicine* 95 (9), 720-727.

ICH (International Conference on Harmonisation), 1996. Guidance for Industry-Validation of analytical procedures: Methodology (ICH Q2B).

Isaacs, K.K., Martonen, T.B., 2005. Particle deposition in children's lungs: Theory and experiment. *Journal of Aerosol Medicine* 18 (3), 337-353.

Islam, N., Stewart, P., Larson, I., Hartley, P., 2004. Effect of carrier size on the dispersion of salmeterol xinafoate from interactive mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 93 (4), 1030-1038.

Itoh, H., Smaldone, G.C., Swift, D.L., Wagner, H.N., 1985. Mechanisms of aerosol deposition in a nasal model. *Journal of Aerosol Science* 16 (6), 529-534.

Janssens, H.M., De Jongste, J.C., Fokkens, W.J., Robben, S.G.F., Wouters, K., Tiddens, H., 2001. The Sophia Anatomical Infant Nose-Throat (SAINT) model: A valuable tool to study aerosol deposition in infants. *Journal of Aerosol Medicine* 14 (4), 433-441.

Jones, M.D., Price, R., 2006. The influence of fine excipient particles on the performance of carrier-based dry powder inhalation formulations. *Pharmaceutical Research* 23 (8), 1665-1674.

Kamps, A.W.A., Brand, P.L.P., Roorda, R.J., 2004. Variation of peak inspiratory flow through dry powder inhalers in children with stable and unstable asthma. *Pediatric Pulmonology* 37 (1), 65-70.

Karhu, M., Kuikka, J., Kauppinen, T., Bergstrom, K., Vidgren, M., 2000. Pulmonary deposition of lactose carriers used in inhalation powders. *International Journal of Pharmaceutics* 196 (1), 95-103.

Kohler, D., 2004. The Novolizer®: overcoming inherent problems of dry powder inhalers. *Respiratory Medicine* 98 (1), S17-21.

Koskela, T., Malmstrom, K., Sairanen, U., Peltola, S., Keski-Karhu, J., Silvasti, M., 2000. Efficacy of salbutamol via Easyhaler® unaffected by low inspiratory flow. *Respiratory Medicine* 94 (12), 1229-1233.

Lahelma, S., Kirjavainen, M., Kela, M., Herttuainen, J., Vahteristo, M., Silvasti, M., Ranki-Pesonen, M., 2005. Equivalent lung deposition of budesonide in vivo: a comparison of dry powder inhalers using a pharmacokinetic method. *British Journal of Clinical Pharmacology* 59 (2), 167-173.

Laube, B.L., Sharpless, G., Shermer, C., Sullivan, V., Powell, K., 2012. Deposition of dry powder generated by Solovent in Sophia Anatomical Infant Nose-Throat (SAINT) model. *Aerosol Science and Technology* 46 (5), 514-520.

Lertchanaruengrith, P., Rattanasukol, P., Suratannon, N., Voraphani, N., Chatchatee, P., Ngamphaiboon, J., 2012. The ability and predictive factors of preschool children to use Swinghaler device. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129 (2), 74.

Li, H.Y., Neill, H., Innocent, R., Seville, P., Williamson, I., Birchall, J.C., 2003. Enhanced dispersibility and deposition of spray-dried powders for pulmonary gene therapy, *Journal Drug Targeting* 11(7) 425-432.

Lin, T.C., Breyse, P.N., Laube, B.L., Swift, D.L., 2001. Mouthpiece diameter affects deposition efficiency in cast models of the human oral airways. *Journal of Aerosol Medicine* 14 (3), 335-341.

Lindert, S., 2012. Oropharyngeale und pulmonale Arzneistoffdeposition unter Verwendung einzeldosierter Pulverinhalatoren in altersspezifischen Inhalationsmodellen. Diplomarbeit an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Greifswald.

Lohrmann, M., Kappl, M., Butt, H.J., Urbanetz, N.A., Lippold, B.C., 2007. Adhesion forces in interactive mixtures for dry powder inhalers - Evaluation of a new measuring method. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67 (2), 579-586.

