



**Systematisch modifizierte pädiatrische
Mund-Rachenmodelle zur Charakterisierung von
etablierten und neuartigen Inhalationskonzepten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Laura Madeleine Falkenstein (geb. Grzywotz)

aus Essen

Düsseldorf, Juli 2023

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

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz
2. Jun.-Prof. Dr. Michael Hacker

Tag der mündlichen Prüfung: 25. September 2023

„You’re entirely bonkers. But I’ll tell you a secret. All the best people are.”

- *The Cheshire Cat in Alice’s Adventures in Wonderland, Lewis Carroll* -

Für Markus

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
Glossar.....	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Inhalative Arzneiformen	1
1.1.1 Historie.....	1
1.1.2 Anatomie der Atemwege.....	1
1.1.3 Inhalationstherapie.....	3
1.1.3.1 Ziele der inhalativen Therapie.....	3
1.1.3.2 Anwendungsgebiete	5
1.1.3.3 Inhalatoren.....	8
1.1.3.3.1 Dosieraerosole (pMDIs).....	9
1.1.3.3.2 Pulverinhalatoren (DPIs).....	10
1.1.3.3.3 Soft Mist Inhaler (SMI).....	11
1.1.3.3.4 Vernebler.....	11
1.1.3.3.5 Vaporizer und Sublimationsinhalator	12
1.1.3.4 Anatomische und physiologische Besonderheiten bei Kindern	14
1.1.4 Bestimmung des aerodynamischen Durchmessers und der Lungendeposition	19
1.1.4.1 In vivo.....	20
1.1.4.2 In silico	21
1.1.4.3 In vitro	22
1.2 <i>Rapid Prototyping</i> mittels FDM™	28
1.3 Cannabinoide	30
1.3.1 Herkunft und Wirkmechanismus	30
1.3.2 Cannabis als Arzneimittel	32

2	Ziele der Arbeit.....	34
3	Ergebnisse und Diskussion.....	35
3.1	Wirkstoffdeposition in pädiatrischen Rachenmodellen.....	35
3.1.1	Depositionsuntersuchungen am Pulverinhalator.....	36
3.1.1.1	Enthaltene Dosis.....	36
3.1.1.2	Strömungswiderstand	37
3.1.1.3	Physiologische Parameter	38
3.1.1.3.1	Einfluss der inspiratorischen Flussrate	39
3.1.1.3.2	Inspiratorische Vitalkapazität (IVC).....	42
3.1.1.4	Modellentwicklung mithilfe des 3D-Drucks (<i>Proof of Concept</i>)	44
3.1.1.4.1	Einfluss der Schichthöhe	44
3.1.1.4.2	Einfluss des Polymermaterials	47
3.1.1.5	Anatomische Parameter	51
3.1.1.5.1	Einfluss der Einlassgeometrie	51
3.1.1.5.2	Einfluss von Veränderungen in der Trachea	53
3.1.1.5.2.1	Physiologischer Hintergrund	53
3.1.1.5.2.2	Position	54
3.1.1.5.2.3	Länge.....	55
3.1.1.5.2.4	Innendurchmesser.....	57
3.1.1.5.2.5	Kombination der Einzelfaktoren.....	59
3.1.1.5.3	Einfluss von Veränderungen in der Epiglottis	62
3.1.1.5.4	Einfluss von Veränderungen des Larynx	64
3.1.1.5.5	Einfluss von Veränderungen im Pharynx	68
3.1.1.5.6	Einfluss von Veränderungen im Zungenbereich.....	69
3.1.1.5.7	Multiple Einengungen/ Worst-case-Szenario.....	71
3.1.1.5.7.1	Flow nach Ph. Eur.	71
3.1.1.5.7.2	Erhöhte Flussrate.....	74

3.1.2	Depositionsuntersuchungen am Dosieraerosol	77
3.1.2.1	Enthaltene Dosis	77
3.1.2.2	Anatomische Parameter.....	78
3.1.2.2.1	Einfluss der Einlassgeometrie.....	78
3.1.2.2.2	Multiple Einengungen/ Worst-case-Szenario	81
3.1.3	Zusammenfassung.....	83
3.2	Vaporisierung von Cannabidiol.....	86
3.2.1	Vaporisierungskonzept/ Optimierung der CBD-Verdampfung.....	86
3.2.1.1	Einfluss anorganischer Trägermaterialien	87
3.2.1.2	Einfluss metallischer Trägermaterialien.....	90
3.2.1.2.1	Thermisches Verhalten verschiedener Metalle	90
3.2.1.2.2	Trocknungsversuche zur Eignung metallischer Träger	92
3.2.1.2.3	Benetzbarkeit.....	94
3.2.1.2.4	Vaporisierung.....	95
3.2.1.3	Einfluss der Vaporisierungstemperatur	96
3.2.1.4	Einfluss der Vaporisierungszeit	98
3.2.1.5	Einfluss der Trägerdicke.....	100
3.2.1.6	Einfluss der aufgebrauchten Dosis.....	101
3.2.1.7	Einfluss der Schichtdicke.....	103
3.2.1.8	Einfluss des Imprägniervolumens	104
3.2.1.9	Vaporisation aus Pulver oder Lösung.....	104
3.2.1.10	Einfluss der Plattenposition	106
3.2.1.11	Einfluss der Trägerdimensionen	108
3.2.1.12	Gleichförmigkeit der vaporisierten Dosis	109
3.2.2	Zusammenfassung.....	110
3.3	Depositionsuntersuchung von vaporisiertem CBD.....	111
3.3.1	Enthaltene Dosis	111

3.3.2	Anatomische Parameter	112
3.3.2.1	Einfluss der Einlassgeometrie	112
3.3.2.2	Multiple Einengungen/ Worst-case-Szenario.....	114
3.3.3	Zusammenfassung.....	118
4	Zusammenfassung.....	119
5	Experimenteller Teil.....	123
5.1	Materialien	123
5.1.1	Arzneistoffe.....	123
5.1.2	Hilfsstoffe	123
5.1.3	Fertigarzneimittel.....	123
5.1.4	Metalle	124
5.1.5	Polymere.....	124
5.1.6	Weitere Substanzen.....	124
5.1.7	Geometrien als Probeneinlass.....	125
5.2	Methoden	126
5.2.1	Methoden zur Charakterisierung inhalativer Arzneiformen	126
5.2.1.1	Bestimmung der enthaltenen/ abgegebenen Dosis	126
5.2.1.1.1	DPI.....	126
5.2.1.1.2	pMDI.....	126
5.2.1.1.3	Vaporisierte Arzneistoffe	126
5.2.1.2	Aerodynamische Beurteilung.....	127
5.2.1.2.1	DPI.....	127
5.2.1.2.1.1	Allgemeiner Aufbau	127
5.2.1.2.1.2	Bestimmung der extrathorakalen Deposition, der pulmonalen Deposition und der In-vitro-Lungendosis.....	130
5.2.1.2.1.3	Berechnung des massenmedianen aerodynamischen Durchmessers (MMAD) und der geometrischen Standardabweichung (GSD)	130

5.2.1.2.1.4	Bestimmung des spezifischen Strömungswiderstandes	130
5.2.1.2.2	pMDI	131
5.2.1.2.3	Vaporisierte Arzneistoffe.....	131
5.2.2	Vaporisierung von Cannabidiol	133
5.2.3	Trocknung.....	134
5.2.4	Herstellungsmethoden.....	134
5.2.4.1	Herstellung der Beschichtungslösung.....	134
5.2.4.2	Herstellung der Imprägnierlösungen	135
5.2.4.3	Herstellung der anorganischen Träger.....	135
5.2.5	Analytische Methoden.....	136
5.2.5.1	Gehaltsbestimmungen mittels HPLC	136
5.2.5.1.1	Salbutamolsulfat	136
5.2.5.1.2	Cannabidiol	138
5.2.5.2	Partikelgröße	140
5.2.5.3	Polarisationsmikroskopie	140
5.2.5.4	REM	141
5.2.5.5	Kontaktwinkel.....	141
5.2.5.6	Temperaturmessungen.....	141
5.2.5.7	Reinheitsuntersuchung via LC-MS	141
5.2.5.8	Reinheitsuntersuchung via $^1\text{H-NMR}$	142
5.2.5.9	Reinheitsuntersuchung via Massenspektrometrie.....	143
5.2.5.10	Schmelz- und Siedepunktanalyse	143
5.2.6	Rapid Prototyping zur Konstruktion und Realisierung von Rachenmodellen	144
5.2.6.1	Umwandlung des idealisierten pädiatrischen Modells nach Bickmann u. Wachtel	144
5.2.6.2	Konstruktion der Einengungen	146

5.2.6.2.1	Konstruktion der Trachea-Einengung.....	146
5.2.6.2.2	Konstruktion der Epiglottis-Einengung	146
5.2.6.2.3	Konstruktion der Larynx- Einengung.....	147
5.2.6.2.4	Konstruktion der Pharynx- Einengung.....	147
5.2.6.2.5	Konstruktion der Zungen-Einengungen	148
5.2.6.3	Konstruktion eines Rachenmodells mit multiplen Einengungen	148
5.2.6.4	Modellverschmelzung und Slicing.....	149
5.2.6.5	3D-Druck (3DP).....	150
5.2.6.5.1	PLA und PET-G.....	150
5.2.6.5.2	ABS, ASA und TPU 98.....	151
5.2.6.6	Post-Processing.....	151
5.2.7	Statistische Methoden und graphische Darstellungen	151
6	Literatur.....	153
7	Anhang	173
8	Danksagung.....	178
9	Eidesstattliche Erklärung.....	181

Abkürzungsverzeichnis

3DP	3D-Druck
ABS	Acrylbutadienstyrol
Ac	Aceton
ACN	Acetonitril
AD	abgegebene Dosis
Al	Aluminium
AM	Additive Fertigungstechnik
API	active pharmaceutical ingredient
ACI	Andersen-Kaskadenimpaktor (Gerät D nach Ph. Eur.)
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ASA	Acryl-Styrol-Acrylnitril
AZV	Atemzugvolumen
BREP	boundary representation
c	Konzentration
CAD	computer-aided design
Cap	Rückstand des Arzneistoffs in der Kapsel
CBC	Cannabichromen
CBD	Cannabidiol
CBG	Cannabigerol
CB1/2R	CB ₁ -Rezeptor/ CB ₂ -Rezeptor
CF	zystische Fibrose
CFD	critical fluid dynamics
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID	corona virus disease; Coronavirus-Erkrankung
CuSn6	Bronze (Kupferlegierung mit 6 % Zinn)
CuZn37	Messing (Kupferlegierung mit 37 % Zink)

DCM	Dichlormethan
DoE	Design of experiments (statistische Versuchsplanung)
DPI	dry powder inhaler, Pulverinhalator
DS	Dravet-Syndrom
ECS	Endocannabinoidsystem
ETD	extrathorakale Deposition
FKW	vollständig fluorierter Fluorkohlenwasserstoff
FDA	US Food and Drug Administration
FDM™	Fused Deposition Modeling
FMEA	Failure Mode and Effects Analysis
gcode	geometrischer Code
Gl.	Gleichung
GSD	geometric standard deviation, geometrische Standardabweichung
HFA	Hexafluoracetone
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HKFW	wasserstoffhaltiger Fluorkohlenwasserstoff
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICH	International Conference on Harmonization/ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICRP	International Commission on Radiological Protection
ICS	inhalative Glukokortikoide
ID	Innendurchmesser
IOM	Institute of Medicine
IRDS	infant respiratory distress syndrome, Surfactant-Mangel-Syndrom
Iso	Isopropylalkohol
IVC	inspiratorische Vitalkapazität
IVLD	In-vitro-Lungendosis

LABA	langwirksames β_2 -Sympathomimetikum
LAMA	langwirksames Anticholinergikum
Lj.	Lebensjahr
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
LOD	limit of detection, Nachweisgrenze
LOQ	limit of quantification, Bestimmungsgrenze
LTRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonist
MA	idealisiertes adultes Metallmodell
MeOH	Methanol
MMAD	massenmedianer aerodynamischer Durchmesser
MP	idealisiertes pädiatrisches Metallmodell
MSLI	Mehrstufiger Flüssigkeitsimpaktor (Gerät C nach Ph.Eur.)
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang
NAZ	Nasal-Atmungszyklus
NGI	Next Generation Impactor (Gerät E nach Ph. Eur.)
NIF	Nicht-inhalierbare Fraktion
OCS	orale Glucocorticoide
PD	pulmonale Deposition
PETG	Polyethylenterephthalat Glykol
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch, 10. Ausgabe, (Pharmacopoeia europaea)
PIF	peak inspiratory flow rate, inspiratorischer Spitzenfluss
PIP	paediatric investigation plan, pädiatrisches Prüfkonzept
PK	Pharmakokinetik
PLA	Polymilchsäure
pMDI	pressurized metered dose inhaler, Druckgas-Dosierinhalator
PP	3D-gedrucktes pädiatrisches Modell
PSD	Partikelgrößenverteilung

Abkürzungsverzeichnis

Q	Flussrate/ Volumenstrom
R ²	Bestimmtheitsmaß
RABA	Schnell wirksames β_2 -Sympathomimetikum
REM	Rasterelektronenmikroskop
RS-Virus	Respiratorisches Synzytial-Virus
RSD	relative Standardabweichung (Variationskoeffizient)
Rt	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
s	Standardabweichung
s.	siehe
S.	Seite
SABA	kurzwirksames β_2 -Sympathomimetikum
SF-Cu	Kupfer
SiO ₂	Glas
SIP	Sample induction port, Standardprobeneinlass
SMI	Soft mist inhaler, Doppelstrahl-Impaktionsinhalator
SST	Stahl, unlegiert
STL	Stereolithographie
TAZ	Tidal-Atmungszyklus
THC	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
TPU	thermoplastisches Polyurethan
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
USP	United States Pharmacopoeia - Amerikanisches Arzneibuch

Glossar

Abgegebene Dosis (AD)

Unter der abgegebenen Dosis (kurz: AD) versteht man die Arzneistoffmenge, welche das Inhalationsdevice verlässt bzw. von diesem freigesetzt wird, und durch den Patienten eingeatmet werden kann.

Aerosol

Ein zweiphasiges System, welches aus einer kontinuierlichen gasförmigen und einer diskontinuierlichen festen oder flüssigen Phase besteht.

Computer-aided design (CAD)

Abkürzung für computer-aided design; darunter versteht man die computerunterstützte Konstruktion von Objekten und Modellen.

Kapselrückstand (Cap)

Als Kapselrückstand (kurz: Cap) wird die Arzneistoffmenge bezeichnet, die nach der Inhalation zurückbleibt.

Deklariertes Gehalt

Der deklarierte Gehalt ist die abgegebene Dosis die, laut Hersteller inhaliert werden kann und vom Inhalator freigesetzt wird bzw. diesen verlässt.

Enthaltene Dosis

Die enthaltene Dosis ist eine für diese Arbeit verwendete Größe und beschreibt die experimentell bestimmte Menge an Arzneistoff, die als Einzeldosis zur Inhalation theoretisch zur Verfügung steht. Sie dient als Ersatz zur *abgegebenen Dosis*, um die Einflüsse der inspiratorischen Flussrate zu nivellieren.

Extrathorakale Deposition (ETD)

Die extrathorakale Deposition (kurz: ETD) bezeichnet die Summe der Arzneistoffmenge, die in den oberen Atemwegen des Patienten bzw. in der Einlassgeometrie und dem Vorabscheider abgeschieden wird.

Geometrische Standardabweichung (GSD)

Die geometrische Standardabweichung (kurz: GSD) bezeichnet den Quotienten aus dem D_{84} - und dem D_{50} -Wert (MMAD, siehe *MMAD*). Nimmt dieser kleinere Werte als 1,2 an, spricht man von einer monodispersen Mischung. Der Wert der GSD ist dimensionslos.

Inhalationsparameter

Unter dem Begriff Inhalationsparameter sind alle Einstellungen zusammengefasst, die in dem experimentellen Aufbau bei der simulierten Inspiration verändert wurden (inspiratorische Flussrate, inspiratorische Vitalkapazität, Inhalationszeit).

In-vitro-Lungendosis (IVLD)

Als In-vitro-Lungendosis wird der Anteil an $<5 \mu\text{m}$ großen Partikeln von der abgegebenen Dosis (AD) bezeichnet. Sie ist Teil der pulmonalen Dosis und wird durch Interpolation bestimmt. Dafür wird die kumulative abgeschiedene Arzneistoffmenge der einzelnen Schalen des Next Generation Impactors (NGI) gegen den Grenzdurchmesser aufgetragen.

Massenmedianer aerodynamischer Durchmesser (MMAD)

Der massenmediane aerodynamische Durchmesser (kurz: MMAD) bezeichnet eine Größe, bei welcher, bei Auftragung der kumulativen Arzneistoffmenge gegen die Grenzdurchmesser, 50 % der abgeschiedenen Partikel bzw. Tröpfchen größer und 50 % kleiner diesem sind.

Nicht-inhalierbare Fraktion (NIF)

Die nicht-inhalierbare Fraktion (kurz: NIF) beschreibt den Anteil an CBD, der zwar verdampft, jedoch bei den vorgegebenen Testparametern nicht in das Rachenmodell gelangt ist.

Oropharyngeales Modell

Oropharyngeale Modelle sind Modelle des oberen Respirationstraktes und der zuführenden Atemwege. Sie dienen als realistische oder idealisierte Replikat und können je nach Individuum (Alter, Geschlecht, Entwicklung, Pathophysiologie) unterschiedliche Dimensionen annehmen. Ein oropharyngeales Modell umfasst die Mundhöhle (inklusive der Zunge), den Pharynx, die Epiglottis, den Larynx und die Trachea. Sie basieren auf computer- und/ oder magnetresonanz-tomografischen Daten.

Pulmonale Deposition (PD)

Die pulmonale Dosis beschreibt die abgeschiedene Arzneistoffmenge, die nicht extrathorakal, sondern hinter dem Vorabscheider im Impaktor abgeschieden wird.

Standardprobeneinlass (SIP)

Beim Standardprobeneinlass handelt es sich um eine vom USP oder Ph. Eur. bereitgestellte rechtwinklige Einlassgeometrie für die Nutzung des Impaktors.

1 Einleitung

1.1 Inhalative Arzneiformen

1.1.1 Historie

Seit mehr als 2000 Jahren ist die Inhalation aus medizinischen Gründen und kultureller Manifestation in verschiedensten Kulturen bekannt.¹ Schon die alten Ägypter und Indianer verbrannten Pflanzen(-teile) und Harze, um die alkaloidhaltigen Dämpfe einzuatmen und sich deren anticholinergen und/ oder halluzinogenen Wirkungen zunutze zu machen.² Über die Zeit wurden dabei unterschiedliche Inhalationstechnologien und -zubereitungen entwickelt z. B. für die Therapie von Asthma und Tuberkulose. Erst 1654 wurde das erste Inhalationsgerät durch Christopher Bennet in seinem Buch *Theatri Tabidorum* beschrieben.³ Der Begriff *Inhaler* fand erst über 100 Jahre später durch den Arzt John Mudge Einzug in den Sprachgebrauch.⁴ Durch wachsendes Verständnis hinsichtlich der pulmonalen Wirkstoffgabe wurde der Begriff *Aerosol* geboren und damit die medizinische Indikation gefestigt.⁵

1.1.2 Anatomie der Atemwege

Alle an der Atmung beteiligten Organe und Strukturen werden zusammenfassend unter dem Begriff „Respirationstrakt“ beschrieben.⁶ Dieser ist aufgebaut aus den zuführenden, luftleitenden Atemwegen und jenen, die am Gasaustausch zwischen Lunge und Blut beteiligt sind. Er lässt sich in die oberen Atemwege (extrathorakal), bestehend aus Nasenraum, dem Pharynx und dem Larynx, und die unteren Atemwege (intrathorakal), bestehend aus der Trachea und dem Bronchialbaum, gliedern (Abbildung 1). Die Trachea bildet den Eingang zum Bronchialsystem und teilt sich in die zwei Hauptbronchien: der rechte teilt sich in drei und der linke in zwei Bronchien auf. Der gesamte Bronchialbaum gliedert sich in 23 Teilungsgenerationen, welche in verschiedene Bereiche organisiert sind. Die Abschnitte der Atemwege sind in Tabelle 1 veranschaulicht. Generation 1 bis 10 bilden die Bronchien und 11 bis 15 die Bronchiolen, die ab Position 16 in den Terminalbronchiolen enden. Über die Generationen 17 bis 19 schließen sich die respiratorischen Bronchiolen (*Bronchioli respiratorii*) und über 20 bis 22 die Alveolargänge (*Ductuli alveolares*) an.

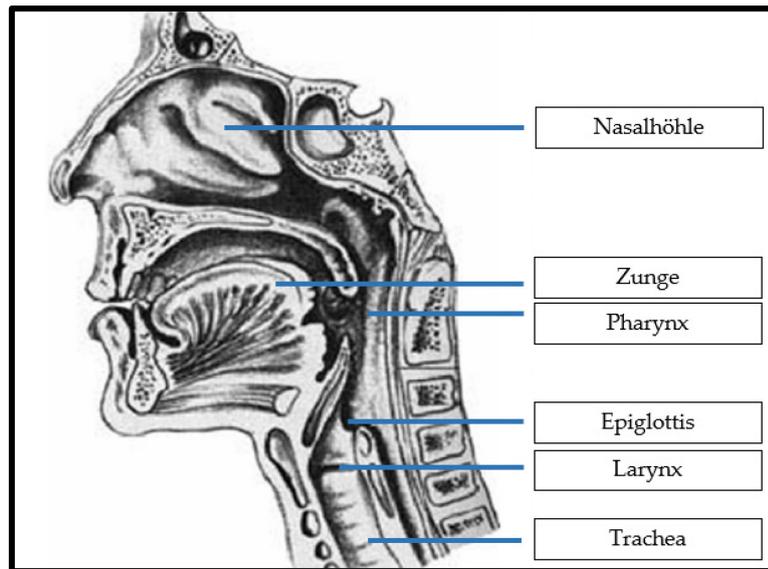


Abbildung 1 - Oropharynx mit seinen Kompartimenten – modifiziert nach Amirav et al.⁷

Diese münden in der 23. Generation in den Alveolarsäckchen (Sacculi alveolares), die mit Alveolen dicht besetzt sind.⁸ Mit Beginn der 11. Generation steigt die Gesamtquerschnittsfläche exponentiell auf über 400 cm² bis hin zu Generation 17 an. Analog dazu sinkt der relative Strömungswiderstand in der jeweiligen Generation nach Erreichen des Maximums in der vierten Generation.⁹ Während die Generationen 0 - 16 dem Lufttransport dienen und schleimproduzierende Zellen enthalten, beginnt ab der Generation 17 der Gasaustausch zwischen der inhalierten Luft und dem Blut. Im Gegensatz zu den vorherigen Bronchiolen, die reich an glatter Muskulatur sind (das Epithel ist hier frei von schleimproduzierenden Zellen) finden sich in der Gasaustauschzone geringe Mengen an Muskelfasern. Die großen Atemwege (0. - 8. Generation) weisen ein Volumen von 50 mL und eine Oberfläche von 290 cm² auf. Das Volumen der kleinen Atemwege ist 90-fach vergrößert, die Oberfläche ca. 4800-fach.¹⁰

Tabelle 1 - Abschnitte der Atemwege.⁹

Teilungsgeneration																							
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Trachea	Bronchien										Bronchiolen					Terminalbronchiolen	Bronchioli respiratorii			Ductuli alveolares			Sacculi alveolares

1.1.3 Inhalationstherapie

1.1.3.1 Ziele der inhalativen Therapie

Neben Oralien, Transdermalien und Rektalien finden sich Inhalativa seit langer Zeit als „Zubereitungen zur Inhalation“ im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.). Diese sind im Ph. Eur. definiert als „[...] flüssige, halbfeste oder feste Darreichungsformen, die in der Lunge als Dampf oder Aerosol angewendet werden, um eine lokale oder systemische Wirkung zu erzielen.“ Dabei können sie einen oder mehrere Wirkstoffe (APIs) enthalten, die in einem Träger entweder gelöst oder dispergiert vorliegen können.¹¹

Die inhalative Therapie bietet zahlreiche Vorteile gegenüber der sonst dominierenden oralen Therapie. Durch direktes Ansteuern der Atemwege kann der First-Pass-Metabolismus umgangen und eine schnellere oder stärkere Wirkung erzeugt werden.^{12,13} Über den intestinalen First-Pass-Effekt würde ein Arzneistoff rascher abgebaut und stünde nicht mehr vollständig für seine pharmakologische Wirkung zur Verfügung.¹⁴ Dies gilt zum Beispiel für Aminosäuren, Proteine und Impfstoffe, die über eine orale Darreichung durch den Magen und Darm metabolisiert werden.¹⁵ Um eine Wirkung zu erreichen, die der oralen Verabreichung vergleichbar ist, ist pulmonal eine geringere effektive Dosis nötig.¹⁶ Unerwünschte gastrointestinale Arzneimittelwirkungen (UAWs) und die Probleme einer pH- oder magenfüllgradabhängigen Metabolisierung und Absorption können umgangen werden.¹⁷⁻¹⁹ Nicht nur die große Oberfläche der Lunge erlaubt eine hohe Exposition. Auch die dünne Schleimhautbarriere von $\approx 0,2 - 1 \mu\text{m}$ in den unteren Atemwegen ermöglicht einen rapiden Arzneistoffdurchtritt in den systemischen Kreislauf.^{9,20,21}

Trotz allem erfordert eine Inhalation nicht zuletzt die Compliance und die (körperliche und seelische) Kooperationsfähigkeit des Patienten. Nur durch eine gezielte Inhalation, die ausreichend lang und stark ist, kann die therapeutische Dosis erreicht werden. Dafür muss der Patient die entsprechenden anatomischen und physiologischen Parameter aufweisen. Neben dem Patienten selbst, wird der Therapieerfolg maßgeblich durch das Device (siehe dazu Kapitel 1.1.3.3) und die Arzneizubereitung entschieden.²² Wie zu Beginn des Kapitels erklärt, kann die Konsistenz der Zubereitung von fester, halbfester oder flüssiger Natur sein, bevor sie in ein Aerosol überführt wird. Die Eigenschaften beider Stadien der Zubereitung (ausgebrachte Arzneiform vs. im Inhalator) tragen zum Therapieerfolg bei.