Longest, P.W., Hindle, M., Choudhuri, S., Xi, J.X., 2008. Comparison of ambient and spray aerosol deposition in a standard induction port and more realistic mouth-throat geometry. *Journal of Aerosol Science* 39(7) 572-591.

Malmberg, L.P., Ryttilä, P., Happonen, P., Haahtela, T., 2010. 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* 5, 257-262.

Malmstrom, K., Sorva, R., Silvasti, M., 1999. Application and efficacy of the multi-dose powder inhaler, Easyhaler®, in children with asthma. *Pediatric Allergy and Immunology*. 10 (1), 66-70.

Marple, V.A., Roberts, D.L., Romy, F.J., Miller, N.C., Truman, K.G., Holroyd, M.J., Mitchell, J.P., Hochrainer, D., 2003. Next generation pharmaceutical impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part I: Design. *Journal of Aerosol Medicine* 16 (3), 283-299.

Marple, V.A., Olson, B.A., Santhanakrishnan, K., Roberts, D.L., Mitchell, J.P., Hudson-Curtis, B.L., 2004. Next generation pharmaceutical impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). Part III. Extension of archival calibration to 15 L/min. *Journal of Aerosol Medicine* 17 (4), 335-343.

Melchor, R., Biddiscombe, M.F., Mak, V.H.F., Short, M.D., Spiro, S.G., 1993. Lung deposition patterns of directly labeled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax* 48 (5), 506-511.

Miller, D., Schenkel, E., Kenyon, D., Harrison, J., 2000. Airflow profiles and inhaler technique with the new mometasone furoate dry powder inhaler (MF-DPI). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105 (1), S16.

Minocchieri, S., Burren, J.M., Bachmann, M.A., Stern, G., Wildhaber, J., Buob, S., Schindel, R., Kraemer, R., Frey, U.P., Nelle, M., 2008. Development of the Premature Infant Nose Throat-model (PrINT-Model) - An upper airway replica of a premature neonate for the study of aerosol delivery. *Pediatric Research* 64 (2), 141-146.

Mitchell, J.P., Nagel, M., Finlay, B., 2011. Advances in models for laboratory testing of inhalers: There's more to it than meets the nose or mouth - The ADAM face models. *Respiratory Drug Delivery conference* (2), 457-461.

Nakate, T., Yoshida, H., Ohike, A., Tokunaga, Y., Ibuki, R., Kawashima, Y., 2005. Formulation development of inhalation powders for FK888 using the E-haler® to improve the inhalation performance at a high dose, and its absorption in healthy volunteers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 59 (1), 25-33.

Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma, 2009. Träger: Bundesärztekammer, KBV, AWMF. 2. Auflage.

Newman, S.P., Clark, A.R., Talaee, N., Clarke, S.W., 1989. Pressurized aerosol deposition in the human lung with and without an open spacer device. *Thorax* 44 (9), 706-710.

Newman, S.P., Moren, F., Trofast, E., Talaee, N., Clarke, S.W., 1991. Terbutaline sulfate Turbuhaler– Effect of inhaled flow rate on drug deposition and efficacy. *International Journal of Pharmaceutics* 74 (2-3), 209-213.

Newman, S.P., Pitcairn, G.R., Hirst, P.H., Bacon, R.E., O'Keefe, E., Reiners, M., Hermann, R., 2000. Scintigraphic comparison of budesonide deposition from two dry powder inhalers. *European Respiratory Journal* 16 (1), 178-183.

Newman, S.P., Hirst, P.H., Pitcairn, G.R., 2001. Scintigraphic evaluation of lung deposition with a novel inhaler device. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 7 (1), S12-14.

Newman, S.P., Chan, H.K., 2008. *In vitro/in vivo* comparisons in pulmonary drug delivery. *Journal of Aerosol Medicine* 21 (1), 77-84.

Olsson, B., 1995. Aerosol particle generation from dry powder inhalers - Can they equal pressurized metered dose inhalers. *Journal of Aerosol Medicine* 8 (3), S13-19.

Olsson, B., 1997. Can *in vitro* measurements predict the lung deposition of dry powder inhalers? *Journal of Aerosol Medicine* 10 (1), S13-16.