Umgekehrt richten sich jegliche Anforderungen an das Arzneimittel nach dem Zielort im Respirationstrakt, dem verwendeten Device und den individuellen Gegebenheiten und Fähigkeiten des Patienten.

Physikalische und physikochemische Partikeleigenschaften bedingen maßgeblich die Eigenschaften des entstehenden Aerosols und damit das Depositionsverhalten und die Arzneimittelperformance. Dabei spielen neben der Partikelgröße, -form und -dichte auch die Hygroskopizität und Elektrostatik eine Rolle.^{22,23} Vor allem die Partikelgröße bzw. der aerodynamische Durchmesser (AD) beeinflussen den Mechanismus der Deposition.^{24,25} Heyder et al. zeigten, dass Partikel $> 15 \mu\text{m}$ während einer oralen Inhalation ausschließlich aufgrund ihrer Trägheit durch Impaktion im non-ziliären thorakalen Bronchialraum (bestehend aus Mundhöhle, Trachea und die ersten Bronchialverzweigungen) abgeschieden werden.²⁶ Partikel in einem Größenbereich von $2 - 15 \mu\text{m}$ werden in den extrathorakalen und oberen ziliären thorakalen Atemwegen über Impaktion und in den unteren ziliären thorakalen Atemwegen sowie non-ziliären thorakalen Atemwegen über Sedimentation abgeschieden. Partikel, welche in die Regionen hinter dem Pharynx gelangen, haben gewöhnlich einen medianen aerodynamischen Durchmesser von $< 6 \mu\text{m}$.²⁷ Die Deposition von Partikeln $< 2 \mu\text{m}$ geschieht ausschließlich über Sedimentation in den non-ziliären thorakalen Atemwegen, der Alveolarregion.^{28,29} Grundsätzlich werden noch kleinere Partikel ($< 0,6 - 0,3 \mu\text{m}$) seltener abgeschieden und neigen dazu, wieder exhalier zu werden.²⁶ Sind die Partikel $< 1 \mu\text{m}$, ist der vorherrschende Depositionsmechanismus in den genannten Regionen die sogenannte Brownsche Diffusion.²⁴

Je nach Partikelgröße können unterschiedliche Regionen des Respirationstraktes erreicht und dort die Partikel abgeschieden werden. Dies kann man sich zunutze machen, indem man Partikelgrößen modifiziert, um den theoretischen Depositionsort festzulegen. Die meisten therapeutischen Aerosole sind allerdings heterodispers und weisen Partikelgrößenverteilungen in einem bestimmten Bereich statt nur einer definierten Partikelgröße auf. Zur Charakterisierung dient der massenmediane aerodynamische Durchmesser (MMAD), der in der Produktentwicklung und zur Qualitätskontrolle zu bestimmen ist. Am Beispiel des Asthma bronchiale, dessen Pathophysiologie im Verlauf des Kapitels genauer erläutert wird, lässt sich diese Notwendigkeit veranschaulichen. Grundsätzlich ist bei diesem Krankheitsbild der gesamte Respirationstrakt in das Krankheitsgeschehen involviert.³⁰⁻³²

Während bei schwachen Formen des Asthma bronchiale die oberen Atemwege adressiert werden, sind es bei starken Formen die unteren Atemwege, um die Entzündung lokal zu behandeln. So zeigte der Einsatz von kleinen Partikeln aus inhalativen Glucocorticoiden (ICS) durch Erreichen tieferer Lungenbereiche einen höheren Therapieerfolg als große Partikel aus β_2 -Sympathomimetika.^{25,33}

Als weiterer entscheidender Einflussfaktor des Therapieerfolges gilt die Arzneistoffabsorption. Mit einer Oberfläche von rund 70 – 140 m² bietet die adulte Lunge eine große Fläche zur Arzneistoffdeposition.⁸ Das Erreichen der Zielregion allein reicht aber nicht, damit potenzielle Arzneistoffe ihre Wirkung entfalten können. Diese müssen gelöst in der vorherrschenden Flüssigkeit vorliegen, um nicht durch partikuläre Clearingprozesse abtransportiert zu werden.¹⁹ Obwohl der Kontakt von Surfactant mit dem Arzneistoff die Löslichkeit von kleinen Molekülen erhöhen kann³⁴, lösen sich Arzneistoffe nur langsam und können daher Stunden oder sogar Tage in der Lunge verbleiben.^{35,36} Nach dem Lösen muss der Arzneistoff durch das Epithel transportiert werden, welches im Bereich der Trachea eine Dicke von 50 – 60 μm besitzt und im Bereich der Alveolen mit 0,2 μm wesentlich dünner ist und dadurch den Stofftransport erleichtert. Die Absorption und auch die thermodynamische Löslichkeit werden von den Moleküleigenschaften bestimmt. Bei der Stoffpermeation sind im Wesentlichen drei Mechanismen bekannt: parazellulären, transzellulären und Carrier-vermittelter Transport.³⁷ Schlussendlich lässt sich die pulmonale Arzneistoffverabreichung und damit der Therapieerfolg durch die Art des Aerosols, die Wahl des APIs, die Eigenschaften des verwendeten Device und der Arzneizubereitung optimieren.⁸

1.1.3.2 Anwendungsgebiete

Während im 19. Jahrhundert die inhalative Therapie von Tuberkulose im Vordergrund stand, ist heutzutage vor allem die Therapie von obstruktiven Atemwegserkrankungen⁸ (Asthma bronchiale, COPD) von Interesse. Des Weiteren gewinnen neue Therapieansätze wie die Vakzinierung³⁸, die pulmonale Gentherapie³⁹, die Behandlung von Schizophrenie⁴⁰, Morbus Parkinson⁴¹, Diabetes mellitus⁴² und bestimmten Krebsarten⁴³ Aufmerksamkeit.⁴⁴ Tabelle 2 gibt einen Überblick über den modernen Einsatz der Inhalationstherapien. Der Begriff „inhalativ“ beschreibt zwei mögliche Arzneistoffapplikationen: nasal- inhalativ oder oral-inhalativ. Dabei sind die Zielorte entweder die jeweiligen Schleimhäute oder die unteren Atemwege.

Tabelle 2 – Beispiele von in der Inhalationstherapie genutzten Arzneistoffen und die adressierte Indikation.^{8,45-48}

	Arzneistoffklasse	Arzneistoff	Indikation
Topisch	Antibiotika	Aminoglycoside (Tobramycin), β -Lactame Penicilline	Zystische Fibrose (CF)
		Pentamidine	HIV-Infektion
		Antiasthmatika	Salbutamol Budesonid
	Anticholinergika	Ipratropiumbromid	COPD
	Impfstoffe	Adenovirus Typ 5 Vektor	COVID
	Immunsuppressiva	Steroide (Tacrolimus)	Lungenfibrose
	Surfactant	Surfactant	ARDS/ IRDS
	Proteasen	Trypsin	Alveolare Proteinose
	Prostaglandine	Iloprost Prostacyclin	Primäre pulmonale Hypertension
Virustatika	Ribavirin	RS-Virus-Infektion	
Systemisch	Antiparkinsonmittel	Levodopa	Morbus Parkinson
	Antidiabetika	Insulin	Diabetes mellitus
	Antikoagulantien	Heparin	Thromboseprophylaxe
	Antimigränemittel	Ergotamin	Migräne
	Osteoporosemittel	Calcitonin	Osteoporose

Unterschieden werden kann dabei außerdem die Wirkweise des Arzneistoffs. Dieser kann entweder lokal auf den Schleimhäuten (topisch) oder systemisch über die Passage der Schleimhaut und das Eindringen in den Blutkreislauf wirken. Dabei ist die nasale Applikation, je nach Ziel, weniger oder besser geeignet. Eine sehr dünne Barriere der Nasenschleimhaut ermöglicht einen unkomplizierten und schnellen Übertritt in den Blutkreislauf nach Permeation des Arzneistoffs. Dieser wird dadurch schnell verfügbar. Bei starken Analgetika ist dies von großer Bedeutung. Die Nasensprays Instanyl® und Lazenda® beispielsweise enthalten den μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten Fentanyl. Dieser eignet sich aufgrund seines geringen Molekulargewichts und seiner lipophilen Eigenschaften zur transmukosalen Gabe zur Behandlung von episodischen Krebschmerzen („Durchbruchschmerzen“).⁴⁹

Wird die systemische Therapie mit Wirkstoffen hohen Molekulargewichts gewünscht, muss peroral inhaliert werden, um die unteren Atemwege und die Alveolen/ Bronchiolen zu erreichen.

Das Asthma bronchiale ist wohl die bekannteste Indikation von Inhalationsarzneimitteln. Dies liegt vor allem daran, dass die Erkrankung unabhängig von der Altersklasse weit verbreitet ist.⁵⁰ Das Krankheitsbild ist komplex. Durch das Vorliegen einer Typ-2-Inflammation werden Interleukine, Immunglobulin E und Signalproteine übermäßig von T-Helfer-Zellen und sogenannten „Innate Lymphoid Cells“ produziert und dadurch eine Entzündungskaskade initiiert.⁵¹ Als Ursachen gelten Umwelteinflüsse durch Allergene, inhalative Reizstoffe sowie genetische Einflussgrößen. Asthma wird in unterschiedliche Schweregraden eingeteilt und dementsprechend therapiert. Dabei sind die wesentlichen Symptome die erschwerte Ausatmung, Atemnot und Dyspnoe, trockener Husten, Giemen, Bronchokonstriktion, Ödeme, Dyskrinie und ein Remodeling der Atemwege.⁵² Letzteres wird vor allem durch Schwellung der kleinen Atemwege verursacht, die kürzlich als neuer Zielort der inhalativen Therapie identifiziert wurden.^{10,53} Die deutsche Atemwegsliga hat sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche ein Therapieschema ausgearbeitet (Abbildung 2), welches stufenartig aufgebaut ist.⁵⁴

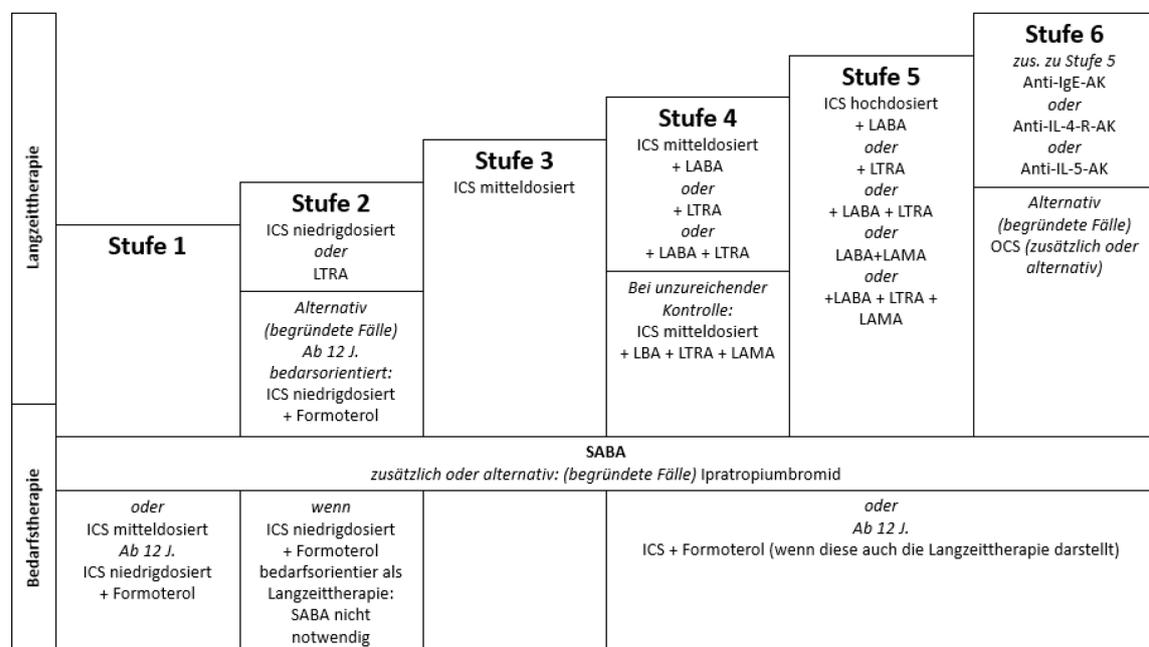


Abbildung 2 - Stufenschema der Asthmatherapie bei Kindern und Jugendlichen (ICS: inhalative Glucocorticoide, LTRA: Leukotrienantagonisten, LABA: Langwirksame β_2 -Sympathomimetika, LAMA: Langwirksame Anticholinergika, SABA: kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika, OCS: orale Glucocorticoide, IL-AK: Interleukin-Antikörper).⁵⁴

Abhängig von der Intention einer Lang- oder Kurzzeittherapie werden unterschiedliche Arzneistoffklassen verwendet. Bevorzugt werden dabei vor allem ICS unterschiedlicher Dosierung sowie Leukotrienantagonisten (LTRA z. B. Montelukast) und Anticholinergika (z. B. Tiotropiumbromid). Dabei gilt grundsätzlich „Reduzieren, wenn möglich, Intensivieren wenn nötig“. Die früher verwendeten Chromoglycine wie Nedocromil und die Verwendung von Theophyllin sind, nach aktueller Leitlinie (2020), obsolet.

Die Therapie bei Erwachsenen unterscheidet sich hauptsächlich im Verzicht von LTRA im Austausch gegen die Möglichkeit zur Verwendung von höherdosiertem ICS ab früheren Stufen. Bei Kindern wird die Therapie zusätzlich in sechs Stufen unterteilt. Dabei stehen die Sicherheit und die Vermeidung von Nebenwirkungen im Fokus. Daher ist die Kombination von ICS mit anderen Arzneistoffen erst ab Stufe 4 empfohlen. Unbehandelt und unter bestimmten Umständen kann das Asthma exazerbieren, d. h. sich deutlich verschlechtern. Wie anfänglich erörtert, zeigt Asthma bronchiale eine diverse Pathophysiologie, die wiederum eine heterogene Inhalationstherapie mit spezifischem Partikel-/ Formulierungsdesign erfordert. Neben der Partikelgröße, die in Betracht gezogen werden soll, um definierte Bereiche des Respirationstraktes anzusteuern, ist ebenso die Betrachtung der Lokalisation der Zielrezeptoren von Bedeutung. Diese sind zum Beispiel bei β_2 -Sympathomimetika adrenerge Rezeptoren, bei Ipratropiumbromid muskarinergen Rezeptoren (M). Während β_2 -Rezeptoren die höchste Rezeptordichte in den Alveolen aufweisen, sind M3-Rezeptoren vor allem in der Trachea vertreten.¹⁰ Allerdings ist der therapeutische Effekt stärker von der pulmonalen Dosis abhängig als von seinem Verteilungsmuster in der Lunge.⁵⁵

1.1.3.3 Inhalatoren

Während eine Vielzahl von Formulierungen und Technologien auf dem Markt erhältlich sind, bleiben die Prinzipien der Arzneistoffdispergierung und die Art des Inhalators überschaubar. Inhaliert werden kann mithilfe eines Pulverinhalators (engl. **D**ry **P**owder **I**nhaler, *DPI*), einem Druckgas-Dosierinhalator (engl. **p**ressurized **M**etered **D**ose **I**nhaler, *pMDI*), einem Normaldruck-Dosierinhalator (engl. **S**oft **M**ist **I**nhaler, *SMI*) und nicht zuletzt mit Verneblern.⁵⁶ Ebenso gibt es neuere Ansätze wie Verdampfungsgeräte (*Vaporizer*), die über Temperaturzufuhr das Arzneimittel bzw. den Arzneistoff selbst verdampfen. Die Wahl des Inhalators entscheidet über die Lungendeposition und damit über den Therapieerfolg.

Jeder Inhalator ist durch spezifische Eigenschaften charakterisiert, wie der spezifische Strömungswiderstand, der bei Inhalation überwunden werden muss oder die Dispergiertechnik, mit der das Aerosol erzeugt wird.⁵⁷ Barry und O'Callaghan haben den Einfluss der Inhalatorauswahl auf den Therapieerfolg bei Asthma bronchiale untersucht.⁵⁸ Dolovich et al. haben Empfehlungen zur Auswahl getroffen.^{59,60} Jedes Inhalationsgerät zeigt sowohl Vor- als auch Nachteile. Es gilt, diese im Hinblick auf Indikation und Gegebenheiten beim Patienten abzuwägen. Nicht zuletzt ist die Compliance des Patienten in Betracht zu ziehen, denn wie Barry und O'Callaghan postulierten, ist das „effektivste Device jenes, welches der Patient regelmäßig und in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des Arztes verwendet“.⁵⁸

1.1.3.3.1 Dosieraerosole (pMDIs)

Eines der am häufigsten verwendeten Inhalationsgeräte ist das von einem Druckgas betriebene Dosieraerosol (pMDI). Hierbei liegen die zu applizierenden Wirkstoffe gelöst oder dispergiert vor. Das gebildete Aerosol ist damit ein Zweiphasensystem aus gasförmigem Dispersionsmittel und fester oder flüssiger disperser Phase. Heutzutage werden wasserstoffhaltige oder vollfluorierte Fluorkohlenwasserstoffe (HFKW oder FKW) verwendet.⁶¹ Dazu zählen die druckverflüssigten Gase HFA 134a, HFA 227, HFA 152 und Isobutan.⁶²⁻⁶⁴ Zudem werden druckverdichtete Gase wie N₂, CO₂ und N₂O eingesetzt. In den meisten Fällen ist Ethanol als Cosolvens enthalten, welches außerdem den Zerstäubungsprozess und damit die entstehende Tröpfchengröße beeinflusst.⁶⁵

Die Dispergierung wird durch die Eigenschaften des Geräts und nur unwesentlich durch den Patienten beeinflusst. Anders als beim DPI ist die ausgebrachte Arzneistoffmenge (abgegebene Dosis) nicht von der inspiratorischen Leistung des Patienten abhängig. Die Inhalation erfordert jedoch maßgeblich eine gute Hand-Mund-Koordination, wenn der Arzneistoff nicht atemzuggesteuert austritt, sondern durch Aktivierung des Freisetzungsmechanismus.²⁷

Als Dosieraerosol in dieser Arbeit wurde SalbuHEXA1® N Dosieraerosol 200 Hub mit einem deklarierten Arzneistoffgehalt von 100 µg Salbutamol (als Sulfat) und einer abgegebenen Menge an 90 µg Salbutamol (als Sulfat) pro Inhalation verwendet.

1.1.3.3.2 Pulverinhalatoren (DPIs)

Pulverinhalatoren bilden neben den pMDIs eine der gängigsten Formen der Inhalatoren. Sie vereinen eine einfache Anwendbarkeit mit der höheren Stabilität einer festen, trockenen Arzneizubereitung.²⁷ Als eine treibgasfreie Variante wurde im Jahr 1971 als erstes DPI-Gerät von Bell et al der Spinhaler® (Boehringer Ingelheim) vorgestellt.⁶⁶ Über den inspiratorischen Atemstrom wird ein Pulver im Luftstrom dispergiert und als Zweiphasensystem aus fest und gasförmig eingeatmet. Dabei wird zwischen aktiven und passiven Pulverinhalatoren unterschieden sowie zwischen Einfach- und Mehrdosenbehältnissen.

Aktive Pulverinhalatoren setzen den Arzneistoff spitzenflussunabhängig vom einatmenden Patienten frei. Dabei werden sich Pumpen bzw. Blasebalge zu Nutze gemacht, um einen künstlichen Luftstrom zu generieren (z. B. Exhubera®).⁴² Über die Jahre wurde der aktive Ansatz per Federmechanismen und Spritzen verfolgt, jedoch befinden sich zurzeit keine aktiven Pulverinhalatoren auf dem deutschen Markt.

Eine Vielzahl von passiven Inhalatoren ist erhältlich, die sich hinsichtlich ihrer Funktionsprinzipien und ihrer Dosierung unterteilen lassen. Tabelle 3 gibt eine Übersicht von ausgewählten passiven Modellen. Die Ausbringung des Arzneimittels ist atemzuggesteuert und erfordert keine Koordination zwischen Einatmen und gleichzeitiger Aktivierung. Als Formulierung wird häufig eine interaktive Pulvermischung gewählt, durch welche schlechte Fließeigenschaften und geringe Volumina einer Einzeldosis des Arzneistoffs umgangen werden können.⁶⁷ Dafür wird der mikronisierte Arzneistoff mit einem Trägerstoff deutlich größerer Partikelgröße (z. B. Laktosemonohydrat) gemischt und agglomeriert.

Tabelle 3 - Beispiele von passiven Pulverinhalatoren.

Typ	Dosierungsmechanismus	Beispiele
Einzeldosis-Inhalator	Mit Pulver gefüllte Gelatinekapsel	Cyclohaler®, Elpenhaler®, HandiHaler®, Spinhaler® Aerolizer®, Breezehaler®
Einzeldosierter Mehrdosen-Inhalator	Blister, (Ring-)Tablette	Diskhaler®, MAGhaler® ⁶⁸
Mehrdosen-Inhalator	Pulverreservoir	Novolizer®, Easyhaler®, Turbohaler®, Twisthaler®

Durch Prallabscheidung im Inhalator kann die Mischung desagglomeriert werden. Der größere Trägerstoff wird im Rachen abgeschieden und lediglich die Wirkstoffe, die die optimale Größe zur Lungengängigkeit besitzen, gelangen in die Lunge. Allerdings lassen sich nicht alle Wirkstoffe als inhalative Pulvermischung bereitstellen. Oft treten elektrostatische Effekte auf und verhindern damit eine vollständige Arzneistoffabgabe. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass die pharyngeale Deposition durch unzureichende Desagglomeration erhöht sein kann,^{59,69,70} was nicht nur in einer geringeren Lungendosis resultiert, sondern auch die Gefahr erhöht, dass Patienten, die mit ICSs behandelt werden, Candidosen in den oberen Atemwegen erleiden.

1.1.3.3.3 Soft Mist Inhaler (SMI)

Als Normaldruck-Dosierinhalatoren eingegliedert, kommen die Soft Mist Inhaler (SMI) ohne Treibgas aus, ohne jedoch die Vorteile eines pMDI zu verlieren. Die nötige Tröpfchendisersion bzw. Zerstäubung wird rein mechanisch vorzugsweise durch Federkraft erzeugt. Anders als Vernebler, die über eine längere Zeit Arzneistoff freigeben, wird die ausgebrachte Dosis beim SMI mit einem einzigen Atemzug eingeatmet. Verglichen mit DPIs und pMDIs weist der Respimat® (Boehringer Ingelheim) z. B. ein ähnliches Muster bei zugleich hoher Lungendeposition und geringer oropharyngealer Deposition auf.⁷¹⁻⁷⁵ Vorteilhaft erweist sich hier die langsame und langanhaltende Ausbringung und Erzeugung des feinen Aerosols. Dies ermöglicht dem Patienten ein kontrolliertes Einatmen.⁷⁶⁻⁷⁸ Dabei ist die Ausbringung des Aerosols 5-fach langsamer als die bei einem treibgasgesteuertem pMDI.⁷⁹

1.1.3.3.4 Vernebler

Vernebler sind Systeme der inhalativen Arzneistoffapplikation über mehrmalige Inhalationsschritte. Am weitesten verbreitet sind dabei die Jet- und die Ultraschallvernebler. Der Jetvernebler funktioniert nach dem Bernoulli-Prinzip: komprimiertes Gas strömt durch eine enge Öffnung und erzeugt einen Niederdruckbereich am Ausgang eines Flüssigkeitsrohres.⁶⁰ Dadurch wird eine Arzneistofflösung angesaugt und via Gasstrom in feine Tröpfchen dispergiert. Im Gegensatz dazu wird beim Ultraschallvernebler über einen schwingenden Piezokristall (1 - 3 MHz) eine Flüssigkeitsfontäne erzeugt. Über die Schwingungsfrequenz lassen sich die resultierenden Tröpfchengrößen beeinflussen.^{27,59} Vernebler bieten den Vorteil der Applikation einer hohen Dosis über eine längere Zeit.

Statt eines einzelnen Atemzugs werden zum Erlangen der vollständigen Dosis mehrere Inhalationsvorgänge benötigt. Eine exakte Einzeldosis kann nicht vorherbestimmt werden. Zwar lassen sich die Devices mit unterschiedlichen Arzneistofflösungen befüllen, allerdings müssen die gewählten APIs in Wasser löslich sein. Allgemein erreichen lediglich 10 % der Dosis im Vernebler die Lungen, da die erzeugten Tröpfchen zu groß und kaum lungengängig sind.^{55,80}

1.1.3.3.5 Vaporizer und Sublimationsinhalator

Neuere Systeme bedienen sich dem Prinzip der Vaporisierung. Arzneistoffe als Trockensubstanz werden durch Konvektion oder Konduktion erhitzt. Die so vaporisierten Wirkstoffe können über den Atemstrom inhaliert werden.

Vaporizer erlangten ihre Aufmerksamkeit durch die medizinisch genutzte Verdampfung von Cannabis (siehe Kapitel 1.3). Als führender Hersteller entsprechender Heißlufterzeuger (Vapormed) gilt die Medizinproduktfirma Storz & Bickel GmbH (D-Tuttlingen). Pflanzenmaterial wird in eine Kammer gefüllt, bei definierter Temperatur erhitzt, vaporisiert und eingeatmet. Mittlerweile lassen sich auch Wirkstoffe aus vordosierten Lösungen verdampfen, die zuvor auf ein Trägerkissen aufgetropft worden sind. Das stetig entstehende Aerosol wird in einer Art Ballon gesammelt und kann aus diesem inhaliert werden. Dabei entscheidet der Inhalationsvorgang, die Wiederholungsrate und die Zusammensetzung des Pflanzenmaterials die Dosis.

Als einziger auf dem Markt befindlicher „Metered Dose Inhaler“, welcher zur exakten Dosierung von Medizinalcannabis durch Verdampfung entwickelt wurde, hält der SyqeAir Inhaler® (Syqe Israel) vordosierte Cannabiseinheiten („VaporChips“) in Form von zertifiziertem Pflanzenmaterial in einer Kartusche bereit.⁸¹⁻⁸³

Ein innovatives System stellt das Produkt Staccato® dar. Dies ist ein neuartiger Sublimationsinhalator, welcher über das Prinzip der Kondensation ein Aerosol erzeugt.⁸⁴ Dabei wird reiner Arzneistoff auf eine dünne Metallschicht aufgetragen, in kürzester Zeit sublimiert und vom Patienten über einen einzigen Atemzug inhaliert.⁸⁵ Im Falle von Loxapin heißt der Inhalator mit genanntem Prinzip Adasuve® (Abbildung 3).^{86,87} Schon Rabinowitz et al. beschrieben das Prinzip der Arzneistoffbereitstellung über Vaporisation von Reinsubstanzen aus dünnen Arzneistofffilmen aufgetragen auf Metallsubstraten.⁸⁸ Allgemein wird ein solches Prinzip der Aerosolerzeugung als „thermisch“ bezeichnet.



Abbildung 3 – Adasuve® -Gerät in geöffnetem Zustand.

Der verdampfte API kondensiert anschließend im Luftstrom und bildet feine Tröpfchen. Entscheidend für eine geringe Arzneistoffzersetzung ist eine rapide Erhitzung eines Arzneistofffilmes, der so dünn wie möglich sein sollte.⁸⁹ Durch die Inhalationsluft wird der Kondensationsprozess gesteuert und damit direkt die Tröpfchengröße. In einem Bereich von 15 – 45 L/min nimmt die Teilchengröße (MMAD) ungefähr mit der Quadratwurzel der Durchflussrate ab.^{84,90} Sobald der Arzneistoff sublimiert ist, kondensiert er augenblicklich und aggregiert. Die Aggregierungsrate ist dabei abhängig von der Partikelanzahl pro Volumen: je höher die Flussrate desto weniger Aggregation.⁸⁸ Dinh et al. zeigten an Versuchen mit Rachenmodellen, dass dadurch eine geringe und konstante oropharyngeale Deposition erfolgte. Bei Inhalatoren, die eine konstante Partikelgröße in Abhängigkeit von der Durchflussrate erzeugen, würde die Deposition im Oropharynx mit zunehmender Inhalationsrate zunehmen.⁹¹

Vorteile solcher Sublimationsinhalatoren sind zum einen die direkte Verwendung von Reinstoffen und die Möglichkeit der exakten Dosierung. Durch die Beeinflussung der Inhalationsrate lassen sich die Tröpfchengrößen steuern, was den Nachteil mit sich bringt, dass ungenügende Inhalationsgeschwindigkeiten zu höheren oropharyngealen Depositionen führen würden. Trotz der innovativen Technologie, bei welcher die Gefahr einer Verbrennung des Produktes so gering wie möglich gehalten wird, und der Arzneistoff bis zur Verwendung trocken und stabil gelagert werden kann, ist das Gerät zum einmaligen Gebrauch bestimmt und kann als umweltunfreundlich bezeichnet werden. Nach einmaligem Gebrauch sind Kunststoffgehäuse, Halbleiterplatten und Metallbestandteile zu entsorgen. Eine Wiederverwendung der Rohstoffe erfolgt nicht.

1.1.3.4 Anatomische und physiologische Besonderheiten bei Kindern

Das Depositionsverhalten von Aerosolen unterscheidet sich stark durch interindividuelle Anatomien der Atemwege,⁹²⁻⁹⁴ die nicht nur zwischen Individuen gleichen Geschlechts, Größe und Alter bestehen. Bei Kindern sind die individuellen Unterschiede noch stärker ausgeprägt, sowohl hinsichtlich anatomischer als auch physiologischer Gegebenheiten und nicht zuletzt der kognitiven Entwicklung.⁹⁵ Die Summe der Atemwegsdimensionen nimmt zwar mit steigender Körpergröße zu⁹⁶, jedoch nicht proportional. Während der Entwicklung verändert sich der Aufbau des Respirationstraktes. Wie in Kapitel 1.1.2 erläutert, werden bei Erwachsenen 23 Generationen des Bronchialsystems unterschieden, welches durch weite Verzweigungen im Alveolarbereich geprägt ist. Diese bilden sich vor allem postnatal bis zum 7. Lebensjahr (Lj) aus. Bei Geburt sind lediglich 21 Generationen ausgeprägt.^{97,98} Jede Verzweigung der Luftwege trägt zur Steigerung des Gesamatemwegsquerschnitts bei, die Einzeldurchmesser und die Strömungsgeschwindigkeit nehmen analog zum Hagen-Poiseuille'schen Gesetz ab. Willson konnte zeigen, dass die Anzahl der Alveolen vor allem nach der Geburt bis zum 8. Lj exponentiell auf über 300 Millionen ansteigt,⁹⁹⁻¹⁰¹ erst danach erhöht sich auch deren Durchmesser. Dunnill bestätigte diesen Befund und bestimmte die Anzahl der Alveolen bei Geburt auf 20 Millionen.⁹⁸ Ebenso beobachteten er und Amirav et al., dass das Lungenvolumen auf die Größenzunahme der Alveolen zurückzuführen ist, welche sich bis ins Erwachsenenalter vollzieht.¹⁰¹ Als Beispiel nannte er die Verdopplung des Volumens zwischen dem 8. und 25. Lj und schlussfolgerte, dass die linearen Abmessungen, wie der Durchmesser, um die Kubikwurzel aus 2 zunehmen. Während ein Säugling z. B. ein Lungenvolumen von 200 mL aufweist, beträgt dies beim Achtjährigen 2,2 L und beim Erwachsenen 5,5 L.

Aufgrund der engeren Atemwege ist der Atemwegswiderstand bei Kindern erhöht und nimmt zum Erwachsenenalter hin ab, ebenso die Dehnbarkeit des Thorax.⁷ Die Dehnbarkeit der Lunge nimmt hingegen zu.⁹⁶ Sind die Atemwege jedoch pathophysiologisch verengt oder entartet (durch Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale und COPD oder auch durch den Alterungsprozess) kommt es zu einer Erhöhung des Atemwegswiderstands und zu einer verringerten pulmonalen Dosis.¹⁰² Abbildung 4 stellt die Anatomie des Oropharynx eines Erwachsenen und eines Kindes gegenüber. Zum Oropharynx gehört die Nasen- und Mundhöhle, der Pharynx, die Epiglottis und der Larynx.

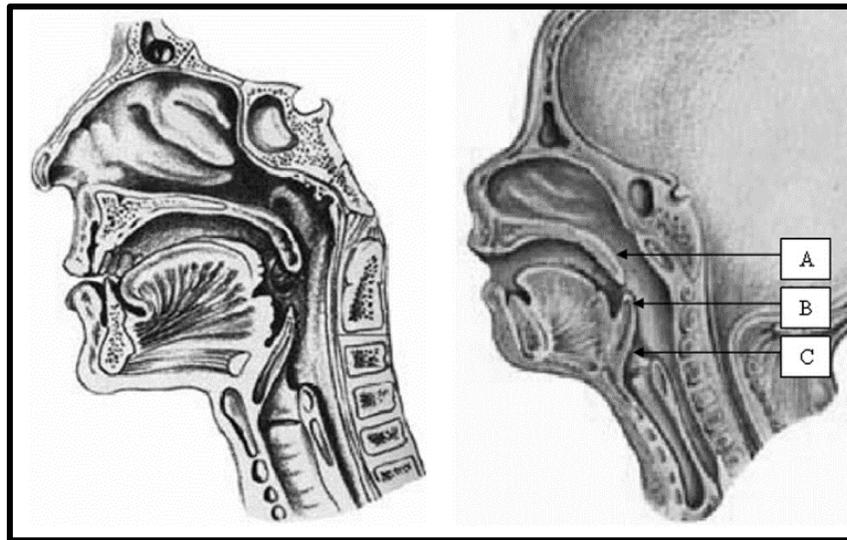


Abbildung 4 - Vergleich des Oropharynx eines Erwachsenen (links) und eines Kindes (rechts) - modifiziert nach Amirav et al.⁷ (A: Pharynx und Supraglottis, B: Epiglottis, C: Larynx).

Im Kindesalter unterscheiden sich dabei nicht nur die Dimensionen der genannten Bereiche, sondern auch die Lokalisation und Position zu den anderen Strukturen. Da die Atemwege kontinuierlich reifen, ist das anatomische Grundgerüst und die Konfiguration eines Erwachsenen erst im Alter von sieben bis acht Jahren erreicht.¹⁰³

Im Vergleich zu Erwachsenen sind die Nasenlöcher bei Kindern kleiner und können durch Mucus oder Verkrustungen zusätzlich blockiert sein. Da Kinder bis zu ihrem 18. Lebensmonat vorwiegend über die Nase atmen, kommt es hier vorwiegend zur nasalen Deposition; die Lungendeposition ist reduziert.^{101,104} Dies ist hinsichtlich einer inhalativen Therapie problematisch. Becquemin et al. und Chua et al. fanden heraus, dass die Nasenatmung bei Kindern im Vergleich zur oralen Atmung zu einer 2-3-fach geringeren pulmonalen Dosis führt. Erklärt werden konnte dies anhand der höheren Widerstände, Flussraten und damit Turbulenzen in der Nase und dem Nasopharynx.^{104,105} Im Gegensatz dazu ist bei Kindern die Zunge im Vergleich zum Volumen der Mundhöhle groß; dadurch kann es zu einer Obstruktion der Atemwege kommen.^{106,107} Der Pharynx ist bei Kindern kürzer jedoch breiter als bei adulten Personen. Zusätzlich ist das Gewebe weniger starr und bietet dementsprechend ein höheres Kollabierungspotential, vor allem während der Inspiration.⁷ Der Kehldeckel (Epiglottis) ist im jungen Alter noch eng und schlaff. Seine Form unterscheidet sich von der des Erwachsenen und ähnelt eher dem griechischen Buchstaben Omega (Ω).¹⁰⁶ Die Epiglottis ist nahe dem Gaumen lokalisiert und bildet dort einen spitzen Winkel von 45° .⁷ Bis zum 5. Lj. nähert sich die Struktur der adulten Form an.

Der Kehlkopf ist bei Kindern unter 3 Jahren noch höher und nahe der Zunge gelegen.^{7,107} Während sich die Form bis zum 2. Lj. ausgebildet hat, findet das Längenwachstum bis zum 5. Lj. statt. Bis zum 15. Lj. ändert sich die Position des Larynx.¹⁰⁸ Danach kommt es vor allem zur geschlechterspezifischen Ausbildung des Kehlkopfes, welche die Unterschiede der Stimmlaute zwischen Mädchen und Jungen ausmacht.¹⁰⁹ Der untere Teil des Oropharynx wird aus der Trachea gebildet, bei welcher es sich um eine elastische „Röhre“ von 11 cm Länge und 2 cm Durchmesser bei Erwachsenen handelt.¹¹⁰ Sie dient der Verbindung zum Bronchialbaum und leitet die Luft in den linken und den rechten Lungenflügel. Die Trachea ist bei Kindern verkürzt und bis zum 6. Lj. eher rundlicher, enger und weicher ausgebildet. Bei Erwachsenen nimmt sie eine ellipsoide Form an^{107,111} Amirav et al. stellten die Hypothese auf, dass die beschriebenen anatomischen Unterschiede die Begründung dafür sein könnten, dass Kinder die Nasenatmung bevorzugen, um das Erreichen der unteren Atemwege zu ermöglichen.⁷

Während die Lungenentwicklung ein kontinuierlicher Prozess in der Kindheit ist, ist die Lungenfunktion abhängig vom Alter, Geschlecht, Größe und Ethnie.¹¹² Spirometrische Parameter können über die globalen multiethnischen „The Global Lung Initiative“ (GLI) -Gleichungen vorausgesagt werden.¹¹³ Grundsätzlich weisen Kinder eine höhere Atemfrequenz als Erwachsene auf, die allerdings eine eher untergeordnete Rolle bei der erhöhten Arzneistoffdeposition spielt. Hierbei kommen vor allem die höheren Widerstände in den nasalen Bereichen zum Tragen.^{102,110} Durch das Älterwerden sinkt die Atemfrequenz während das Tidalvolumen (Luftvolumen pro Atemzug) steigt. Beides resultiert in einer höheren Lungendeposition inhalierter Arzneistoffe.¹¹⁰ Aufgrund ihres kleineren Gesamtvolumens kommt es bei Kindern innerhalb des Oropharynx zu höheren Flussgeschwindigkeiten und damit zu höheren Scherkräften.^{7,114} Potentiell können so mehr Partikel in den oberen Atemwegen impaktieren und sich die Partikelverteilung dadurch verschieben.¹¹⁵ Chua et al. fanden heraus, dass die Impaktion jedoch dadurch reduziert wird, dass Kinder während der Inhalation keine hohen Flussraten erreichen.¹⁰⁴

Nicht nur anatomische und physiologische Bedingungen haben einen Einfluss auf das Depositionsverhalten von Arzneistoffen im Erwachsenen und Kind. Auch die Wahl des Inhalators für den jeweiligen Patienten ist entscheidend. Je nachdem ob man einen pMDI oder DPI verwendet, welches Mundstück das Device besitzt oder ob der spezifische Strömungswiderstand hoch oder niedrig ist, kann es einen Einfluss auf die Position der Zunge, den Querschnitt der Mundhöhle, des Pharynx und des Larynx haben.¹¹⁶

Nicht zuletzt sind auch die Kopfhaltung und die Beschaffenheit der Mukosa wichtige Einflussparameter bei der Anwendung von Inhalativa.^{102,117}

Es ist ersichtlich, dass geschlechts- und altersspezifische Unterschiede die Variabilität der oberen Atemwege und damit das Depositionsverhalten von Arzneistoffen maßgeblich beeinflussen. Zahlreiche In-vivo-Studien bestätigten, dass die pulmonale (PD) und extrathorakale Deposition (ETD) sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen stark variiert und damit der Therapieerfolg maßgeblich beeinflusst werden kann.^{115,118} Sind die Atemwege pathophysiologisch verändert, ist der Atemwegswiderstand erhöht. Die resultierende verminderte regionale Belüftung, asymmetrische Atemwege und ein Kollaps der großen Atemwege können das Abscheideverhalten von Arzneistoffen negativ beeinflussen.^{119,120}

Die heutige Inhalationstherapie beruht und fokussiert sich größtenteils auf die Erwachsenenpopulation. Dabei ist die pädiatrische Inhalationstherapie aufgrund zuvor erörterter Unterschiede besonders herausfordernd. Die auf dem Markt befindlichen Inhalatoren sind für den Einsatz bei Kindern mehr oder weniger geeignet.

pMDIs erzeugen bei Aktivierung eine Aerosolwolke, die vollständig und unmittelbar eingeatmet werden muss. Der Patient muss darin geschult sein, die Inhalatoren vor Gebrauch zu schütteln, um eine homogene Verteilung des Arzneistoffs im Gas zu erzielen. Die Koordination zwischen Inhalatoraktivierung und Einatmung muss erlernt werden. Als optimale Voraussetzungen fanden Newman et al.¹²¹ und Dolovich et al.¹²² heraus, dass das Start-Inhalationsvolumen im besten Fall gleich der funktionellen Residualkapazität, der Inhalationsstartpunkt gleich der Auslösung des Devices und die inspiratorische Flussrate < 60 L/min gefolgt von einer zehn sekundigen Atemhaltezeit sein sollte.

Die genannten Voraussetzungen sind von Kindern nicht zu erfüllen. Allein zur richtigen Vorbereitung bedarf es die Hilfe eines (geschulten) Erwachsenen. Die Schwierigkeit der Aktivierungs-Einatmungskoordination bleibt jedoch bestehen.¹²³ Die Entwicklung von sogenannten *Spacern* ermöglichte zumindest eine teilweise Umgehung dieses Problems. Das Aerosol, welches mit einer Geschwindigkeit von mind. 30 m/s und einer relativ großen Tröpfchengröße aus dem Device austritt, neigt dazu, rasch im Rachen zu impaktieren.¹²⁴

Damit kommen im Durchschnitt lediglich 10 - 20 % der ausgebrachten Dosis in der Lunge an. Durch Verwendung von Spacern wird das Aerosol für eine gewisse Zeit in der Schwebe gehalten, sodass der Patient in der Lage ist, zu inhalieren, ohne es mit dem gleichzeitigen Auslösen des Inhalers koordinieren zu müssen. Des Weiteren kann der MMAD bis zu 25 % herabgesetzt werden und das Aerosol liegt homogener verteilt in der Lunge vor.¹²⁵ Wolsdorf et al. wiesen nach, dass bei einem Patienten, der mithilfe eines Spacers inhalierte, die Zunge heruntergedrückt wird, was in einer 50 %igen Abscheidung der Aerosolmasse unter dem Larynx resultierte.¹²⁶

Ähnlich wie durch den Einsatz von Spacern wird die Ausbringzeit des Aerosols bei SMIs verlängert (auf z. B. 1,5 s beim RespiMat® (Boehringer Ingelheim)). Dies ist jedoch immer noch zu schnell für Kinder. Die unmittelbare Inhalation der ausgebrachten Dosis kann nicht gewährleistet werden. Zudem sind Kinder zwischen 3 und 4 Jahren vornehmlich Nasenatmer^{127,128} und können nur kleine Volumina inhalieren. Lösungsansätze zur Verbesserung des Therapieerfolgs bei Kindern sind die Verwendung von Gesichtsmasken oder der Wechsel auf andere Inhalatorarten wie Vernebler. Dabei kann die Nasenatmung mit einbezogen werden. Durch Mehrfachinhalation ist es möglich, ein größeres Volumen bzw. eine größere Arzneistoffmenge aufzunehmen. Daher können Vernebler auch für Kinder unter zwei Jahren benutzt werden.¹²⁹ Nachteilig sind hier die lange Dauer einer Anwendung, die schlechte Dosierbarkeit und ein ungünstiges Arzneistoffdepositionsprofil durch eine zu große Tröpfchengröße.

Bei Erwachsenen finden DPIs ein großes Indikationsspektrum, sind jedoch für den Einsatz in der pädiatrischen Population ungeeignet. Zur Ausbringung des Arzneimittels ist es notwendig, einen hohen inspiratorischen Fluss aufzubringen. Diverse Arbeitsgruppen fanden diesbezüglich heraus, dass die von DPIs abgegebene Dosis signifikant von der Flussrate abhängig ist.¹³⁰⁻¹³⁴ Des Weiteren ist der spezifische Strömungswiderstand ein wichtiges Inhalatormerkmal. Ehtezazi et al. zeigten, dass je kleiner dieser Parameter wird, desto größer werden die Durchmesser in den Atemwegen des Oropharynx.¹¹⁴

Neuere Inhalatorarten wie die Vaporizer bzw. Inhalationsinhaler sind für den Einsatz bei Kindern weitestgehend unerforscht.

1.1.4 Bestimmung des aerodynamischen Durchmessers und der Lungendeposition

Inhalierete Partikel oder Tröpfchen unterliegen, basierend auf ihrer Form, Größe und ihrem Gewicht, unterschiedlichen Depositionswegen in den Atemwegen. Unabhängig von der Art des Depositionsmechanismus spielt der Ort dabei eine entscheidende Rolle. Im oberen Teil der Atemwege, dem Oropharynx, hat eine abgeschiedene Arzneistoffmenge keine therapeutisch beabsichtigte Wirkung. Werden die unteren Atemwege erreicht, gibt es abhängig von den physikochemischen Eigenschaften des Partikels gute Chancen der Wirksamkeit.⁹¹

Die quantitative Bestimmung der Deposition im Oropharynx ist ein fundamentaler Schritt zur Charakterisierung von Inhalatoren und deren Eignung zu einer bestimmten arzneilichen Therapie. Wie in den vorangegangenen Kapiteln erläutert, hängt dabei die Deposition von Teilcheneigenschaften, Geschwindigkeiten, Inspirationsvolumen und der Atemwegsmorphologie ab. Des Weiteren bedingt die Art der Inspiration (nasal vs. oral) das Schicksal der Partikel. Der Mechanismus der Deposition über die nasale Route ist vor allem die Impaktion.¹⁰⁵ Die Passagezeit durch die Nase beträgt $< 0,1$ s. Gelangen Partikel von einer Größe von $1 - 3 \mu\text{m}$ in die Nase, impaktieren sie stärker mit höherer Flussrate. Der geometrische Partikeldurchmesser steht dabei über seine Dichte in Beziehung zum aerodynamischen Durchmesser (AD) und wird durch Gleichung 1 (Gl. 1) beschrieben.⁵⁶

$$AD = p^{\frac{1}{2}}d \quad \text{Gl. 1}$$

AD: aerodynamischer Durchmesser, p : Dichte, d : geometrischer Durchmesser

Becquemin et al. gehen davon aus, dass die Deposition in der Nase vor allem im Druckabfall begründet liegt.¹⁰⁵ Bei Kindern ist die Deposition signifikant höher, was an der schwächeren Ventilation und den schmalen Nasengeometrien liegt.¹⁰⁵ Phalen et al. dagegen sehen die nasale Depositionsrate vor allem in der Flussrate begründet, was Brand et al. kontrovers diskutieren.^{115,135} Eine Korrelation scheint schwierig, da aufgrund altersspezifischer Unterschiede die Vorhersage von Depositionsprozessen erschwert ist. Generell gilt, dass mit steigender Partikelgröße die Deposition proximal verschoben ist.¹¹⁵ Während bei Atemzugvolumenerhöhung Partikel mit einer Größe von $1 \mu\text{m}$ tiefer in die Lungenbereiche gelangen, kann dies bei Partikeln von $3 \mu\text{m}$ nicht mehr erreicht werden.