Ooi, J., Traini, D., Hoe, S., Wong, W., Young, P.M., 2011. Does carrier size matter? A fundamental study of drug aerosolisation from carrier based dry powder inhalation systems. *International Journal of Pharmaceutics* 413 (1-2), 1-9.

Otto-Knapp, R., Conrad, F., Hoesch, S., Metzenauer, P., Maus, J., Noga, O., Petzold, U., Kunkel, G., 2008. Efficacy and safety of formoterol delivered through the Novolizer®, a novel dry powder inhaler (DPI) compared with a standard DPI in patients with moderate to severe asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 21 (1), 47-53.

Pavkov, R., Mueller, S., Fiebich, K., Singh, D., Stowasser, F., Pignatelli, G., Walter, B., Ziegler, D., Dalvi, M., Dederichs, J., Rietveld, I., 2010. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Current Medical Research and Opinion* 26 (11), 2527-2533.

Pedersen, S., Hansen, O.R., Fuglsang, G., 1990. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Archives of Disease in Childhood* 65 (3), 308-310.

Pentafragas, D., 2007. Dry powder inhalation device for the simultaneous administration of more than one medicament. EP 2015812.

Pritchard, J.N., 2001. The influence of lung deposition on clinical response. *Journal of Aerosol Medicine* 14 (1), S19-26.

Richards, R., Saunders, M., 1993. Need for a comparative performance standard for dry powder inhalers. *Thorax* 48 (11), 1186-1187.

Rissler, J., Asking, L., Dreyer, J.K., 2009. A methodology to study impactor particle reentrainment and a proposed stage coating for the NGI. *Journal of Aerosol Medicine* 22 (4), 309-316.

Rosenfeld, M., Gibson, R.L., McNamara, S., Emerson, J., Burns, J.L., Castile, R., Hiatt, P., McCoy, K., Wilson, C.B., Inglis, A., Smith, A., Martin, T.R., Ramsey, B.W., 2001. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 32 (5), 356-366.

Ross D.L. and Schultz R.K., 1996. Effect of inhalation flow rate on the dosing characteristics of dry powder inhaler (DPI) and metered dose inhaler (MDI) products. *Journal of Aerosol Medicine* 9 (2) 215-226.

Rotta, E.T., Amantea, S.L., Fröhlich, P.E., Becker, A., 2010. Plasma concentrations of salbutamol in the treatment of acute asthma in a pediatric emergency. Could age be a parameter of influence? *European Journal of Clinical Pharmacology* 66 (6), 605-610.

Schmid, O., 2010. Tiermodelle für Inhalationsstudien. Deutsches Aerosol Therapie Seminar.

Schuepp, K.G., Straub, D., Moller, A., Wildhaber, J.H., 2004. Deposition of aerosols in infants and children. *Journal of Aerosol Medicine* 17 (2), 153-156.

Schuepp, K.G., Jauernig, J., Janssens, H.M., Tiddens, H., Straub, D.A., Stangl, R., Keller, M., Wildhaber, J.H., 2005. *In vitro* determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants. *Journal of Aerosol Medicine* 18 (2), 225-235.

Skoner, D., Angelini, B., Gentile, D., Kenyon, D., 2000. Pediatric airflow profiles with the new mometasone furoate dry powder inhaler (MF-DPI). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105 (1), S16.

Srichana, T., Martin, G.P., Marriott, C., 1998. Dry powder inhalers: The influence of device resistance and powder formulation on drug and lactose deposition *in vitro*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 7 (1), 73-80.