Sie werden in den schmalen zuführenden Atemwegen abgeschieden. Partikel $> 5 \mu\text{m}$ sind dagegen nicht mehr in der Lage, in volumetrische Lungentiefen (V_P) $> 600 \text{ cm}^3$ vorzudringen, selbst wenn das Atemzugvolumen (AZV) erhöht ist.¹¹⁵ Für alle Partikelgrößen gilt: bei starker Reduzierung des AZV wird die Gesamtheit der Partikel im Oropharynx abgeschieden. Wird die inspiratorische Flussrate reduziert, steigt die Verweildauer in den oberen Kompartimenten und damit auch die Wahrscheinlichkeit der Sedimentation; die Lungendosis wird verringert.¹¹⁵

Zur Bestimmung der individuellen Depositionsmuster gibt es verschiedene Ansätze, die im Folgenden erläutert werden.

1.1.4.1 In vivo

Im diagnostischen Bereich gibt es unterschiedliche Möglichkeiten, das Ausmaß der Lungendeposition zu untersuchen. Dabei ist eine In-vivo-Methode wohl die realitätsgetreueste und zugleich auch die schwierigste. Studien sind zeitaufwendig und teuer. Gerade in der pädiatrischen Population fehlt es an Kooperation, Patienten hinsichtlich der Bedienung der Inhalatoren¹³⁶ oder der zeitlich bestimmten Probenentnahme.¹³⁷ Drei Arten von Studien sind als In-vivo-Variante vorgesehen: pharmakokinetische¹³⁸, pharmakodynamische¹³⁹ und szintigrafische Studien.¹⁰²

Es besteht die Möglichkeit über die Plasmakonzentration des Arzneistoffes nach Inhalation und der Beurteilung spirometrischer Parameter Rückschlüsse auf die Deposition des Arzneistoffs zu ziehen. Um die exakte Verteilung zu visualisieren, werden Partikel mit radioaktiven Agentien wie z. B. Technetium-99m markiert und mit einer Gamma-Kamera detektiert.⁷ An sich wird diese Methode als sicher eingestuft, jedoch ethisch gesehen im pädiatrischen Bereich in Frage gestellt.

Des Weiteren konnten monodisperse Partikel (Diethylhexylsebacat oder Polystyren) mit Fluoreszenzmarkierung versehen, vom Patienten inhaliert und anschließend fluoreszenzmikroskopisch bestimmt werden.^{115,140} Es zeigte sich, dass Rückschlüsse von monodispersen Partikeln auf polydisperse Partikelmischungen mit einer geometrischen Standardabweichung (GSD) von < 2 annehmbar sind, wenn die monodispersen Partikel den gleichen medianen Durchmesser haben.^{141,142} Nachteilig bei solchen Studien ist eine mögliche Fehlinterpretation. Überlagern sich Partikel im mikroskopischen Bild, lassen sie sich nicht nach Partikelgröße trennen oder Partikel werden vorzeitig eliminiert.^{104,143,144}

1.1.4.2 In silico

Eine andere Methodik ist die numerische Simulation des Ablagerungsverhaltens in Atemwegsmodellen unter dem veränderten Einfluss von Flussrate, Atemwegsgeometrie, Inhalator und Arzneizubereitung. Über spezifische Programme und Berechnungen wird für imaginäre Fluide der Inhalationsweg berechnet. *Critical Fluid Dynamics* (CFD) stellen 1D- oder 3D-Simulationen dar. Während die 1D-Simulation vor allem zum Verständnis des gesamten Respirationstrakt dient, dabei jedoch die Deposition und Weiterleitung nur in einer Ebene (nach unten Richtung Lunge) betrachtet, fokussiert sich die 3D-Simulation auf einen spezifischeren Bereich (z. B. extrathorakal) und berücksichtigt dabei ebenso Diffusionsprozesse.¹⁴⁵ Den Fortschritt in diesem Bereich erlangten vor allem Simulationen, welche auf einfachen Gesetzmäßigkeiten und Zusammenhängen basieren, die aus realistischen 3D-Modellen gewonnen werden. Somit war es möglich, Faktoren wie Inhalatorart, Auslösezeitpunkt, Zerstäubereffekte, Jetverhalten, Tröpfchenevaporation oder hygroskopisch bedingtes Partikel- oder Tropfenwachstum einzubeziehen.¹⁴⁵ Heutzutage ist es möglich, die Faktoren Polydispersität^{142,146}, elektrostatische Effekte¹⁴⁷ und Partikelwachstum^{148,149} während der Inhalation in den Berechnungen zu berücksichtigen. Dabei kann sich entweder physikalischer oder empirischer Modelle bedient werden. Limitierende Faktoren bleiben u. a. interindividuelle Unterschiede.¹⁵⁰ Vor allem die Entwicklung von physikalischen oropharyngealen Modellen (siehe Kapitel 1.1.4.3) trug dazu bei, weitere numerische und mathematische Korrelationsmodelle aufstellen zu können. Finlay und Martin¹⁵¹ sowie Asgharian et al.¹⁵² stellten zum Beispiel Depositionsmodelle auf, die die gesamte Lunge mit einbezogen.

Grundsätzlich bieten 1D-Modelle gute Näherungen und sind einfach zu etablieren. Allerdings sind sie in ihrer Vorhersage des genauen Depositionsortes limitiert. Durch die Entwicklung von 3D-Modellen konnten weitere Parameter wie auftretende Turbulenzen, Wärme- und Massetransfer sowie kompressible Strömungen inkludiert werden.¹⁵³ Ermöglicht wurde dies durch die Einbeziehung der Navier-Stokes Gleichungen.^{153,154} Die Modellauswahl ist groß. Es kann auf patientenspezifische¹⁵⁵, idealisierte¹⁵⁶ aber auch charakteristische Modelle¹⁵⁷ des Respirationstraktes zurückgegriffen werden. Der Fokus verstärkte sich auf unterschiedliche Altersklassen. Allen et al. entwickelten ein pädiatrisches CFD-Modell der oberen Atemwege.

Sie fanden heraus, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen aufgrund anderer anatomischer Gegebenheiten im Tracheabereich extrem hohe turbulente Strömungen mit hoher kinetischer Energie und Geschwindigkeit erreichen.¹⁰⁸ Durch die Verwendung von Simulationsmodellen konnte ein breiteres Verständnis über Partikelfreisetzung, Transportmechanismen durch die Schleimhaut, Optimierung von Inhalator-Leistungsfähigkeit und die Entwicklung neuer Inhalationsgeräte gewonnen werden.¹⁵⁸⁻¹⁶²

1.1.4.3 In vitro

In-vitro-Studien erlauben die Isolation und Untersuchung einzelner einflussnehmender Parameter auf die Depositionsmuster von Aerosolen. Dabei werden sowohl realistische als auch idealisierte Modelle in Forschungsarbeiten betrachtet. Mit diesen kann die abgeschiedene Arzneistoffmenge und deren Lokalisation bestimmt werden. Gerade im Hinblick auf die Bewertung der Inhalatorleistungsfähigkeit oder der Dosisfindung ist die Verwendung solcher empirischen Modelle und Studien ratsam.

Zur Betrachtung von Altersunterschieden wurden zunächst von der *International Commission on Radiological Protection* (ICRP) Skalierungsfaktoren (abhängig vom Alter) bereitgestellt, um bestehende Modelle anzupassen. Nachfolgend wurden weitere Modelle entwickelt, die auf der Rekonstruktion von MRT und CT-Daten beruhen.¹⁶³ Tabelle 4 gibt einen Überblick über ausgewählte realistische Nasopharynx- und Oropharynx-Modelle. Die Modelle wurden mithilfe von Spritzguss, CNC-Modellen, Abdrücken oder 3D-Druck realisiert. Als wichtigste Erkenntnis gewann man, dass die nasale Deposition bei Kindern größer ist, als bei Erwachsenen und diese mit steigendem Alter sinkt.¹⁶⁴⁻¹⁷⁰ Intersubjektvariabilität zwischen Probanden gleichen Alters wurde hierbei nicht berücksichtigt. Golshahi et al.^{168,171} und Storey-Bishoff et al.¹⁷⁰ untersuchten ebenso die Deposition bei Replika von Kleinkindern (3 – 18 Monate) und entwickelten daraus empirische Korrelationen. Zhou et al.¹⁷² heraus, dass bei 1 – 20 µm großen Partikeln bei Flussraten von 10 – 20 L/min die CFD-Simulationen in der oberen Region die Deposition über- und die Deposition in der Nasenregion unterschätzten. Wurde die Flussrate erhöht, konnten die Werte für die obere Region angenähert werden. Die Diskrepanz hinsichtlich der Prädiktabilität der Nasenregion blieb bestehen. Die Rauigkeit der Modelle (glattes CFD-Modell vs. raues Replikat) könnte hierbei eine Erklärung sein.¹⁷²

Tabelle 4 - Beispiele realistischer Atemwegsreplikate.

Quelle	Alters- gruppe	n	Partikel- bereich	Atmungs- muster	Material	Nasal		Oropha- ryngeal
Swift ¹⁶⁴	6 w +53 J	2	1-10 µm	7-50 L/min	Plastik			
Swift et al. ¹⁶⁵	1,5 J +Erwachsene ¹⁷⁴	4	0,6-200 nm	1,4-28,7 L/min	Polyesterharz			
Cheng et al. ¹⁶⁶	1,5, 2,5 +4 J	3	4,6-200 nm	3-16 L/min	Polyesterharz			
Häußermann et al. ¹⁷⁵	50 J.	1	1,7-10 µm	10-50 L/min	Acryl			
Storey-Bishoff et al. ¹⁷⁰	3-18 m	11	0,8-5,3 µm	TAZ	Acryl (3DP)			
Golshahi et al. ¹⁶⁸	3-18 m	10	13-100 nm	TAZ	Acryl (3DP)			
Golshahi et al. ¹⁶⁹	4-14 J +Erwachsene	14/5	0,5-5,3 µm	TAZ vs. NAZ	Acryl (3DP)			
Zhou et al. ¹⁷²	5 J	1	1-20 µm	10 + 20 L/min	ABS (3DP)			
Zhou et al. ¹⁶⁷	10 d, 7 m, 3 + 5 J	5	2-28 µm	Vakuum	ABS (3DP)			
Minocchieri et al. ¹⁷⁶	Frühgeborenes	1	MMAD: 3,12 µm	15 L/min	Polymerharz			
Golshahi et al. ¹⁷³	6-14 J	9	0,5-5,3 µm	30-150 L/min	Acryl (3DP))			
Golshahi et al. ¹⁷⁷	6-14 J	9 ¹⁷³	0,5-6,3 µm	TAZ	Acryl (3DP)			
Bickmann et al. ¹⁷⁸	1-5 J	38	n. a.	TAZ	ABS-Typ			

n: Probandenanzahl, d: Tage, w: Wochen, m: Monate, J: Jahre, ABS: Acrylbutadienstyren, TAZ: Tidal-Atmungszyklus, NAZ: Nasal-Atmungszyklus, 3DP: 3D-Druck, MMAD: massenmedianer aerodynamischer Durchmesser

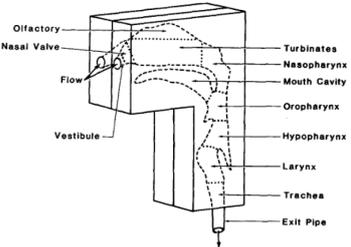
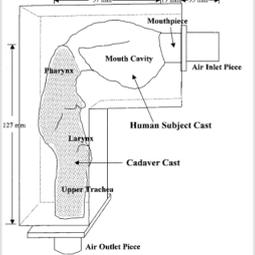
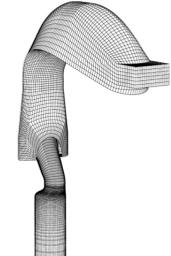
Nicht nur die Nasopharynxregion wurde modelliert. Golshahi et al. entwickelten oropharyngeale realistische Modelle, untersuchten diese bei konstanten Flussraten und simulierter Tidalatmung und verglichen dabei die von der ICRP zur Verfügung gestellten Skalierungsfaktoren.^{163,173,177} Im In-vivo-Vergleich gaben diese gerade für die Trachearegion unzureichende Vorhersagen. Empirische Korrelationen konnten für die untersuchten Partikelbereiche aufgestellt werden. Dabei war die Vorhersage bei Verwendung von Partikelgrößen außerhalb des untersuchten Bereiches unzureichend. Daraus schlossen Zhou et al.^{167,172}, dass aufgestellte Korrelationen nicht extrapolierbar seien. Um die Variabilität innerhalb von Patienten gleichen Alters zu nivellieren, wurden unter anderem auch idealisierte (vereinfachte) Modelle entwickelt, die aus CT- und MRT-Aufnahmen von einer Gruppe von Patienten stammten. Tabelle 5 bietet eine Übersicht. Während viele Modelle zur Nutzung in der CFD-Simulation entwickelt wurden, gibt es eine große Anzahl an physischen Modellen, welche zur In-vitro-Messung genutzt wurden und werden. In Tabelle 6 sind exemplarisch häufig genutzte Modelle dargestellt. Cheng et al.¹⁷⁴ entwickelten unter anderem ein adultes Modell, welches sowohl die nasalen als auch oralen Atemwege simulierte. Grgic et al.¹¹⁷ und Lin et al. ¹⁷⁹ legten den Fokus auf den Oropharynx und rekonstruierten auf Basis von einzelnen Patienten jenen Bereich. Stapleton et al. entwickelten das *Alberta-throat*-Modell, ein adultes idealisiertes Modell basierend auf 15 Patienten-/Probandendaten.¹⁸⁰ Golshahi et al.¹⁸¹ skalierten dieses um den Faktor 0,62, um es an die Altersgruppe von 6- bis 14-Jährigen anzupassen.

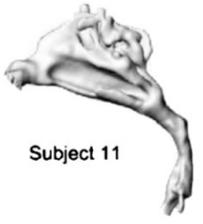
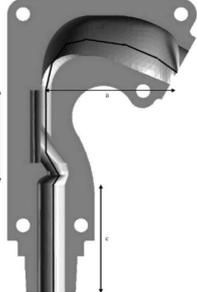
Tabelle 5 - Beispiele idealisierter Atemwegsreplikate.

Replikat	Quelle	Altersgruppe	n	Partikelbereich	Atmungsmuster	Material
Nasal	Javaheri et al. ¹⁸²	3-18 m	10	AD: 0,79-5,32 µm	TAZ	Plastik
Oropharyngeal	Stapleton et al. ¹⁸⁰	Erwachsener	15	MMAD: 4,8 µm	2-28,3 L/min	Glasfaser
	Golshahi et al. ¹⁸¹	6-14 J	9	0,5-5,3 µm	30-150 L/min	Acryl
	Bickmann et al. ¹⁸³	5 J	38	n.a.	TAZ	Aluminium

n: Probandenanzahl, m: Monate, J: Jahre, AD: aerodynamischer Durchmesser, MMAD: massenmedianer aerodynamischer Durchmesser, TAZ: Tidal-Atmungszyklus

Tabelle 6 - Übersicht ausgewählter Naso-/Oropharynx Modelle in Erwachsenen und Kindern.

Alters- klasse	Naso-/ Oropharynx	Realistisch/ idealisiert	Quelle	Darstellung ausgewählter Modelle
Erwachsene	Naso- + Oropharynx	realistisch	Cheng et al. ¹⁷⁴	
	Oropharynx	realistisch	Grgic et al. ¹¹⁷	
	Oropharynx	realistisch	Lin et al. ¹⁷⁹	
	Oropharynx	realistisch	Berkenfeld et al. ¹⁸⁴	
	Oropharynx	idealisiert	Stapleton et al. ¹⁸⁰	
	Oropharynx	„stark“ idealisiert	Zhang et al. ¹⁸⁵	

Alters- klasse	Naso-/ Oropharynx	Realistisch/ idealisiert	Quelle	Darstellung ausgewählter Modelle
Kinder (9 Monate – 14 Jahre)	Nasopharynx	realistisch	Storey- Bishoff et al. ¹⁷⁰	
	Naso- + Oropharynx	realistisch	Janssen et al. ¹⁸⁶	
	Oropharynx	realistisch	Golshahi et al. ¹⁷³	
	Oropharynx	realistisch	Bickmann et al. ¹⁷⁸ Wachtel et al. ¹²⁷	
	Oropharynx	idealisiert	Bickmann et al. ¹⁸³	
	Oropharynx	idealisiert	Golshahi et al. ¹⁸¹	

Auch Bickmann et al.¹⁸³ entwickelten das *Alberta-throat*-Modell hinsichtlich der Anwendbarkeit bei Kindern weiter, nutzten allerdings keine Skalierungsfaktoren, sondern passten spezifische Segmente an Durchschnittsmessungen von MRT-Aufnahmen von 4- bis 5- Jährigen an.

Über verschiedenste Fertigungstechniken konnten genannte Modelle realisiert werden. Ungünstigerweise war sowohl der Zugriff auf (patientenspezifische) Daten erschwert, als auch der Bau solcher Modelle teuer, zeitaufwendig und nicht ressourcenschonend. Während anfängliche Modelle aus Abformmaterialien, Spritzguss, Glasfaser oder Metall hergestellt wurden, erhielt die Technik des 3D-Drucks (3DP) oder sog. *Rapid Prototyping* oder *Additive Manufacturing* in jüngster Zeit Einzug in die Erstellung von Rachenmodellen.

Schlussendlich sollten Studien zur Deposition als Kombination aus In-vivo-, In-vitro- und In-silico-Untersuchungen sein, um eine Annäherung an die wahren Gegebenheiten zu erhalten und nahezu zuverlässig Voraussagen hinsichtlich der Dosisfindung und des Therapieerfolgs treffen zu können. In der nachfolgenden Arbeit wurde sich auf In-vitro-Testungen mittels physikalischer Modelle, die per Fused Deposition Modeling (FDMTM), einer Methode des 3DP, realisiert wurden, fokussiert.

1.2 Rapid Prototyping mittels FDM™

Die Möglichkeit des 3D-Drucks (3DP) prägte in den vergangenen Jahren die Wissenschaft und revolutionierte damit als additive Fertigungstechnik (AM) die personalisierte Medizin. Der Begriff *Rapid Prototyping* als Zweig der AM ist veraltet und wurde durch den Begriff 3D-Druck ersetzt.¹⁸⁷ Ein Modell wird Schicht für Schicht aufgebaut¹⁸⁷⁻¹⁸⁹, ohne die Notwendigkeit des Bereitstellens von spezieller Ausstattung wie Formen oder Maschinen.^{190,191} Unabhängig von der Art des Druckers oder der verwendeten Technologie, wird beim 3DP ein Modell konstruiert und in ein maschinenlesbares Dateiformat überführt (.stl; Stereolithografie). Der 3DP als solches bietet die Vorteile, Modelle günstig und schnell zu visualisieren, analysieren und zu optimieren.¹⁹² Abbildung 5 bietet eine Übersicht ausgewählter Fertigungstechniken.^{189,193} In der Medizin und Pharmazie kommen diverse Arten des 3DP zur Erstellung von Darreichungsformen¹⁹⁴⁻¹⁹⁶, Devices^{81,197,198} und zur Rekonstruktion von anatomischen Strukturen und Geweben¹⁹⁹ zum Einsatz. In der vorliegenden Arbeit wurde sich der FDM™-Technologie (Fused Deposition Modeling) bedient.

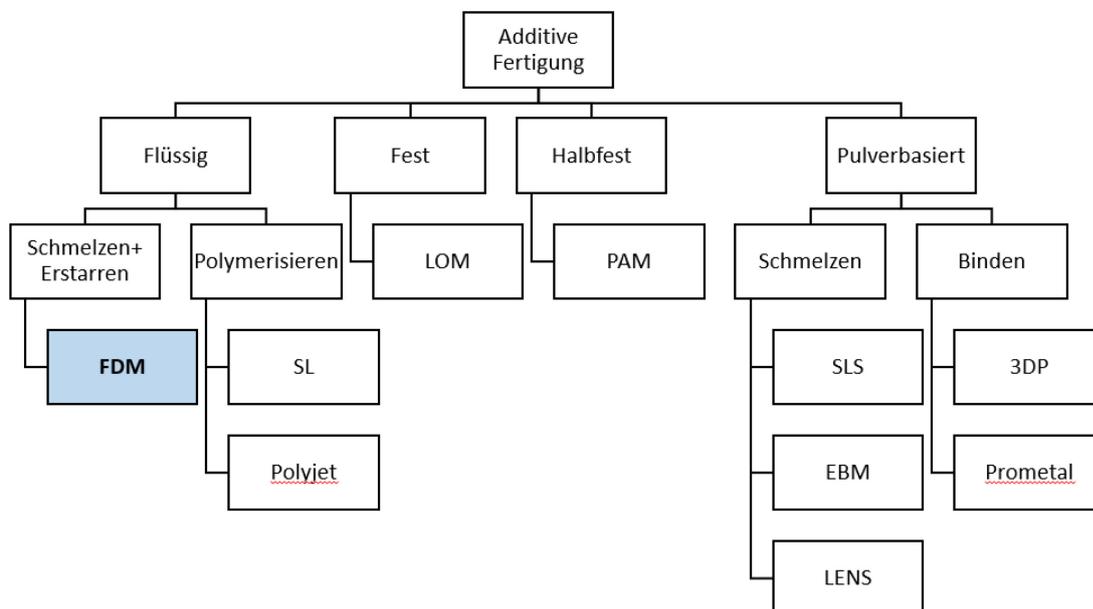


Abbildung 5 - Übersicht ausgewählter Fertigungstechniken (adaptiert von^{189,193}) (FDM: Fused Deposition Modeling™, ST: Stereolithography, LOM: Laminated object manufacturing, PAM: pressurized assisted microsyring, SLS: selective laser sintering, EBM: electron beam melting, LENS: laminated engineered net shaping, 3DP: Pulverbindung).

Dies ist eine Variante des 3DP, bei der ein thermoplastisches Polymerfilament in einer beheizten Düse, lokalisiert in einem Druckkopf, aufgeschmolzen und auf dem Druckbett deponiert wird. Die Koordinaten werden dabei von der vorgelegten Datei bereitgestellt und vom 3D-Drucker „abgefahren“. Ist die erste Schicht finalisiert, wechselt der Druckkopf vertikal entlang der Z-Achse um die vordefinierte Schichthöhe eine Ebene höher und die nächste Schicht wird auf der vorherigen gedruckt.^{187,191,200} Abbildung 6 veranschaulicht den Prozess des FDM™-Drucks. Um ein Objekt dreidimensional drucken zu können, bedarf es zunächst der Konstruktion eines CAD (*computer aided design*)-Modells. Per Stereolithographie (.stl-Datei) werden die Informationen hinsichtlich Volumen, Oberfläche und Koordinaten in eine Art Netzinformation überführt. Verschiedene .stl-Dateien lassen sich zu einem neuen Konstrukt verschmelzen. Anschließend lässt sich über eine Software das Objekt in virtuelle Schichten mit spezifischen Druckparametern teilen („*slicen*“). Nach dem 3DP kann die Oberfläche durch Beschichten mit Harzen, Materialabtragung durch Schleifen oder chemischer Glättung (Aceton, Ethanol etc.) verändert werden. Dabei ergeben sich möglicherweise Dimensionsänderungen. In der vorliegenden Arbeit sollte der Fokus auf die schnelle und kostengünstige Umsetzung minimaler Änderungen in Modellen gelegt werden.

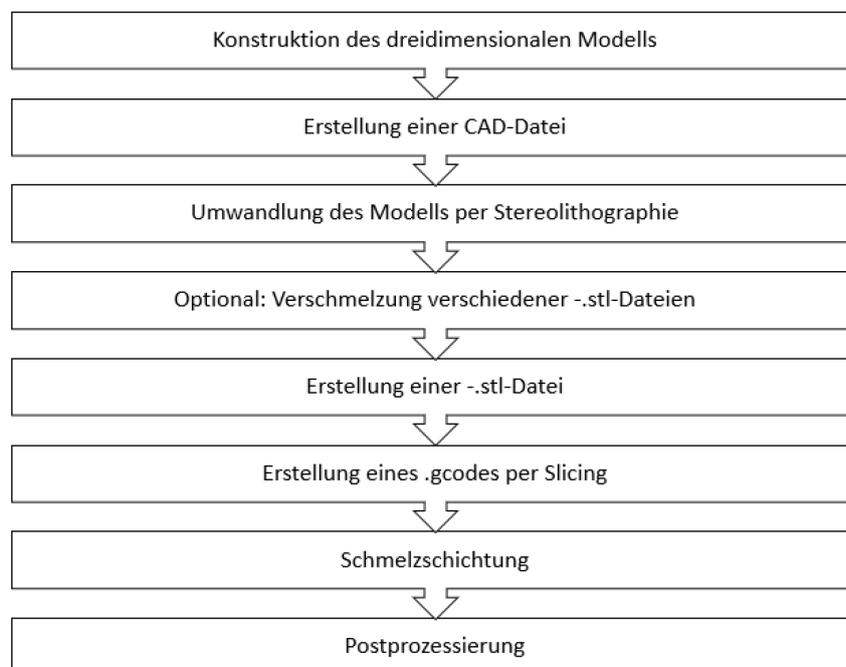


Abbildung 6 - Prozess des FDM™-Drucks (CAD: *computer aided design*, stl: *Stereolithografie*, .gcode: *geometrischer Code*).

1.3 Cannabinoide

1.3.1 Herkunft und Wirkmechanismus

Bei Cannabinoiden handelt es sich um Moleküle, welche an Rezeptoren des Endocannabinoidsystems (ECS) binden.²⁰¹ Das ECS wurde erstmals in den 1990er Jahren entdeckt und u. a. als Regulationssystem für endokrine Funktionen, Appetit und Verdauung, Antinozizeption und Kognition und Verhalten definiert. Es kommen zwei Ausprägungen von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren im ECS vor: der CB₁-Rezeptor (CB1R) und der CB₂-Rezeptor (CB2R). Erster wurde von Matsuda et al.²⁰² im ZNS entdeckt und kommt vor allem in den Basalganglien, dem Hippocampus und dem zerebralen Cortex vor, zweiter z. B. in den Makrophagen der Milz.²⁰³

Die rezeptorbindenden Moleküle sind entweder endogener oder exogener Natur.²⁰¹ Drei der bekanntesten Endocannabinoide sind N-arachidonoyl-ethanolamin (Anandamid), -arachidonoyl-glycerol und Arachidoloyl-dopamine²⁰⁴, welche lipophile retrograde Neurotransmitter zur Schmerzmodulation darstellen.²⁰⁵ Unter die exogenen Cannabinoide fallen die Phytocannabinoide, welche in der Cannabispflanze (z. B. *Cannabis sativa* L.) enthalten sind. Diese enthält über 120 Cannabinoide, Terpene und Flavonoide.²⁰⁶ Hauptinhaltsstoffe sind Cannabigerol (CBG), Cannabidiol (CBD), Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabichromen (CBC) und deren Säuren. Die Verhältnisse der einzelnen Komponenten sind variabel.²⁰⁷

Bei Cannabisprodukten gibt es mehrere Begrifflichkeiten, unter denen man verschiedene Zubereitungen oder Pflanzenteile versteht (siehe Tabelle 7). Als am meisten untersuchte Cannabinoide gelten CBD und THC.²⁰¹ Dies liegt darin begründet, dass sie in Harzprodukten des Cannabisextraktes als Hauptkomponenten vorliegen.

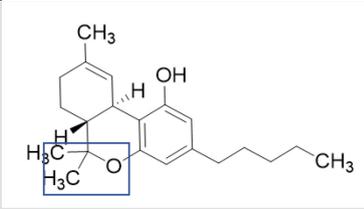
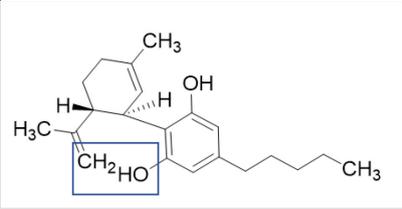
Tabelle 7 – Begriffe für Cannabisprodukte im illegalen Drogenmilieu.^{208,209}

Begriff	Bedeutung, Herkunft
Hanf	Ursprungspflanze
Cannabis	Lateinischer Begriff für Hanf
Marihuana	Getrocknete Blüten der weiblichen Hanfpflanze
Gras	entspricht Marihuana
Haschisch	Harz der weiblichen Blüten-Drüsenhaare
Spice	Synthetische Cannabinoide

Der Gehalt an CBD kann in der Pflanze Werte bis zu 40 % erreichen²¹⁰, THC bis 15 % in der Pflanze²¹¹ und über 60 % in Harzprodukten.²¹² Die beiden Substanzen konnten erstmals von Gaoni et al. 1964 isoliert werden.²¹³ Die Wirkform der Substanzen wird über die Decarboxylierung ihrer Säuregruppen erreicht.²⁰⁴ Generell sind beide Substanzen hinsichtlich ihrer chemischen Struktur sehr ähnlich (siehe Tabelle 8). Phytocannabinoide sind allgemein lipophil²¹⁴, unterscheiden sich aber in dem Grad der Lipophilie und in ihrer Wirkung am CB₁-Rezeptor. Während CBD als negativer allosterischer Modulator des Rezeptors gilt und damit die Bindefähigkeit von klassischen Agonisten moduliert, ist THC ein CB₁R-Agonist.²¹⁵

Auch wenn bei Drogenkonsum vor allem die Psychoaktivität von THC erwünscht ist, sind parallel unerwünschte Wirkungen wie Abhängigkeit, kognitive Beeinträchtigung und Psychosen präsent.²¹⁶ CBD weist dieses toxikologische Profil von THC wegen der Rezeptormodulation nicht auf.²¹⁷ CBD ist lichtsensitiv und nicht stabil. Unter aziden Bedingungen kann CBD zu THC isomerisieren.²¹⁵ Während Merrick et al.²¹⁸ eine Umwandlung von CBD in THC in vitro nachwies, dementierten Nahler et al. dies.²¹⁵ Aktuell gibt es einige cannabinoidhaltige Nahrungsmittel, Kosmetika und inhalative Genussmittel.²²⁹

Tabelle 8 - THC und CBD im Vergleich. ^{208,219-228}

	THC	CBD
Struktur		
Psychoaktiv	✓	✗
Bluthirnschranken-gängig	✓	✓
Wirkungen	euphorisierend, analgetisch, antiinflammatorisch, antioxidativ, antiemetisch	anxiolytisch, antipsychotisch, lernfördernd, neuroprotektiv
Indikationen	Neuropathische Schmerzen, Spastik bei Multiple Sklerose, ADHS, Nausea, Tourette-Syndrom	Angststörungen, Pädiatrische Epilepsie (Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndrom)
Dosierungen	5- 50 mg/ Tag	Einige bis hundert mg/ Tag

Marihuana/ Cannabis ist die global am häufigsten illegal konsumierte Substanz.²³⁰ Über Jahrhunderte wurde sie als Genussmittel und zur Linderung krankheitsspezifischer Leiden konsumiert. Dabei stand die inhalative Anwendung durch Rauchen im Vordergrund. Seit längerer Zeit geht der Trend jedoch weg vom Cannabisrauchen zur Verwendung von nicht brennbaren Geräten.²³¹ Die Entwicklung der E-Zigaretten im Jahr 2007 brachte dabei eine neue Plattform zur Administration auf den Markt und ist unter dem Begriff „Vapen“ vor Allem unter Jugendlichen bekannt.²³² Fraser et al. berichteten ein weltweites exponentielles Wachstum der Nutzung von E-Zigaretten und Vaporizern.²³³⁻

235

1.3.2 Cannabis als Arzneimittel

Mittlerweile wurden auch cannabinoidhaltige Arzneimittel in der Therapie bestimmter Erkrankungen etabliert, nachdem das therapeutische Potential von Marihuana festgestellt wurde. In den Anfängen wurde THC in Form der oralen Gabe (Marinol®) verabreicht. Der Nachteil daran war eine sehr langsame Anflutung der Wirkung und ein extrem ausgeprägter First-Pass-Effekt.^{236,237} Als Alternative diente die inhalative Anwendung, die eine schnelle Wirkung mit Umgehung des First-Pass-Effektes garantierte.²³⁸

Cannabis kam zum damaligen Zeitpunkt nur in Form des Pflanzenmaterials vor. Über hunderte von Jahren hatten sich Menschen die inhalative Zuführung von Pflanzeninhaltsstoffen durch den Prozess des Rauchens zunutze gemacht. Allerdings ist und war die Inhalation von Marihuanarauch gesundheitsschädlich. Mutagene, Karzinogene, Pyrolyseprodukte und viele unbekannte Substanzen werden exponiert.²³⁹ Ebenso können Bronchialirritationen auftreten.²⁴⁰ Sativex® ist das erste cannabinoidhaltende Arzneimittel, welches nasal applizierbar ist und wurde 2005 in Kanada und 2010 in Europa zugelassen. Es enthält THC und CBD in Verhältnis 1:1 (= Nabiximol) und wird bei MS eingesetzt.^{241,242} Die Entwicklung von E-Zigaretten revolutionierte auch die oral-inhalative Applikation von Cannabinoiden und trieb so weitere Untersuchungen hinsichtlich neuer Applikationsformen voran. So entwickelten Javadi-Paydar et al. eine THC E-Zigarette, die zunehmend auch für CBD genutzt wird.^{243,244} Wilson et al. postulierten, dass die Entwicklung eines Δ^9 -THC- MDI eine gute Therapiemöglichkeit sei.²¹⁹ Lichtman et al. wiederum stellten die Möglichkeit vor, die Abgabe eines THC-haltigen Aerosols über einen Nebulizer zu steuern.²⁴⁵

Während viele Jahre Cannabis als Arzneimittel *off-label* in der Therapie angewendet wurde, wurde 2017 die Monographie „Cannabisblüten – Cannabis flos“ ins Deutsche Arzneibuch aufgenommen.²⁴⁶ Seit dem 1. März jenen Jahres können Ärzte aller Fachrichtungen Cannabisblüten und –extrakte per Betäubungsmittelrezept verschreiben.²⁴⁷ Somit zogen auch Zubereitungen mit Cannabisblüten ins Neue Rezeptur-Formularium. Unterteilt wird in Monographien zur Inhalation auf Blütenbasis²⁴⁸, auf Wirkstoffbasis²⁴⁹ und zur oralen Darreichung.²⁵⁰ Als Device wird ein Verdampfungsgerät (Vaporizer) empfohlen.

Auch wenn lediglich geprüftes Material zum Einsatz in der Zubereitung vorkommt, so weist selbst die standardisierte Droge natürliche Schwankungen im Inhaltsstoffprofil auf. Zwar wird auf der Verordnung angegeben, welches Blütenmaterial und welche Sorte verwendet werden soll, allerdings bietet dies keine Garantie, eine exakte Dosis zu verabreichen (und zu verdampfen). Es besteht die Notwendigkeit der Weiterentwicklung der therapeutisch regulierten Gabe von Cannabis, welche sich im Vergleich zu anderen Arzneimitteln noch in der Frühphase befindet. Des Weiteren ist die inhalative Applikation der oralen vorzuziehen, wie das Institute of Medicine (IOM)²⁵¹ postuliert und welches ein verlässliches und sicheres „Rapid Onset System“ empfiehlt.

Während jahrelang das psychoaktive THC als Wirkmolekül im Mittelgrund des Interesses stand, rückte CBD schnell in den Fokus. Trotz fehlender Psychoaktivität ist CBD anxiolytisch, antipsychotisch und neuroprotektiv (siehe Tabelle 8). Es wird in der Therapie von Angststörungen und besonderen Formen der kindlichen Epilepsie eingesetzt und gilt nicht umsonst als Multitarget-Cannabinoid.²⁵² Über klinische Studien hatte sich die Wirksamkeit von CBD bei Epilepsie gezeigt.^{253–255} Das Dravet Syndrom (DS) und Lennox-Gastaut Syndrom (LGS) sind zwei ausgeprägte Formen der infantilen Epilepsie. Während das LGS in Kindern zwischen 3 – 5 Jahren ausbricht, beginnt das DS im frühen Kindesalter.²⁵⁶ Als erstes cannabidiolhaltiges Arzneimittel ließ die FDA im Jahr 2018 das Arzneimittel Epidiolex® zur Behandlung dieser beiden spezifischen Epilepsieformen zu. Im Jahr 2020 folgte die Erweiterung der Zulassung auf Anfälle assoziiert mit tuberöser Sklerose.²⁵⁷ Auch in Deutschland zog die Europäische Kommission nach und lies Epidiolex® als Begleitmedikation zu Clobazam bei DS und LGS 2019 zu. Seither ist die Zubereitung „Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/mL“ im NRF (22.10) als orale Darreichungsform für Kinder zu finden.²⁵⁰ Zur Herstellung wird isoliertes CBD als Reinstoff verwendet.

2 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, über eine systematische Variation der Geometrien eines pädiatrischen Rachenmodells die Auswirkungen auf die Deposition einer Arzneizubereitung zu evaluieren. Dabei sollte die Arbeit fortführend zu der von Below verfassten Dissertation „*Modelluntersuchungen zur Partikeldeposition inhalativer Arzneiformen bei Kindern und Erwachsenen*“²³ sein. Hierfür sollte das pädiatrische Rachenmodell von Bickmann u. Wachtel¹⁷⁸ systematisch computerunterstützt variiert und via Schmelzschichtungsverfahren final realisiert werden. Anschließend sollten die hergestellten Rachenmodelle aerodynamisch untersucht werden. Damit sollten altersspezifische Unterschiede im Kindesalter und pathologische Veränderungen abgebildet und deren Einfluss evaluiert werden.

Die unterschiedlichen Geometrien sollten umfassend anhand eines Pulverinhalators (Cyclohaler®) und eines Druckgasinhalators (SalbuHEXAL®) untersucht werden. Des Weiteren sollten die Depositionsmuster der verschiedenen Arzneizubereitungen im Falle von multiplen Einengungen der Atemwege als *Worst-case*-Untersuchungen verglichen werden.

Ein weiterer Teil der Arbeit sollte sich mit der Möglichkeit zur Darreichung von vaporisierten Cannabinoiden zur alternativen Therapie bei kindlicher Epilepsie als innovative Arzneiform beschäftigen. Dabei sollte die Vaporisierung des CBD hinsichtlich der Dosiergenauigkeit optimiert werden.

Abschließend sollte die CBD-Vaporisierung als inhalative Arzneiform in den zuvor hergestellten Rachenmodellen bewertet und das Depositionsverhalten mit den herkömmlichen Devices verglichen werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Wirkstoffdeposition in pädiatrischen Rachenmodellen

Einige vorangegangene Arbeiten haben systematisch, parametrische Studien an oropharyngealen Modellen durchgeführt. Xi et al. z. B. veränderten in adulten Modellen die Variablen Atemwegsvolumen, Volumen der Mundhöhle, Atemwegsrundungen und den Glottisbereich und berechneten die Deposition mithilfe von CFD.²⁵⁸ Es besteht die Notwendigkeit, solche Änderungen in kindlichen Rachenmodellen zu untersuchen. Die folgenden Kapitel beschreiben daher die systematische Untersuchung einzelner anatomischer und physiologischer Parameter und deren Einfluss auf die Deposition in pädiatrischen oropharyngealen Modellen. Als Ausgangsgeometrien wurden der Standardprobeneinlass (SIP), das adulte Metallmodell nach Stapleton et al.¹⁸⁰ (MA), das generalisierte pädiatrische Bickmann u. Wachtel-Modell aus Metall (MP) und die zum Vergleich selbst 3D-gedruckte Version vom Bickmann u. Wachtel-Modell (PP) verwendet (siehe 5.1.7 und Abbildung 7). Zusätzlich wurden diverse modifizierte Rachenmodelle, welche alle auf MP bzw. PP basieren, per Schmelzschiichtung 3D gedruckt. Um eine Vergleichbarkeit der Depositionsverhalten zwischen unterschiedlichen Devices zu ermitteln, wurden die Studien sowohl mit einem Pulverinhalator (3.1.1) als auch einem Druckgas-betriebenen Dosieraerosol (3.1.2) durchgeführt. Wenn nicht im jeweiligen Kapitel anders beschrieben, wurden die Messbedingungen nach dem Ph. Eur. gewählt (siehe Methode 5.2.1.1 und 5.2.1.2).

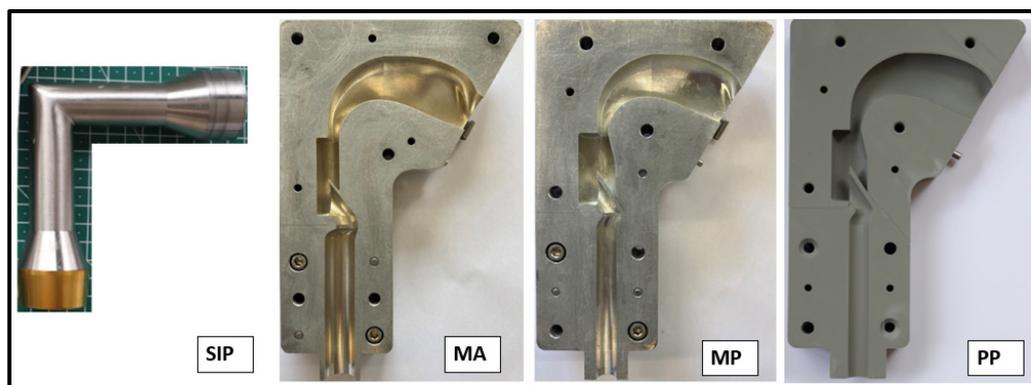


Abbildung 7 – Ausgangsgeometrien (von links: SIP: Standardprobeneinlass des NGI, MA: adultes Metallmodell nach Stapleton, MP: pädiatrisches Metallmodell nach Bickmann u. Wachtel und PP: pädiatrisches gedrucktes Modell von MP).

3.1.1 Depositionsuntersuchungen am Pulverinhalator

Die für Kinder wohl anspruchsvollste Art eines Inhalators ist ein DPI. Im Gegensatz zu Dosieraerosolen und Verneblern ist die Abgabe des Arzneimittels atemzuggesteuert. Das Inhalationsverhalten hat somit einen direkten Einfluss auf das Ausmaß des Ausbringens vom Wirkstoffpulver. Die meisten DPI funktionieren mithilfe einer interaktiven Pulvermischung. Dabei werden die lungengängigen Wirkstoffpartikel temporär an größere Laktosemonohydratpartikel gebunden und durch Prallabscheidung freigesetzt (1.1.3.3.2). Kinder können im Gegensatz zu Erwachsenen nur geringere Kräfte zum Einatmen aufwenden. Ebenfalls fehlt es ihnen an inspiratorischem Volumen. Die ausgebrachte Dosis eines Inhalators ist allerdings abhängig von der Flussrate. Durch Experimente am DPI wurde dieser Fakt berücksichtigt. Zusätzlich konnten makroskopisch die Abscheidungsmuster visualisiert werden. Für nachfolgende Versuche wurde der Cyclohaler®, ein Pulverinhalator namens Cyclocaps® Salbutamol 200 µg verwendet (siehe Abbildung 8). Die Bestimmung der enthaltenen Dosis und die aerodynamische Beurteilung erfolgten nach Ph. Eur. - Methoden 5.2.1.1.1 und 5.2.1.2.1.



Abbildung 8 - Cyclocaps® Salbutamol 200 µg.

3.1.1.1 Enthaltene Dosis

Die abgegebene Dosis gilt bei Inhalatoren als Qualitätsattribut. Diese beschreibt die Arzneistoffmenge, die das Mundstück des Inhalators während einer Inhalation verlässt und berücksichtigt bei DPIs den Gerätwiderstand, der überwunden werden muss, sowie den Anteil an Arzneistoff, der durch Adhäsion am Mundstück verloren geht. Die Bestimmung erfolgt nach Ph. Eur. (Zubereitungen zur Inhalation).

Nach Ph. Eur. 2.9.18 wird der Feinanteil der Teilchen in Aerosolen bestimmt, indem die separat gesammelten Partien auf die abgegebene Dosis bezogen werden.²⁵⁹ So lässt sich neben dem Feinanteil auch eine Abschätzung zum Depositionsmuster der Arzneizubereitung machen.

Im Folgenden wurden unterschiedliche Mechanismen der Wirkstoffausbringung untersucht. Dabei konnten keine Annahmen zur Abschätzung des Gerätewiderstands oder der Arzneistoffanhaftung im Inhalator gemacht werden. Es musste eine neue Bezugsgröße definiert werden: statt der *abgegebenen* wurde nun die *enthaltene* Dosis als Bezugsparameter herangezogen. Diese beschreibt die experimentell bestimmte Menge an Arzneistoff, die als Einzeldosis theoretisch zur Inhalation zur Verfügung steht. Schon Chrystyn²⁶⁰ fand heraus, dass die abgegebene Dosis von der Flussrate und dem Inhalationsvolumen unterschiedlich stark beeinflusst wird. Die Notwendigkeit der Definition eines neuen Referenzwertes wurde vor allem durch die Untersuchung stark eingegrenzter Rachenmodelle deutlich, da bei diesen die notwendige Flussrate zur Kapselrotation und damit zur Kapselentleerung nicht erreicht wurde. Das Kapitel 5.2.1.1.1 beschreibt die Methode zur Bestimmung der enthaltenen Dosis bei Pulverinhalatoren. So ließen sich gerätespezifische Einflüsse auf die Ausbringung nivellieren. Der Fokus wurde damit auf die Variation der Modelle gelegt, statt die Qualifizierung des Inhalators in den Vordergrund zu stellen. Als mittlere enthaltene Dosis ergab sich $0,27 \pm 0,01$ mg (MW \pm s; n = 10) Salbutamolsulfat.

3.1.1.2 Strömungswiderstand

Verfügbare Inhalatoren auf dem Markt unterscheiden sich neben ihrem Aufbau, Mechanismus und ihrer Arzneistofffreisetzung auch in ihrem gerätespezifischen inneren Widerstand.²⁶¹ Dieser ist gerade für Pulverinhalatoren von Bedeutung, da durch ihn vorab definiert wird, welche Kraftanstrengung Patienten aufwenden müssen, einen ausreichenden Inspirationsfluss aufzubringen, um eine adäquate Menge an Arzneistoff aus dem Device zu ziehen, eine Desaggregation der Mischung zu erzielen und nachfolgend zu inhalieren. Für gesunde Personen ist dies kein Problem, für Personen mit eingeschränkter Atmung durch z. B. Obstruktion kann dies jedoch die Compliance maßgeblich beeinflussen.

Um die Unterschiede der einzelnen Inhalatoren zu normieren und qualifizieren zu können, fordert das Arzneibuch, alle Inhalativa-Prüfungen mit einer Durchflussrate durchzuführen, die einem Atemzugvolumen von 4 L und einem Druckabfall von 4 kPa entspricht. Der spezifische Strömungswiderstand wurde nach Methode 5.2.1.2.1.4 bestimmt. Im Fall des verwendeten Cyclohaler® ergab sich rechnerisch eine Flussrate von **50,53 L/min**, die die Anforderungen erfüllt (siehe Abbildung 9). Damit befindet sich der Cyclohaler® im unteren bis mittleren Bereich der Inhalatoren. Es muss ein moderater Fluss zur Ausbringung der Arzneistoffdosis aufgewendet werden. Nachfolgende Untersuchungen wurden zur Vergleichbarkeit mit einer Flussrate von **50,5 L/min** durchgeführt.

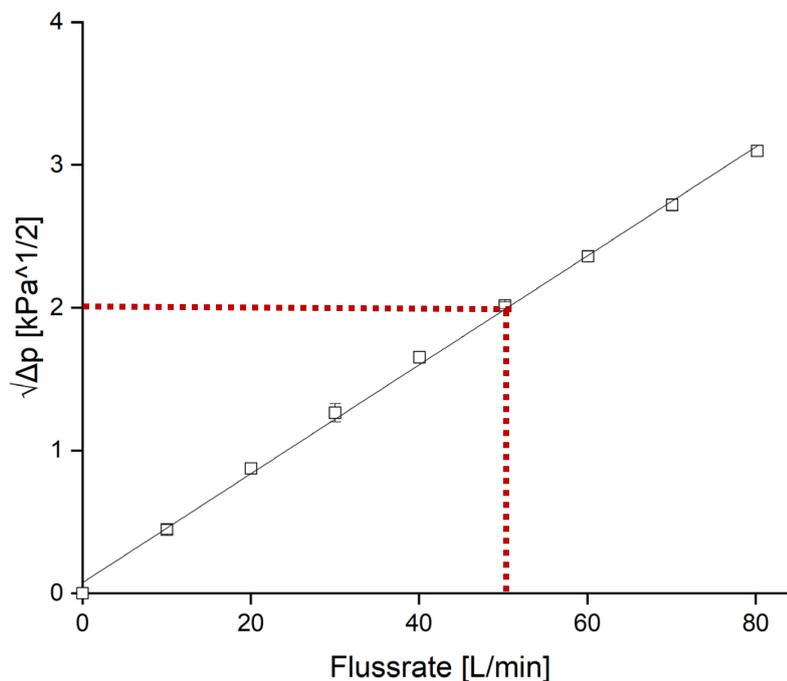


Abbildung 9 - Strömungswiderstand des Cyclohalers® (MW \pm s; n = 3).