- Stapleton, K.W., Guentsch, E., Hoskinson, M.K., Finlay, W.H., 2000. On the suitability of k-epsilon turbulence modeling for aerosol deposition in the mouth and throat: A comparison with experiment. *Journal of Aerosol Science* 31 (6), 739-749.
- Storey-Bishoff, J., Noga, M., Finlay, W.H., 2008. Deposition of micrometer-sized aerosol particles in infant nasal airway replicas. *Journal of Aerosol Science* 39 (12), 1055-1065.
- Svartengren, K., Lindestad, P.A., Svartengren, M., Bylin, G., Philipson, K., Camner, P., 1994. Deposition of inhaled particles in the mouth and throat of asthmatic subjects. *European Respiratory Journal* 7 (8), 1467-1473.
- Takano, H., Nishida, N., Itoh, M., Hyo, N., Majima, Y., 2006. Inhaled particle deposition in unsteady state respiratory flow at a numerically constructed model of the human larynx. *Journal of Aerosol Medicine* 19 (3), 314-328.
- Taki, M., Marriott, C., Zeng, X.M., Martin, G.P., 2010. Aerodynamic deposition of combination dry powder inhaler formulations in vitro: A comparison of three impactors. *International Journal of Pharmaceutics* 388 (1-2), 40-51.
- Tal, A., Golan, H., Grauer, N., Aviram, M., Albin, D., Quastel, M.R., 1996. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *Journal of Pediatrics* 128 (4), 479-484.
- Tamura, G., Sakae, H., Fujino, S., 2012. *In vitro* evaluation of dry powder inhaler devices of corticosteroid preparations. *Allergology International* 61 (1), 149-154.
- Telko M.J. and Hickey A.J., 2005. Dry powder inhaler formulation. *Respiratory Care* 50 (9) 1209-1227.
- Trofast, E., Falk, E., 1996. Agglomeration of finely divided powders. US 5551489.
- Usmani, O.S., Biddiscombe, M.F., Barnes, P.J., 2005. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of β_2 -agonist particle size. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172 (12), 1497-1504.
- Van der Palen, J., Eijsvogel, M.M., Kuipers, B.F., Schipper, M., Vermue, N.A., 2007. Comparison of the Diskus[®] inhaler and the Handihaler[®] regarding preference and ease of use. *Journal of Aerosol Medicine* 20 (1), 38-44.
- Vestbo, J., Hurd, S.S., Rodriguez-Roisin, R., 2012. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) - why and what? *Clinical Respiratory Journal* 6 (4), 208-214.
- Vidgren, M., Arppe, J., Vidgren, P., Hyvarinen, L., Vainio, P., Silvasti, M., Tukiainen, H., 1994. Pulmonary deposition and clinical-response of TC^{99m}-labeled salbutamol delivered from a novel multiple dose powder inhaler. *Pharmaceutical Research* 11 (9), 1320-1324.

Vidgren, M., Silvasti, M., Vidgren, P., Sormunen, H., Laurikainen, K., Korhonen, P., 1995. Easyhaler® multiple dose powder inhaler - practical and effective alternative to the pressurized MDI. *Aerosol Science and Technology* 22 (4), 335-345.

Vogelberg, C., Kremer, H.J., Ellers-Lenz, B., Engel, M., Maus, J., Conrad, F., Hermann, R., 2004. Clinical evaluation of the peak inspiratory flow generated by asthmatic children through the Novolizer®. *Respiratory Medicine* 98 (10), 924-931.

Voshaar, T., 2009. Role of particulate matter and small airways in treatment of asthma with inhalative fixcombinations. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 134, S390-393.

Wachtel, H., 2010. Can pediatric throat models and air flow profiles improve our dose finding strategy? *Respiratory Drug Delivery conference 2010* (1), 195-204.

Walsh, J., Bickmann, D., Breitzkreutz, J., Chariot-Goulet, M., EuPFI, 2011. Delivery devices for the administration of paediatric formulations: Overview of current practice, challenges and recent developments. *International Journal of Pharmaceutics* 415 (1-2), 221-231.

Webb, J., Rees, J., Clark, T.J.H., 1982. A comparison of the effects of different methods of β_2 -sympathomimetics in patients with asthma. *British Journal of Diseases of the Chest* 76 (4), 351-357.

Wildhaber, J.H., Devadason, S.G., Wilson, J.M., Roller, C., Lagana, T., Borgstrom, L., LeSouef, P.N., 1998. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler in asthmatic children. *European Journal of Pediatrics* 157 (12), 1017-1022.

Willson, H.G., 1928. Postnatal development of the lung. *American Journal of Anatomy* 41 (1), 97-122.

Yang, T.T., Li, S., Wyka, B., Kenyon, D., 2001. Drug delivery performance of the mometasone furoate dry powder inhaler. *Journal of Aerosol Medicine* 14 (4), 487-494.