3.1.1.3 Physiologische Parameter

Es gibt viele physiologische Einflussgrößen, die sich zwischen der adulten und der pädiatrischen Atmung, aber auch zwischen unterschiedlichen Altersklassen und Geschlechtern unterscheiden. Dazu gehören die inspiratorische Flussrate und die inspiratorische Vitalkapazität, die im Messaufbau des Arzneibuchs direkt berücksichtigt werden können. Im Weiteren wurden diese beiden Einflussfaktoren auf die Arzneistoffdeposition am Beispiel des Pulverinhalators untersucht.

3.1.1.3.1 Einfluss der inspiratorischen Flussrate

Die inspiratorische Flussrate ist ein wichtiger einflussnehmender Faktor auf die Depositionsrates und damit auf den Therapieerfolg. Bennett et al.²⁶² und Dolovich et al.²⁶³ fanden heraus, dass bei Partikeln $< 5 \mu\text{m}$ die inspiratorische Flussrate im Vergleich zu anderen Variablen den größten Einfluss auf die Deposition hat. Flussraten über 60 L/min führen zu einer turbulenten Strömung und haben eine inhomogene Gasverteilung im Bronchoalveolarsystem zur Folge.²⁶⁴

Im Rahmen der Arbeit von Below²³ wurde der Einfluss der Flussrate in einem Bereich von 45 – 75 L/min im adulten und pädiatrischen Modell am Beispiel des Novolizer® untersucht. Im Folgenden sollte untersucht werden, wie sich eine Änderung der Flussrate bei Verwendung des Cyclohaler® im pädiatrischen Modell auswirkt. Um einen weiteren Bereich als nur die Arzneibuchbedingung abzudecken (50,53 L/min), wurde die Flussrate einmal um 20 L/min erhöht und einmal reduziert. Die Depositionsmuster wurden anschließend im idealisierten pädiatrischen Rachenmodell aus Metall (MP) und 3D-Druck (PP) verglichen. Abbildung 10 zeigt die Abhängigkeit der Arzneistoffdeposition von der Flussrate und dem Material des pädiatrischen Rachenmodells (nach Methode 5.2.1.2).

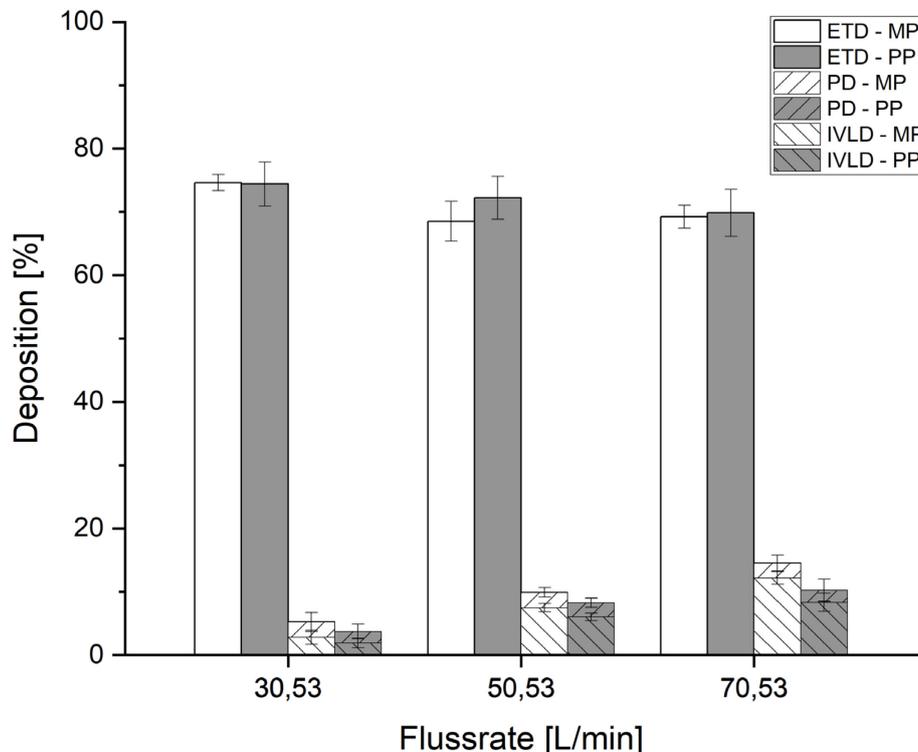


Abbildung 10 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit der Flussrate (MW \pm s; n = 6)
 (MP: pädiatrisches Metallmodell, PP: gedrucktes pädiatrisches Modell, ETD: extrathorakale Deposition, PD: pulmonale Deposition, IVLD: In-vitro-Lungendosis).

Es ist ersichtlich, dass die ETD sich weder zwischen den unterschiedlichen Flussraten noch zwischen den verwendeten Modellen signifikant unterscheidet. Während bei 30,53 L/min eine ETD von $74,61 \pm 1,26$ % resultiert, ergibt eine Flussrate von 50,53 L/min einen Wert von $68,51 \pm 3,13$ % ($72,23 \pm 3,41$ % bei PP). Eine weitere Erhöhung hat keinen signifikanten Anstieg der ETD zur Folge. Bei 70,53 L/min liegt die ETD mit $69,24 \pm 1,8$ % weiterhin nahe unter 70 %. Die Abscheidung ist bei allen Flussraten hoch. Mehr als zwei Drittel der enthaltenen Dosis können somit nicht in die unteren Atemwege gelangen.

Anders verhält sich die Abhängigkeit hinsichtlich der PD und IVLD. Mit steigender Flussrate erhöht sich die PD und somit auch die IVLD. Während bei 30,53 L/min eine PD von $5,26 \pm 1,49$ % im Metallmodell resultiert, liegt diese bei 70,53 L/min nahezu bei dem Dreifachen von $14,54 \pm 1,22$ %. Die IVLD liegt mit knapp 2 % bei allen Flussraten vergleichbar unter der PD. Im Vergleich des gedruckten und des Metallmodells zeigt sich, dass die PD vom gedruckten Modell signifikant unterschiedlich zum Metallmodell ist ($p < 0,05$, $\alpha = 0,05$). Dies kann mithilfe der Rauigkeit erklärt werden. Kelly et al.²⁶⁵ und Schroeter et al.²⁶⁶ schlussfolgerten aus Studien an ihren nasalen Atemwegsreplikaten, dass die Oberfläche der Modelle durch Rauigkeit und elektrostatische Aufladung den Atemfluss und damit die Deposition beeinflussen können. Auch Zhou et al. fanden heraus, dass sich die Deposition in den CFD-Modellen mit glatter Oberfläche von denen der In-vitro-Modelle unterschied und nahmen an, dass die Rauigkeit dies erklären könnte.¹⁷² Der Einfluss der Oberflächenbeschaffenheit und des Materials auf das Depositionsverhalten wird in Kapitel 3.1.1.4 diskutiert.

Grundsätzlich lässt sich anhand der Ergebnisse sagen, dass, wie erwartet, eine höhere Flussrate zu höheren pulmonalen Dosen führt (bezogen auf die im Inhalator enthaltene Dosis). Below²³ beschrieb in ihrer Arbeit Vergleichbares. Beim pädiatrischen Modell wurde die PD von 8 % (45 L/min) signifikant auf 12 % gesteigert, wenn die Flussrate auf 75 L/min erhöht wurde. Dies galt für ein Inhalationsvolumen von 1 L. Erklären lässt sich dieses Verhalten vor allem auf Basis der ausgebrachten Dosis. Während bei geringeren Flussraten $4,66 \pm 1,17$ % der enthaltenen Dosis in der Kapsel zurückbleibt, ist es bei 70,53 L/min nur noch $2,92 \pm 0,64$ % (M). Auch de Boer et al.¹³⁰ und Palander et al.¹³³ zeigten, dass die ausgebrachte Dosis signifikant von der Flussrate abhängt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Flussrate die Dispergierung beeinflusst. Wie in Kapitel 1.1.3.3.2 erläutert, sind die meisten verwendeten Pulvermischungen in Inhalatoren interaktiv.

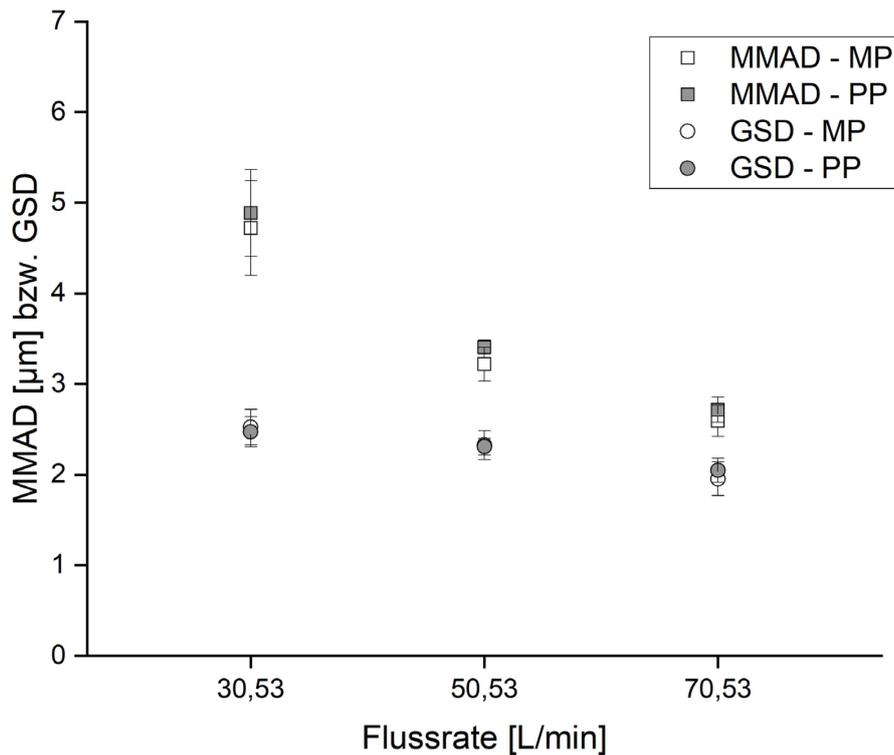


Abbildung 11 - Massenmedianer aerodynamischer Durchmesser (MMAD) [μm] bzw. geometrische Standardabweichung (GSD) in Abhängigkeit der Flussrate ($MW \pm s$, $n = 6$), (MP: pädiatrisches Metallmodell, PP: gedrucktes pädiatrisches Modell).

Das bedeutet, dass durch Prallabscheidung die API-Partikel bei ausreichender Flussrate von den größeren Trägerpartikeln abgetrennt werden. Wie in Abbildung 11 ersichtlich, sinkt der MMAD bei hoher Flussrate (70,53 statt 30,53 L/min) auf etwa die Hälfte (MP). Die Ergebnisse sind bei den gedruckten Modellen vergleichbar. Andere Studien zeigten, dass eine Erhöhung der Flussraten zu einer erhöhten Impaktion im Rachenraum und damit zu einer geringeren PD führt.^{262,263} Hier wurden jedoch pMDIs und Tröpfchengeneratoren verwendet. Da in der vorliegenden Arbeit jedoch die ausgebrachte Dosis zwischen den Flussraten nicht gleich gehalten wurde, lässt sich zunächst keine Aussage hinsichtlich DPIs mit polydispenser Partikelgrößenverteilung treffen. Es wird jedoch klar, dass die idealen Inhalationsparameter ein Konsens aus genügender Desagglomeration und geringer ETD sein müssen.²⁷ Neben der Flussrate bestimmen auch andere Ventilationsparameter wie das Atemzugvolumen, die Inspirationsdauer und die Atemhaltezeit das Depositionsgeschehen.²⁷ Als kritisch bei diesem Versuchsaufbau muss die fehlende Realitätstreue betrachtet werden. Zwar sind 4 L Atemzugvolumen nach Ph. Eur. vorgegeben, spiegeln jedoch keine realistischen Bedingungen in einem Kind wider. Im Folgenden soll daher der Einfluss der inspiratorischen Vitalkapazität (IVC) untersucht werden.

3.1.1.3.2 Inspiratorische Vitalkapazität (IVC)

Neben der Flussrate spielen auch weitere inspiratorische Parameter eine Rolle. Darunter fallen das Atemzugvolumen (AZV), das inspiratorische Reservevolumen (IRV), deren Summe (die inspiratorische Reservekapazität (IRK)) und die inspiratorische Vitalkapazität (IVC). Letztere ist definiert als das Luftvolumen, das nach Expiration maximal inspiriert werden kann und je nach Alter und Geschlecht im Durchschnitt bei ca. 3 – 5 L liegt.²⁶⁷

Durch den vorgegebenen experimentellen Aufbau und die Durchführung nach Ph. Eur. ließ sich das eingeatmete Volumen durch die Öffnungszeit eines Magnetventils simulieren und variieren (siehe 5.2.1.2.1.1). Dabei wurde im Nachfolgendem das vorgegebene Volumen von 4 L aufgrund der pädiatrischen Fragestellung der vorliegenden Arbeit um 50 % bzw. 75 % gesenkt (siehe Belows Arbeit)²³. Wie bei der Untersuchung der Flussrate wurden sowohl das gedruckte pädiatrische Modell als auch jenes aus Metall verwendet. Abbildung 12 zeigt die Abhängigkeit der Arzneistoffdeposition von der IVC und des Materials des Rachenmodells. Die Deposition verhält sich vergleichbar zu der Variation der Flussrate: mit steigendem IVC steigt auch die PD und die IVLD, während es keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen der IVC und der ETD gibt.

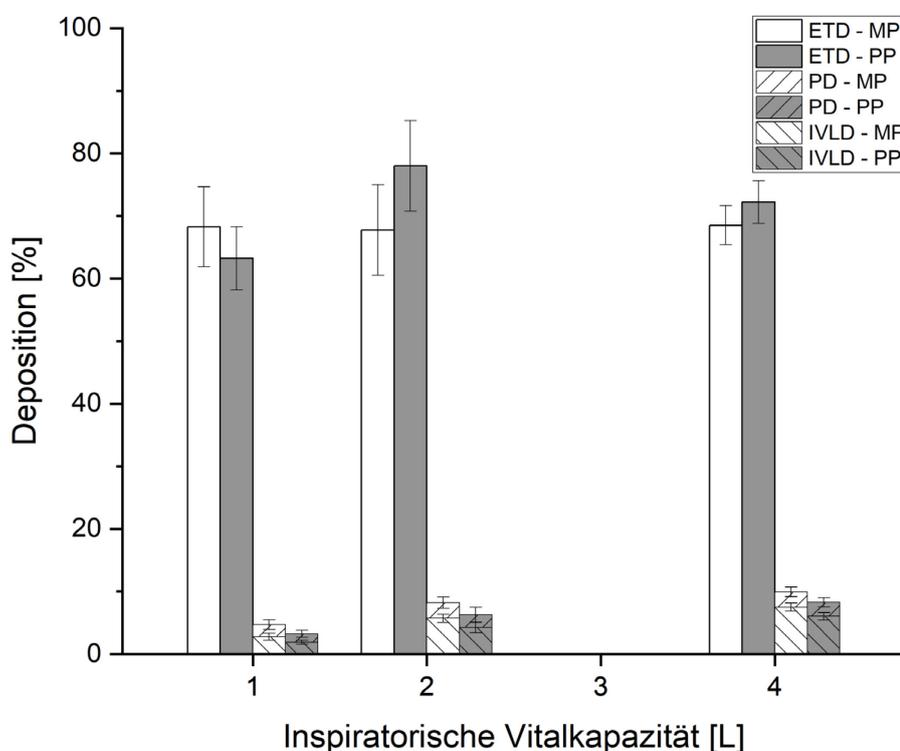


Abbildung 12 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit von der inspiratorischen Vitalkapazität (MW \pm s; n = 6), (MP: pädiatrisches Metallmodell, PP: pädiatrisches gedrucktes Modell).

Die Verdopplung des IVC beim gedruckten pädiatrischen Modell von 1 auf 2 L resultiert in einer ungefähren Verdopplung der PD von $3,24 \pm 0,57$ % auf $6,29 \pm 1,18$ %. Eine weitere Verdopplung auf 4 L führt zu einem nun geringeren, jedoch weiterhin signifikanten Anstieg auf $8,29 \pm 0,73$ %. Die IVLD verhält sich dazu konform. Sie wird von $1,88 \pm 0,33$ % auf $4,23 \pm 0,80$ % etwas mehr als verdoppelt und steigt dann auf $6,06 \pm 0,6$ % an. Es lässt sich schlussfolgern, dass bei der Erhöhung des inspiratorischen Volumens Partikel die unteren Atemwege erreichen und dementsprechend therapeutisch verfügbar sind. Die ETD zeigt dagegen kein erkennbares Muster. Die Erhöhung von 1 auf 2 L resultiert in einem Anstieg der ETD von $63,22 \pm 5,06$ % auf $77,97 \pm 7,23$ % und sinkt dann wieder bei 4 L auf $72,23 \pm 3,41$ %.

Im Vergleich vom gedruckten zum Metall-Modell ergibt sich hinsichtlich der PD und IVLD ein signifikanter Unterschied. Während das Metallmodell bei 1 L eine PD von $4,72 \pm 0,79$ % aufweist, zeigt das gedruckte eine PD von $3,24 \pm 0,57$ % und ist somit um rund 31 % geringer. Im Vergleich dazu ist die PD bei 4 L beim Metallmodell $9,93 \pm 0,79$ % und beim gedruckten bei $8,29 \pm 0,73$ % (Reduktion um 17 %). Je höher die IVC, desto geringer ist der Unterschied zwischen den Materialien der Rachenmodelle.

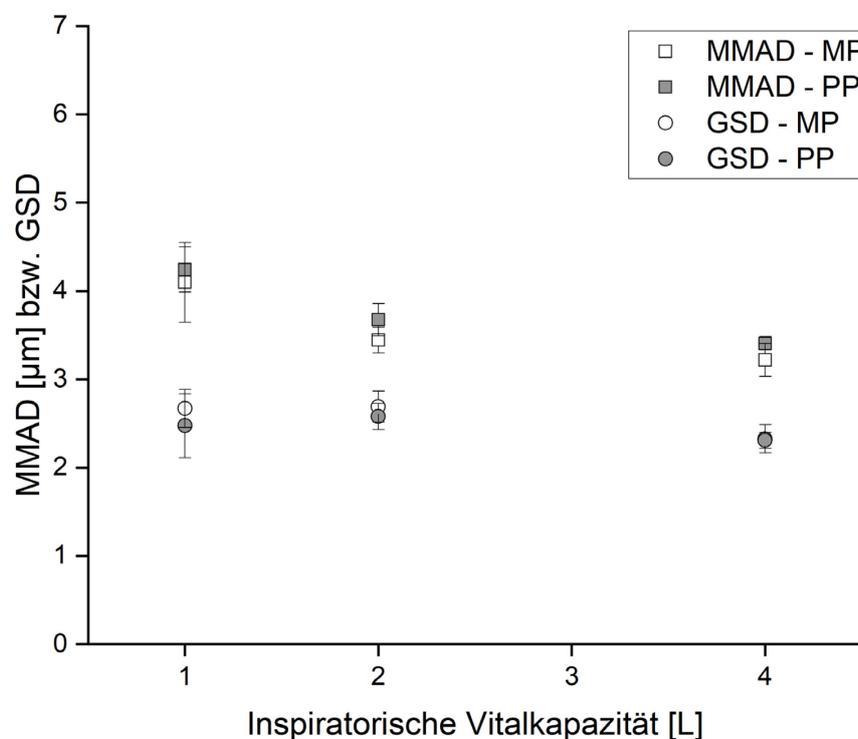


Abbildung 13 – Massenmedianer aerodynamischer Durchmesser (MMAD) [µm] bzw. geometrische Standardabweichung (GSD) [µm] in Abhängigkeit von der inspiratorischen Vitalkapazität (MW \pm s, n = 6), (MP: pädiatrisches Metallmodell, PP: gedrucktes pädiatrisches Modell).

Dies kann vor allem durch die unterschiedliche Oberfläche erklärt werden. Um diese Effekte näher zu untersuchen, wurden die Materialien, die zur Rachenmodellkonstruktion genutzt wurden und die Oberflächenrauigkeit modifiziert und in Kapitel 3.1.1.4 diskutiert.

Betrachtet man die Werte des sich ergebenden MMAD und der GSD, so ergibt sich wie bei der Flussrate ein ähnliches Bild (siehe Abbildung 13)). Eine Reduktion des Atemzugvolumens nach Ph. Eur. von 4 L resultiert in einem signifikant höheren MMAD ($4,10 \pm 0,45$ % vs. $3,22 \pm 0,19$ %). Das Pulver wird stärker dispergiert. Dabei unterscheidet sich die GSD nicht signifikant. Eine Reduktion der Flussrate (3.1.1.3.1) hatte bei Reduktion zum gleichen Ergebnis geführt. Hier lag der MMAD bei $4,72 \pm 0,52$ %.

Wie Dolovich et al. postulierten, hat das Atemzugvolumen einen Einfluss auf die Aerosolmenge, die die Lunge erreicht und die Tiefe der Penetration, vor allem auch durch die Zeit, die der Atem nach Inhalation angehalten wird.²⁷ Da weder der Exhalationsprozess noch die Zeit des Atemanhaltens untersucht wurde, können die vorliegenden Ergebnisse nur hinsichtlich der abgegebenen und deponierten Aerosolmenge bewertet werden.

3.1.1.4 Modellentwicklung mithilfe des 3D-Drucks (*Proof of Concept*)

3.1.1.4.1 Einfluss der Schichthöhe

Die Oberflächenbeschaffenheit eines schmelzgeschichteten Objektes wird maßgeblich durch die Schichthöhe und die Druckzeit definiert.²⁶⁸ Reduziert man die Einstellungen der Schichthöhe, so wird pro Zeit der Massefluss des Materials, welche durch die erhitzte Düse gefördert wird, reduziert. Es resultiert ein dünnerer extrudierter Materialstrang, der eine niedrigere Schichthöhe nach sich zieht. Die Furchen in Rundungen, nach innen und außen gerichtet, sind weniger stark ausgeprägt. Auf das entstehende Modell bezogen bedeutet dies eine glattere Oberfläche, wie Abbildung 14 veranschaulicht. Zur Bildung des gleichen Modells mit größerer Schichthöhe wird damit eine geringere Druckzeit benötigt, da zur Erreichung der Gesamtdruckhöhe weniger Schichten benötigt werden. Wird beim Druck eines Modells lediglich die Druckzeit variiert, kann dies ebenfalls einen Einfluss auf die Oberfläche des Modells haben. Durch eine genügend lange Druckzeit wird eine exakte Ausführung des Drucks gewährleistet. Dabei wird ausreichend Zeit gelassen, dass die vorherige und die neu entstehende Schicht aneinanderhaften und verschmelzen können.

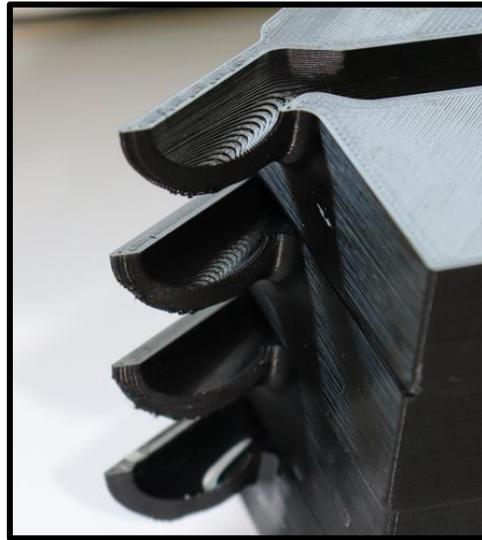


Abbildung 14 - Vergleich der Schmelzschichtdicken; von oben nach unten: 0,2, 0,15, 0,1 mm und beschichtet.

Es bestand aus vorherigen Versuchen die Annahme, dass die Oberflächeneigenschaften des Modells einen Einfluss auf die In-vitro-Deposition haben. Dies könnte an der Oberflächenrauigkeit aber auch an elektrostatischen oder Adhäsionskräften liegen. Die Arbeiten von Below²³ und Lindert²⁶⁹ untersuchten den Einfluss einer Beschichtung (aus Glycerol und Tensidlösung) der Einlassgeometrien (Rachenmodell oder SIP) auf das Depositionsverhalten von inhalativen Arzneiformen am Beispiel von zwei DPIs (Cyclohaler[®] und Novolizer[®]). Es stellte sich heraus, dass unabhängig vom Atemzugvolumen, der Zusammensetzung der Beschichtungslösung und der Art der Einlassgeometrie eine Beschichtung zwar die Aufteilung der Depositionsverhältnisse der ETD, jedoch nicht der absolute und relative Wert der Gesamt-ETD beeinflusst wird. Die ETD (Summe aus abgeschiedenen Partikeln im Probeneinlass und Vorabscheider) bleibt gleich. Bei Beschichtung des Rachenmodells ist die Deposition in diesem Bereich erhöht, im Vorabscheider dementsprechend erniedrigt. Da es bei dieser Arbeit vor allem um die Untersuchung des Einflusses der Modellvariabilität geht, wurde der Fokus auf die Druckqualität gelegt. Weder wurde der Inhalator noch die äußeren Parameter der Messung geändert. Lediglich der Einfluss der Druckparameter auf die Deposition wurde untersucht, um die Robustheit einer aerodynamischen Messung nach Arzneibuch mithilfe von 3D-gedruckten Rachenmodellen einzuschätzen. Die Druckschichthöhe wurde dahingehend zwischen 0,1 und 0,2 mm variiert. Zusätzlich wurde das Modell mit einem Harz nachbearbeitet. Ein Polieren eignete sich nicht aufgrund der Wärmentwicklung bei dem verwendeten Polymer mit geringem Schmelzpunkt.

Die Druckgeschwindigkeit wurde gleich gehalten, sodass sich unterschiedliche Druckzeiten ergaben (siehe Methoden 5.2.6.5 und 5.2.6.6). Abbildung 15 zeigt die Abhängigkeit der Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit von der Schichthöhe bzw. Oberflächenbeschaffenheit (engl. *layer height*). Es wurden drei Schichthöhen getestet. Das 0,2 mm-Modell wurde anschließend noch mit einem Epoxidharz nach Methode 5.2.6.6 beschichtet („coated“). Verglichen wurde es mit dem pädiatrischen Modell aus Metall von Bickmann u. Wachtel (MP).

Wie in Abbildung 15 ersichtlich, hatte die Druckhöhe keinen wesentlichen Einfluss auf die Deposition. Die ETD lag durchschnittlich bei etwa 69 % und unterschied sich zwischen den Druckhöhen nicht signifikant. Hinsichtlich eines Vergleiches der PD und IVLD konnte in Kapitel 3.1.1.3.2 zuvor gezeigt werden, dass sich die PD und dementsprechend die IVLD von MP und PP signifikant unterschieden. PP zeigte eine geringere PD und IVLD. Mit einer PD von $9,93 \pm 0,79$ % und einer IVLD von $7,49 \pm 0,69$ % zeigte MP in diesem Versuch die höchsten Werte und war zu allen anderen Modellen signifikant erhöht. Das Modell mit einer Druckschichthöhe von 0,1 mm wies eine PD von $5,59 \pm 0,92$ % und einer IVLD von $3,89 \pm 0,65$ % auf.

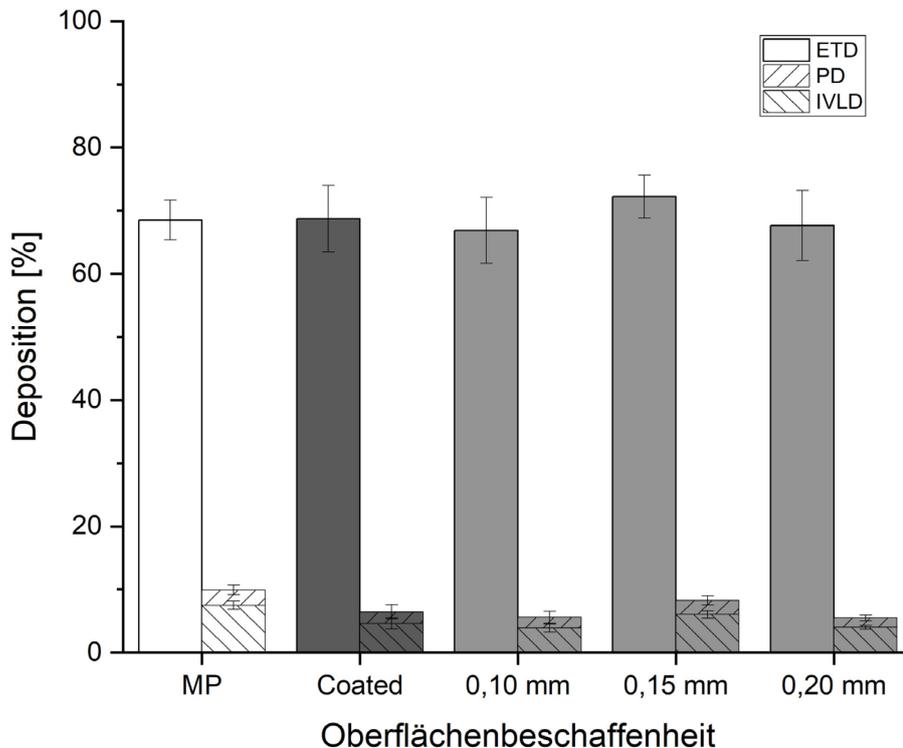


Abbildung 15 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit von der Oberflächenbeschaffenheit, 50,53 L/min, 4 L (MW \pm s; n = 6), (MP: pädiatrisches Metallmodell, Coated: mit Epoxidharz beschichtetes gedrucktes pädiatrisches Modell).

Die Verdopplung der Schichthöhe auf 0,2 mm zeigte keine (proportionale) Abhängigkeit und auch keinen signifikanten Unterschied. Sowohl die PD ($5,50 \pm 0,48$ %) als auch die IVLD ($4,0 \pm 0,29$ %) lagen in einem ähnlichen Bereich. Nach einem Beschichtungsvorgang mit Epoxidharz konnte man keine signifikanten Änderungen in der Deposition erzielen (PD $6,45 \pm 1,13$ % und IVLD $4,61 \pm 0,87$ %). Im Durchschnitt lag der MMAD bei $3,53 \pm 0,21$ μm und die GSD bei $2,23 \pm 0,10$.

Wie in Kapitel 3.1.1.3.2 herausgestellt, hatte die Änderung des Rachenmodellmaterials von Metall auf Polymilchsäure (PLA) einen signifikanten Einfluss auf die PD und IVLD bei 50,53 L/min, unabhängig von der Druckschichthöhe. Variierte man diese bei einem Rachenmodell, resultierten hingegen keine Änderungen des Depositionsverhaltens. Auch nach anschließender Flächenglättung kam es zu keiner signifikanten Änderung. Entgegen den Annahmen von Kelly et al.²⁶⁵ und Schroeter et al.²⁶⁶ führte auch eine vollständig glatte Kunststoffoberfläche in diesem Aufbau nicht zu einer verminderten Deposition. Das 3DP-Verfahren bietet daher eine robuste Methode zur Realisierung individueller Rachenmodelle und beeinträchtigt nicht die Vorhersagbarkeit der Deposition. Nachfolgende Ergebnisse lassen sich daher ausschließlich auf die Änderung der Geometrien und nicht auf der Variabilität des Druckes zurückführen. Allerdings ist es notwendig eine Abgrenzung zu In-vivo-Verhältnissen aufzuzeigen. Diese sind in vielerlei Hinsicht komplexer und ein Zusammenspiel u.a. aus der Anatomie, Physiologie, Feuchtigkeit, Zusammensetzung des Mucus und der Mukosa und nicht zuletzt der Patientencompliance. An dieser Stelle muss kritisch herausgestellt werden, dass Schichthöhen $> 0,2$ mm einen Einfluss haben könnten, was jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht wurde.

3.1.1.4.2 Einfluss des Polymermaterials

Zur weiteren Beurteilung der Anwendbarkeit des 3DP im Hinblick auf aerodynamische Beurteilungen wurden neben der Schichthöhe unterschiedliche kommerzielle Filamentmaterialien verglichen und untersucht, ob diese die Deposition beeinflussen. Der 3DP der Modelle ist in 5.2.6.5.1 und 5.2.6.5.2 beschrieben. Aufgrund unterschiedlicher Erweichungspunkte mussten die Druckparameter wie Temperatur der Düse und des Bettes während des Drucks angepasst werden. Die Slicingparameter wie Schichthöhe und Druckzeit blieben unverändert. Dies sollte gewährleisten, dass lediglich die adhäsiven Eigenschaften der Materialien untersucht werden konnten.



Abbildung 16 - Rachenmodell aus PLA, PETG, ABS, TPU 98 und ASA (von links nach rechts).

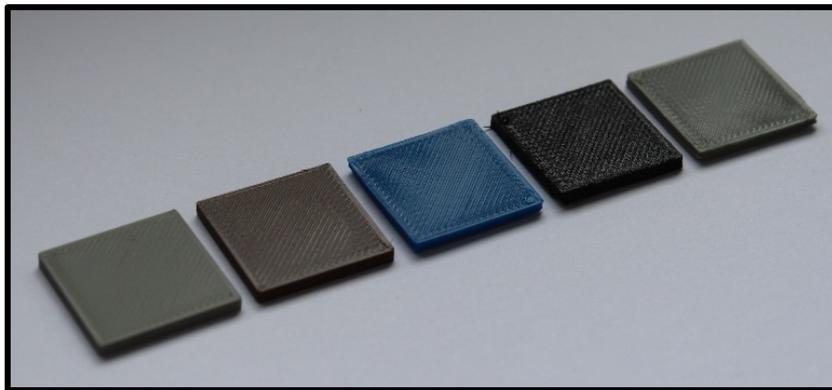


Abbildung 17 - Vergleich der Oberflächen nach dem Druck (von links nach rechts: PLA, PETG, ABS, TPU 98, ASA).

Verglichen wurden Polymilchsäure (PLA), Polylethylenterephthalat-Glykol (PETG), Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS), Acryl-Styrol-Acrylnitril (ASA)- und Thermoplastisches Polyurethan (TPU 98). Abbildung 16 veranschaulicht die Rachenmodelle, welche aus unterschiedlichen Polymeren gedruckt wurden, Abbildung 17 zeigt die Nahaufnahme der gedruckten Materialien.

Dabei zeigt PLA makroskopisch die glatteste Oberfläche, gefolgt von PETG. Beide Filamente lassen sich über den verwendeten FDM™-Drucker der Fa. Prusa ohne zusätzlichen Druckraum verdrucken, während ABS, TPU und ASA theoretisch einen zusätzlichen Heizraum benötigen. Durch Anpassung einiger Parameter und dem Einbau eines Heizelementes (siehe 5.2.6.5.2) konnten auch die anderen Filamente verdruckt werden. Das Einbüßen eines nicht kontrollierten vollumfänglichen Druckraums resultiert in einer weniger glatten Oberfläche bei ASA und ABS. TPU 98 zeigt mit Abstand die am stärksten aufgeraute Oberfläche und bildet Fäden beim Druck.

Zur Eignung der unterschiedlichen Filamente wurden die entsprechenden Rachenmodelle mithilfe des Cyclohaler® hinsichtlich der Depositionsmuster untersucht. Das Ergebnis ist in Abbildung 18 zu sehen. Die Rachenmodelle aus PLA und PETG unterscheiden sich hinsichtlich der ETD nicht. Während die PD von PETG bei $8,85 \pm 1,11$ % knapp über PLA ($8,29 \pm 0,73$ %) liegt, ist der Unterschied nicht signifikant. Ebenso verhält sich die IVLD (PLA $6,06 \pm 0,60$ % vs. PETG $6,10 \pm 0,91$ %). Die Werte der ETD von ABS ($74,76 \pm 3,12$ %) und ASA ($72,67 \pm 2,68$ %) befinden sich ebenfalls im Bereich der ETD von PLA. Die PD und die IVLD dieser Filamente zeigt mit $8,95 \pm 0,84$ % bzw. $6,19 \pm 0,65$ % für ABS und $8,18 \pm 0,76$ % bzw. $4,98 \pm 0,60$ % für ASA keinen signifikanten Unterschied zu PLA. TPU 98 zeigte makroskopisch eine raue Oberfläche. Mit einem Wert von $68,08 \pm 1,55$ % war die ETD von TPU gegenüber PLA signifikant erniedrigt und die PD mit $9,90 \pm 0,63$ % und die IVLD mit $7,59 \pm 0,52$ % signifikant erhöht. Es scheint, als würde eine rauere Oberfläche eher zu einer geringeren Ablagerung in den extrathorakalen Atemwegen führen und eine größere Anzahl an lungengängigen Partikeln die Schalen des NGIs erreichen. Dies könnte sich durch den Vorgang der Prallabscheidung erklären lassen. Als interaktive Mischung ist der Inhalt der Kapsel im Pulverinhalator ein Agglomerat aus großen Laktosepartikeln und kleinen Arzneistoffpartikeln.

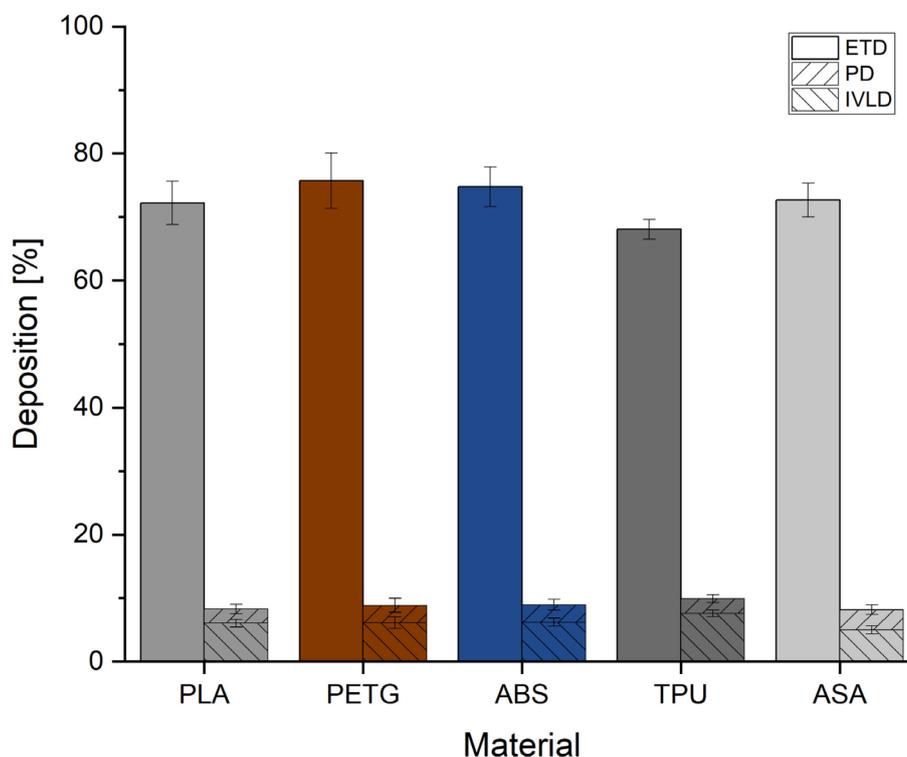


Abbildung 18 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit vom Filamentmaterial (MW \pm s; n = 6).

Werden diese beschleunigt, prallen sie auf eine Vorrichtung im Inhalator, wo sich die Agglomerate trennen, die Laktosepartikel im Rachen impaktieren wohingegen die nun „freigesetzten“ Wirkstoffpartikel eingeatmet werden können. Statistisch gesehen prallen nicht alle Agglomerate auf die Oberflächen und werden getrennt. Ist das Rachenmodell jedoch inhomogen und kennzeichnet sich durch zusätzliche Hindernisse, können auch dort noch die Agglomerate getrennt werden. Infolgedessen scheidet sich mehr Laktose im Rachenmodell ab, während die Wirkstoffpartikel besser in die Schalen des NGIs gelangen. Abbildung 19 zeigt die Deposition des Kapselinhalts im Modell aus TPU und PETG. Makroskopisch betrachtet befinden sich im Übergang von Mund/Rachen zum Pharynx sowie im Pharynx selbst mehr Partikel, ebenso im Tracheabereich beim TPU-Modell. Das PETG-Modell hingegen zeigt lediglich an der Epiglottis eine Anhäufung an Partikeln. Um den prallabscheidenden Effekt rauherer Oberflächen zu untersuchen, müssten zum Vergleich jedoch auch andere Inhalationsformen wie das pMDI hinsichtlich des Materialeinflusses untersucht werden. Da sich in den anfänglichen Versuchen dieser Arbeit herausstellte, dass MP unterschiedliche Depositionsmuster zu PP aufwies, musste der Materialeinfluss in Frage gestellt werden. Im vorangegangenen Kapitel (3.1.1.4.1) konnte gezeigt werden, dass die Oberflächenrauigkeit von PLA keinen Einfluss auf die Deposition hat. Im Weiteren konnte herausgestellt werden, dass das Polymermaterial ebenfalls keinen Einfluss besitzt (ausgenommen TPU). Da das PLA-Filament kostengünstig zu erwerben, unkompliziert und ohne Aufrüstung des Druckers zu verdrucken ist und inerte Eigenschaften aufweist, wurden die folgenden Versuche mit diesem Filament weitergeführt.



Abbildung 19 – Makroskopisch sichtbare extrathorakale Deposition im dem Rachenmodell aus TPU 98 (links) und PETG (rechts).

3.1.1.5 Anatomische Parameter

Einen weit wichtigeren Aspekt als die physiologischen stellen die anatomischen Parameter dar. Diesen können in der Unterscheidung von adulten zu pädiatrischen oropharyngealen Modellen sowohl durch das Alter oder Geschlecht hervorgerufenen unterschiedlichen Bedingungen zugrunde liegen (siehe dafür 1.1.3.4) oder einen pathophysiologischen Hintergrund haben. Im Gegensatz zur Arbeit von Below und Lindert konnten hier gezielt systematische Änderungen am Rachenmodell vorgenommen werden. Alle Bereiche des Rachenmodells sollten beleuchtet und variiert werden, um die jeweiligen Einflüsse ausfindig zu machen. Die Atemwege wurden in allen unterschiedlichen Bereichen in äquidistanten Schritten eingeengt. Zum Schluss der Untersuchungen wurde eine Worst-case-Betrachtung durchgeführt, indem multiple Einengungen in einem Modell dargestellt wurden.

3.1.1.5.1 Einfluss der Einlassgeometrie

Zunächst sollte der Einsatz von idealisierten Rachenmodellen mit dem Einlass des rechtwinkligen standardisierten Probeneinlasses (SIP) in der aerodynamischen Beurteilung nach Ph. Eur. verglichen werden (siehe 1.1.4). Da dieser der Qualifizierung des Inhalers dient, jedoch nicht den realistischen Bedingungen eines Oropharynx nachkommt, wurden über die Jahre weitere Probeneinlässe evaluiert, die sich in Aufbau und Material unterscheiden und dem Zweck dienen, realistischere Gegebenheiten des oropharyngealen Bereichs abzubilden. Die Abmessungen basieren dabei vor allem aus CT-Aufnahmen von (größtenteils krankhaft veränderten) Rachen von Personen unterschiedlichen Alters. Um die Individualität des Einzelnen berücksichtigen zu können und demnach eine Vorhersage zu treffen, wie sich verschiedene Gegebenheiten auf die Arzneistoffdeposition während der Inhalation auswirken, müssen einzelne Bereiche separat modifiziert und verglichen werden.

Zunächst wurden Unterschiede des SIP ggü. den idealisierten (gedruckten) Modellen untersucht. Dafür wurde die Arzneistoffdeposition des Cyclohalers® am SIP, am adulten idealisierten Metallmodell (**MA**) und am pädiatrischen idealisierten Modell (Metall: **MP**, Druck: **PP**) evaluiert. Abbildung 20 zeigt die Ergebnisse. Der SIP weist eine ETD von $71,35 \pm 0,60$ % und unterscheidet sich zum MA mit $74,35 \pm 3,43$ % nicht signifikant ($p < 0,05$, $\alpha = 0,05$). Die ETD der pädiatrischen Rachenmodelle liegen in einem ähnlichen Bereich mit $68,51 \pm 3,13$ % (MP) und $72,23 \pm 3,41$ % (PP).

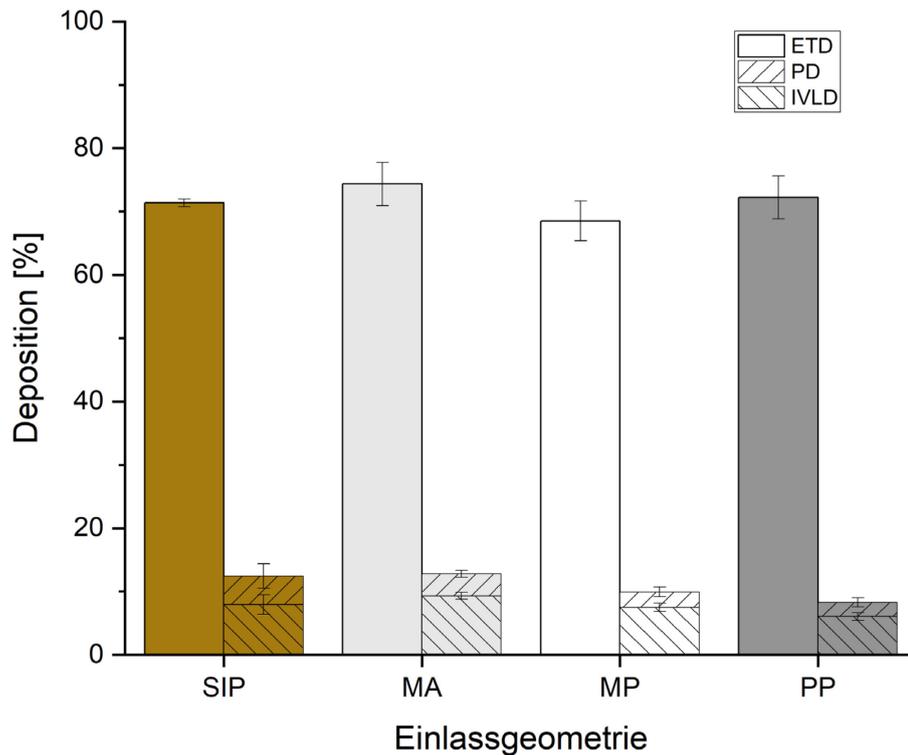


Abbildung 20 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit von der Einlassgeometrie - DPI (MW ± s; n = 6), (SIP: Standardprobeneinlass, MA: adultes Metallmodell, MP: pädiatrisches Metallmodell, PP: gedrucktes pädiatrisches Modell).

Im Gegensatz zu den idealisierten Rachenmodellen, die eine relative Standardabweichung (RSD) von > 4 % aufweisen, zeigt der SIP eine RSD von 0,84 % und liegt damit deutlich niedriger. Es scheint, dass die Robustheit der Messung beim SIP am größten ist. Anders sieht es beim Vergleich der PD und der IVLD aus. Mit einer PD von $12,45 \pm 1,92$ % beim SIP ist es vergleichbar mit der, des MA, jedoch signifikant unterschiedlich zu den pädiatrischen Rachenmodellen (MP: $9,9 \pm 0,79$ % und PP: $8,29 \pm 0,73$ %). Ebenso verhält es sich mit der IVLD. $IVLD_{MP} = 7,49 \pm 0,65$ % und $IVLD_{PP} = 6,06 \pm 0,60$ % sind niedriger als die IVLD des SIP-Rachenmodells mit $7,92 \pm 1,51$ % und des adulten Modells ($IVLD = 9,31 \pm 0,53$ %). Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass der SIP eine einfache und stark idealisierte Möglichkeit darstellt, den Inhalator zu qualifizieren und eine Einschätzung hinsichtlich der Pulverdispergierung in adulten Verhältnissen abzubilden. Dies gilt für Arzneibuchbedingungen in einem entsprechenden Testaufbau. Ein adultes detailreicheres Modell stellt hinsichtlich des rechtwinkligen Probeneinlasses keinen Vorteil dar. Die pädiatrischen Modelle lassen andere Beobachtungen zu. Auch wenn aus der ETD noch keine Rückschlüsse zu ziehen sind, zeigen sowohl PP als auch MP eine geringere PD und IVLD auf.

Um die Pulverdispergierung in pädiatrischen Verhältnissen zu simulieren, ist daher der Einsatz des SIPs als auch des adulten Rachenmodells ungeeignet. Der Vergleich der MMAD und der GSD macht deutlich, dass der SIP signifikant unterschiedliche Werte erzeugt.