Zainudin, B.M.Z., Biddiscombe, M., Tolfree, S.E.J., Short, M., Spiro, S.G., 1990. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurized metered dose inhaler, as a dry powder and as a nebulized solution. *Thorax* 45 (6), 469-473.

Zanen, P., Vanspiegel, P.I., Vanderkolk, H., Tushuizen, E., Enthoven, R., 1992. The effect of the inhalation flow on the performance of a dry powder inhalation system. *International Journal of Pharmaceutics* 81 (2-3), 199-203.

Zhang, Y., Chia, T.L., Finlay, W.H., 2006. Experimental measurement and numerical study of particle deposition in highly idealized mouth-throat models. *Aerosol Science and Technology* 40 (5), 361-372.

Zhang, Y., Gilbertson, K., Finlay, W.H., 2007. *In vivo-in vitro* comparison of deposition in three mouth-throat models with Qvar® and Turbuhaler® inhalers. *Journal of Aerosol Medicine* 20 (3), 227-235.

8. Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von Herrn Prof. Jörg Breitzkreutz am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf in Zusammenarbeit mit der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG in Ingelheim am Rhein.

Herrn Prof. Jörg Breitzkreutz danke ich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung eines interessanten und aktuellen Promotionsthemas, sowie für die stete Unterstützung und Diskussionsbereitschaft während meiner Promotionszeit. Er ermöglichte mir die Teilnahme an zahlreichen Kongressen, Fort- und Weiterbildungen. Vielen Dank.

Herrn Prof. Peter Kleinebudde danke ich für die Übernahme des Koreferats und die Ratschläge und Diskussionen während meiner Zeit am Institut.

Deborah Bickmann (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein) danke ich für die unterstützende Begleitung meiner Promotionsarbeit, die zahlreichen Ratschläge während meiner Promotionszeit und die gemeinsame Zeit bei Kongressen und Seminaren. Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Deborah und Luca Bickmann für die Bereitschaft zur Inhalation durch die verschiedenen Inhalatoren und der Aufzeichnung der Inhalationsprofile.

Herrn Dr. Herbert Wachtel (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein) danke ich für die Möglichkeit Untersuchungen mit der elektronischen Lunge in seinem Labor durchzuführen, für die Umwandlung der aufgenommenen Inhalationsprofile für die elektronische Lunge sowie für wertvolle Ratschläge.

Herzlich danken möchte ich allen Mitarbeitern der Abteilung „Respiratory Drug Delivery“ (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein). Herrn Dr. Markus Wolkenhauer danke ich für die Unterstützung bei der Herstellung der interaktiven Mischungen und für zahlreiche Diskussionen. Herrn Andree Jung, sowie den Praktikanten Herrn Matthias Metzger und Frau Swantje Völler für die Unterstützung während meiner Versuche mit der elektronischen Lunge und den monodispersen Aerosolen.

Für die Betreuung zum Fachapotheker danke ich Herrn Dr. Klaus Knop.

Herrn Dr. Markus Thommes und Frau Dr. Miriam Pein danke ich für die stete Hilfsbereitschaft.

Frau Annemarie Schmitz und Frau Dr. Maike Lohrmann gilt mein Dank für die Entwicklung und Validierung der HPLC-Analytik zur Quantifizierung von Salbutamolsulfat.

Dr. Jonathan Vaassen danke ich für die Anfertigung der REM-Aufnahmen.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Sandra Lindert und Pegah Erfanian Abdoust für die Zusammenarbeit während der Zeit Ihrer Diplomarbeit am Institut bedanken.

Meinen Kollegen am Institut danke ich für die unvergessliche Zeit am Institut und auf den zahlreichen Reisen, insbesondere meinen Büronachbarn Dr. Eva Maria Janßen und Raphael Krampe, sowie bei Dr. Martin Hermes und Carl Moritz Wagner für die vielen angenehmen Stunden und Diskussionen.

Meinen Eltern, meinem Bruder Benjamin, Marko sowie meinen Mädels Anne, Jennifer, Julia, Patricia und Julia danke ich für Ihre großartige Unterstützung.