Durch den vorangegangenen Versuch wird deutlich, dass weitergehende Untersuchungen an pädiatrischen Rachenmodellen nötig sind, um den Therapieerfolg eines Arzneimittels besser abschätzen zu können, als es durch den Einsatz eines Standardprobeneinlasses möglich ist.

3.1.1.5.2 Einfluss von Veränderungen in der Trachea

3.1.1.5.2.1 Physiologischer Hintergrund

Während Kapitel 3.1.1.5.1 zeigt, dass der SIP hinsichtlich Arzneibuchbedingungen zu vergleichbaren Ergebnissen und Abschätzungen des adulten Modells führt, jedoch signifikante Unterschiede in pädiatrischen Geometrien bestehen, wurden im Folgenden das idealisierte Rachenmodell schrittweise evaluiert. Dazu wurde die modellierte Trachea in unterschiedlichen Bereichen eingengt, um bewerten zu können, welche Faktoren eine Rolle in der Pulverdispergierung und der Deposition spielen. Da sowohl durch Krankheit als auch durch geschlechts- oder altersspezifische Unterschiede die Ausprägungen der Tracheadimensionen variieren (siehe Abbildung 21), wurde im ersten Schritt Einengungen unterschiedlicher Größe, Ausmaßes und Lokalisation umgesetzt. Im Nachfolgenden wurde der Einfluss der Position, der Länge und der Innendurchmesser einer solchen Einengung einzeln und mittels statistischer Versuchsplanung untersucht.

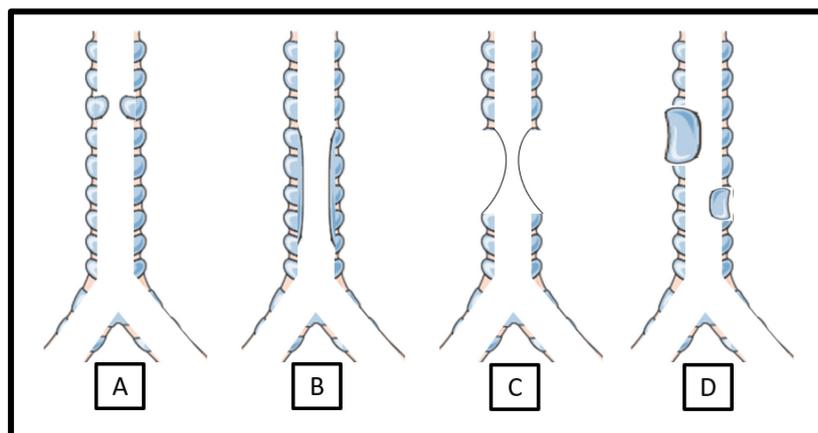


Abbildung 21 - Beispiele von Tracheaanomalien, (A, B: Trachealstrikturen, C: Knorpelaplasie, D: Knorpeldeformität) (Die Abbildung wurde tw. unter Verwendung von Servier Medical Art erstellt und bereitgestellt, lizenziert unter einer Creative Commons Attribution 3.0 unported license²⁷⁰).

3.1.1.5.2.2 Position

Zur Evaluierung des Positionseinflusses einer Einengung im trachealen Bereich, wurden Einsätze in Form eines Rohrs mit einer Länge von 5 mm und einem Innendurchmesser von 6 mm in den Tracheabereich eingebracht (siehe 5.2.6.2.1). Diese wurden an Position 0, 25 und 50 mm ausgehend vom Ende der Trachea mit dem Rachenmodell verschmolzen und per 3DP realisiert. Die aerodynamische Messung erfolgte nach 5.2.1.2.1. In Abbildung 22 sind die Rachenmodelle mit modifizierter Trachea, in Abbildung 23 die Ergebnisse dargestellt.

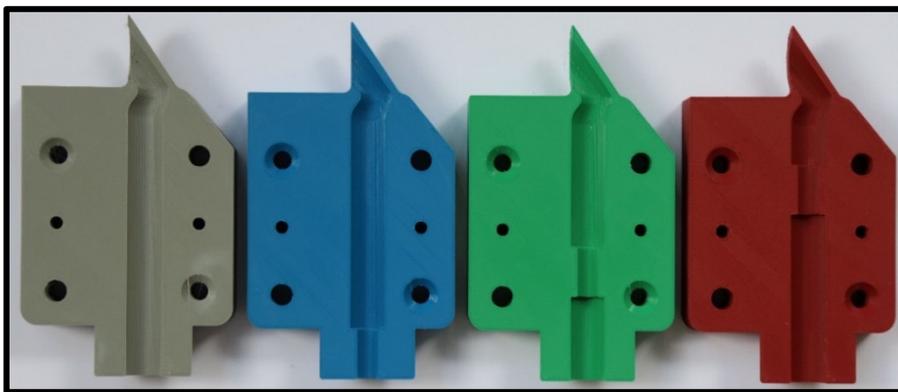


Abbildung 22 - Rachenmodelle mit modifizierter Trachea hinsichtlich der Position (grau: Originalmodell, blau: Position 0 mm, grün: Position 25 mm und rot: 50 mm).

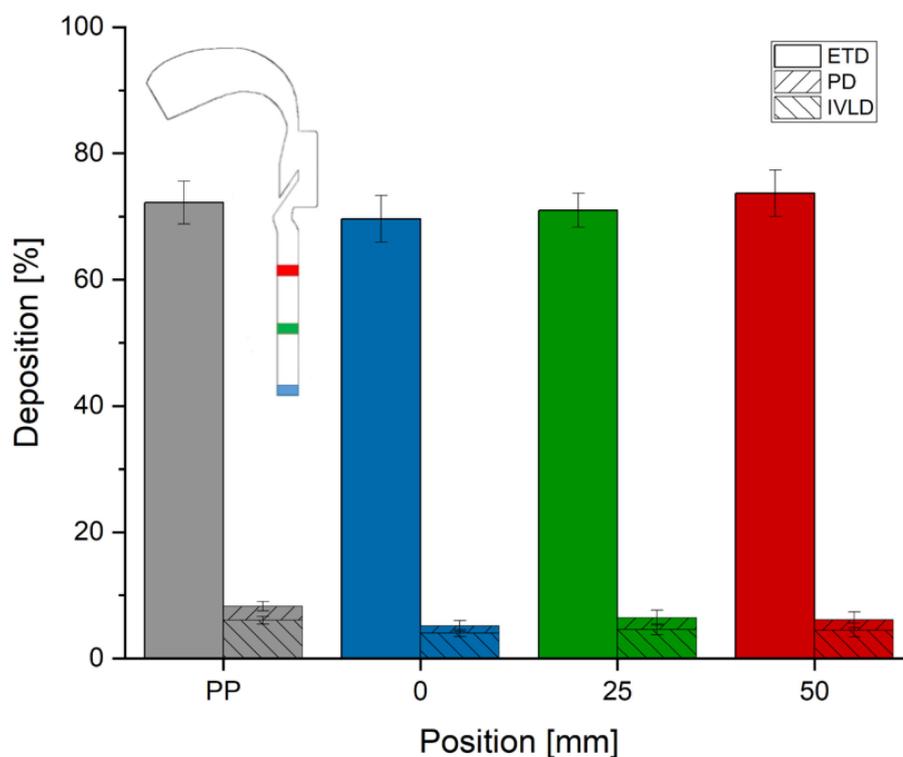


Abbildung 23 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit von der Position der Einengung (MW \pm s; n = 6) (PP: Pädiatrisches gedrucktes Modell).

Die ETD, hervorgerufen durch die Einengung in den einzelnen Positionen, schwankt in einem Bereich von 69,64 % (Position 0) und 73,71 % (Position 50). Die Werte unterscheiden sich dabei jedoch untereinander und von dem Originalmodell nicht signifikant. Mit einer PD von $8,29 \pm 0,73$ % zeigt das Originalmodell, einen maximalen Wert an und ist zu allen Einengungen, unabhängig von der Position signifikant zu unterscheiden. Während die PD bei Position 0 am geringsten ist ($5,15 \pm 0,85$ %) ist die der Positionen 25 und 50 zwar höher, jedoch nicht signifikant unterschiedlich ($PD_{Pos25} = 6,47 \pm 1,18$ % und $PD_{Pos50} = 6,13 \pm 1,24$ %). Das gleiche Verhalten zeigt sich bei den Werten der IVLD. Diese ist beim unveränderten Rachenmodell mit $6,06 \pm 0,6$ % am höchsten, alle Modelle mit einer Einengung liegen zwischen 4,02 - 4,61 %. Aus dem Versuch lässt sich schlussfolgern, dass eine Einengung von einer Länge von 5 mm und einem Innendurchmesser von 6 mm zu einer signifikanten Reduktion der Dosis, die die Lunge erreicht, führt. Dabei ist die Position im trachealen Bereich irrelevant. Da diese Ergebnisse aus Untersuchungen isolierter Parameter resultieren, besteht die Notwendigkeit, die Kombination dieser zu untersuchen. Nachfolgend wurden mithilfe einer statistischen Versuchsplanung Parameterkombinationen näher untersucht (siehe 3.1.1.5.2.5).

3.1.1.5.2.3 Länge

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss der Länge der Einengung untersucht. Dabei wurde weder die Position ($P = 0$ mm) noch der Innendurchmesser ($ID = 6$ mm) variiert. Abbildung 24 veranschaulicht die gedruckten Modelle unterschiedlicher Trachea-Einsatzlängen, Abbildung 25 die Ergebnisse zur Depositionsuntersuchung. Ähnlich den Ergebnissen aus dem vorangegangenen Versuch verhält sich auch die ETD der unterschiedlichen Konstriktionslängen.

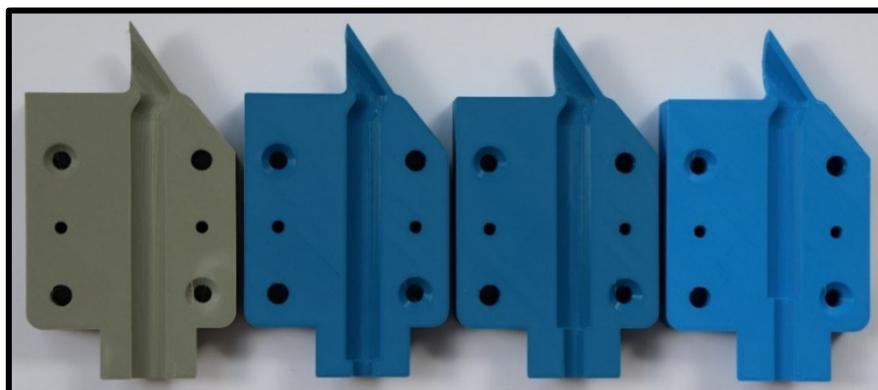


Abbildung 24 - Rachenmodelle mit modifizierter Trachea hinsichtlich der Länge (von links nach rechts: Originalmodell, Länge: 5, 15 und 25 mm).

Mit einer Länge von 5 mm wird der minimale Wert von $69,94 \pm 3,70$ % erreicht, das Maximum mit $72,93 \pm 4,16$ % bei 25 mm. Die Werte unterscheiden sich nicht signifikant und zeigen auch keinen Trend. Auch das Verhältnis der PD ist ähnlich. Mit $8,29 \pm 0,73$ % zeigt das Originalmodell den maximalen Wert. Dieser ist signifikant unterschiedlich zu den Werten der Längen 5 bis 25 mm. Die IVLD ist beim PP mit $6,06 \pm 0,60$ mm am höchsten.

Zwischen den Modellen unterschiedlicher Einengungslängen ist keine Abhängigkeit der Deposition von der Länge erkennbar. Die PD von Länge 5 mm beträgt $5,15 \pm 0,85$ % und liegt knapp unter der Länge von 25 mm mit $5,36 \pm 1,05$ %. Der Wert der mittleren Länge ordnet sich nicht zwischen den Werten ein, sondern ist mit $6,17 \pm 0,86$ % von den eingengten Modellen am höchsten., Die IVLD ist bei einer Länge von 25 mm mit $3,81 \pm 0,73$ % am geringsten. Es lässt sich keine (proportionale) Abhängigkeit der ETD oder PD erkennen. Bei Betrachtung der Wirkstoff-Rückstandsmenge in der Kapsel ist ein Unterschied zu erkennen. Während beim Originalmodell $3,52 \pm 0,67$ % Arzneistoff von der enthaltenen Dosis zurückbleiben, sind es bei einer Einengung von zum Beispiel 15 mm $5,37 \pm 1,07$ % und bei 25 mm $7,37 \pm 1,47$ %.

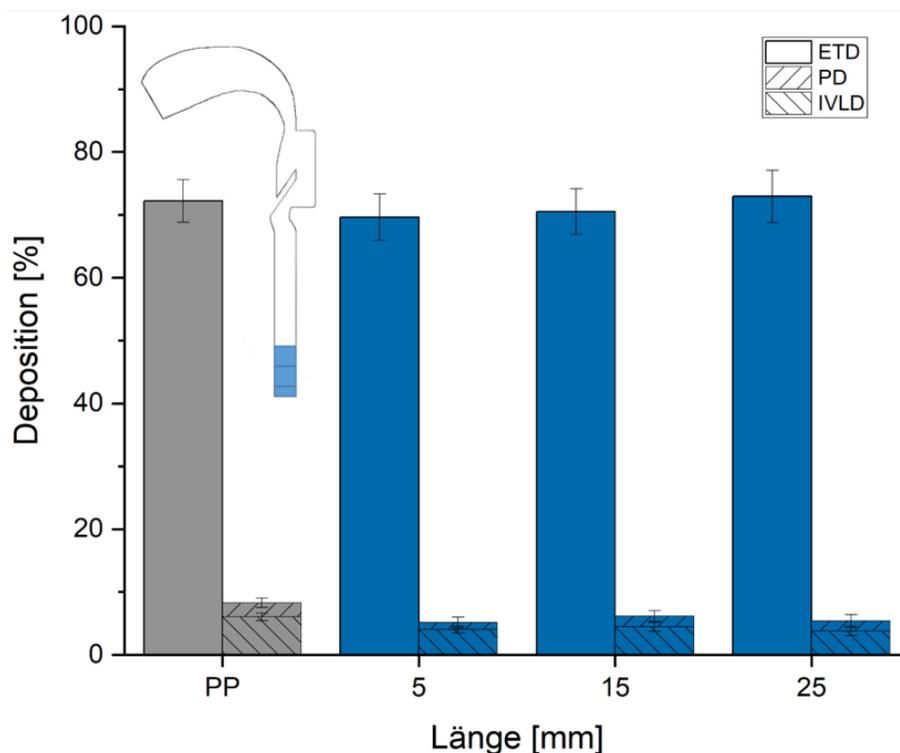


Abbildung 25 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit von der Länge der Einengung (MW \pm s; n = 6) (PP: Pädiatrisches gedrucktes Modell).

Obwohl kein (proportionaler)Trend in den Depositionsdaten ersichtlich ist und man anhand dessen nicht schlussfolgern kann, dass die Konstriktionslänge einen Einfluss auf diese hat, lässt sich feststellen, dass mit steigender Konstriktionslänge signifikant mehr Rückstand in der Kapsel verbleibt. Im Umkehrschluss steht dies in der Lunge nicht mehr als therapeutische Dosis zur Verfügung. Erklären lässt sich die Gegebenheit an der Strömungsdynamik. Um den Cyclohaler® korrekt anzuwenden, ist ein Atemzug notwendig, der stark genug ist, die angestochene Wirkstoffkapsel zum Rotieren zu bringen. Lediglich durch die Rotation lässt sich die interaktive Kapselmischung einatmen und per Prallabscheidung dispergieren. Wird die Kapsel nicht ausreichend zur Rotation gebracht, verbleibt ein Teil des Inhalts in der Kapsel. Aufgrund steigender Werte der API-Menge in der Kapsel lässt sich schlussfolgern, dass die Kapsel weniger Rotation erfährt, was durch die Rachengeometrie bedingt ist. Der angelegte Fluss wird durch die veränderten trachealen Gänge gemindert.

3.1.1.5.2.4 Innendurchmesser

Um adäquat den Einfluss des Innendurchmessers (ID) zu untersuchen, wurde die Trachea über die gesamte Länge (75,5 mm) systematisch eingeengt (siehe Methode 5.2.6, insbesondere 5.2.6.2.1). Der Innendurchmesser wurde von 10 mm (Originalmodell) in 2 mm – Schritten bis hin zu 4 mm reduziert (siehe Abbildung 26). Die Ergebnisse sind in Abbildung 27 dargestellt. Mit einer ETD von $72,23 \pm 3,41$ % liegt das gedruckte Originalmodell im mittleren Bereich zwischen ID 8 mm ($74,64 \pm 1,95$ %) und 4 mm ($65,05 \pm 8,35$ %). Auch wenn der Mittelwert von ID 4 mm gering ist, unterscheidet er sich nicht signifikant von den anderen Modellen.

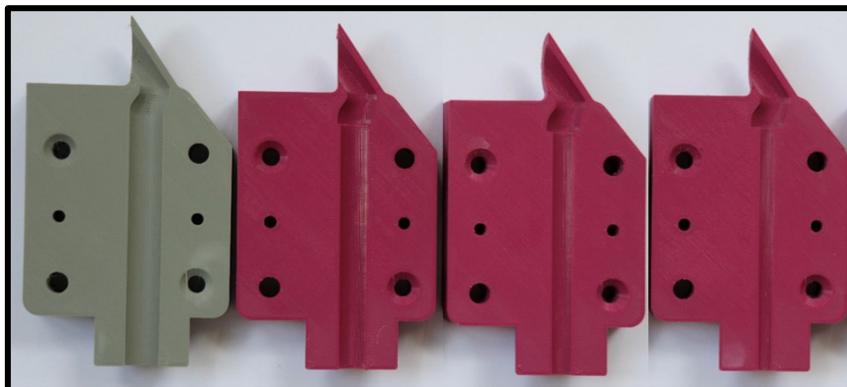


Abbildung 26 - Rachenmodelle mit im Innendurchmesser (ID) modifizierter Trachea (von links nach rechts: Originalmodell, ID: 8, 6 und 4 mm).

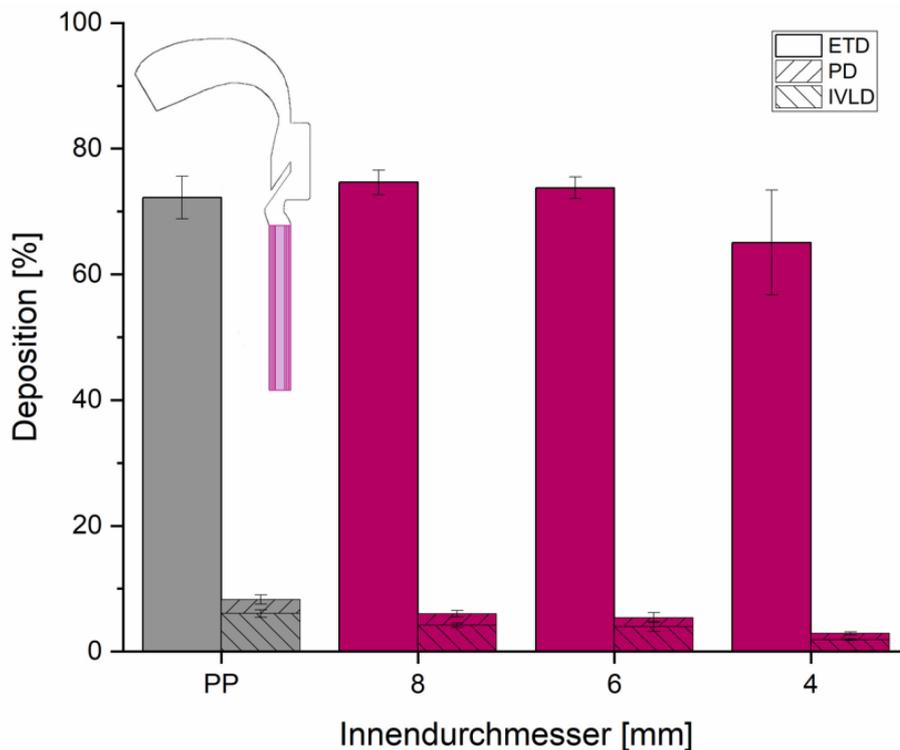


Abbildung 27 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit vom Innendurchmesser der Einengung (MW \pm s; n = 6) (PP: Pädiatrisches gedrucktes Modell).

Dies liegt an der hohen Standardabweichung von 8,35 %. Hinsichtlich der PD und der IVLD besteht ein nahezu linearer Zusammenhang: mit sinkendem ID im trachealen Bereich sinkt die lungengängige Dosis. Während die PD beim Originalmodell bei $8,29 \pm 0,73$ % liegt (IVLD $6,06 \pm 0,60$ %), sinkt sie mit einer ersten Reduktion von 2 mm auf $6,01 \pm 0,53$ % (IVLD $4,22 \pm 0,34$ %), einer zweiten auf $5,40 \pm 0,80$ % (IVLD $3,98 \pm 0,80$ %) bis hin zu einer dritten auf $2,88 \pm 0,25$ % (IVLD $1,88 \pm 0,12$ %). Die RSD im pulmonalen Bereich sind damit geringer als die im extrathorakalen. Bei Betrachtung der zurückbleibenden Wirkstoffmenge wird deutlich, dass diese im Fall des 4 mm - ID mit $12,30 \pm 7,81$ % am höchsten ist, auch hier mit einer stark erhöhten Standardabweichung. Die Kapselrotation reicht zur vollständigen Entleerung nicht aus und befindet sich in einem kritischen Stadium: teilweise reicht die Flussrate, teilweise nicht, was zu stark schwankenden Kapselrückständen führt. Die Fraktion an lungengängigen Partikeln bleibt gleich, während die extrathorakale Deposition durch den fehlenden Fluss erniedrigt ist.

3.1.1.5.2.5 Kombination der Einzelfaktoren

Nach der Evaluierung einzelner Tracheaparameter war es das Ziel, mithilfe statistischer Versuchsplanung (DoE) den Einfluss der Parameterkombination und -interaktionen zu untersuchen. Dafür wurde ein vollfaktorieller Versuchsplan mit drei Faktoren auf zwei Stufen, also ein 2^3 -Design mit Zentralpunkt, gewählt. Die Faktoren waren A = Länge [mm], B = Position [mm] und C = Innendurchmesser (ID) [mm] mit jeweils zwei Stufen und einem Zentralpunkt, welcher dreimal vermessen wurde. Dies führte zu einer Versuchsanzahl von 11. Zielgrößen bei diesem Versuch waren die ETD und PD. Tabelle 9 und Abbildung 28 bis Abbildung 31 geben eine Übersicht über die 11 Versuche in randomisiert durchgeführter Reihenfolge und den dazugehörigen Ergebnissen.

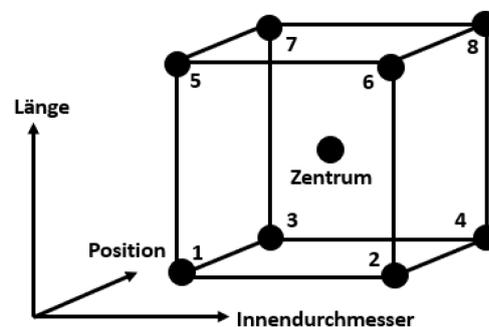


Abbildung 28 - Schema des verwendeten 2^3 - Versuchsdesigns mit Zentralpunkt.²⁷¹

Tabelle 9 - Faktoren und Zielgrößen des DoEs zur Untersuchung der Trachea.

DoE Nr.	Länge [mm]	Position [mm]	Innendurchmesser [mm]	ETD [%]	PD [%]
1	5	50	8	70,17	7,93
2	5	0	4	75,72	5,29
3	25	50	4	63,51	2,86
4	15	25	6	74,96	7,77
5	15	25	6	74,04	6,95
6	5	50	4	64,11	4,51
7	25	50	8	74,13	7,66
8	25	0	4	62,91	3,45
9	5	0	8	74,55	9,25
10	25	0	8	73,09	8,76
11	15	25	6	76,84	8,80

Hinweis: die fettgedruckten Zeilen symbolisieren den Zentralpunkt

Da die Inkludierung der Faktoreninteraktion zu einer schlechten und nicht auswertbaren Modellbeschreibung führte, wurde das Modell durch Reduktion der auszuwertenden Interaktionen vereinfacht. Das Modell beschreibt in diesem Aufbau hauptsächlich die Einflüsse der Einzelparameter (-kombinationen). Während der *Koeffizientenplot* (Abbildung 29, links) der ETD keinen der Parameter als signifikant identifiziert, so zeigt der Plot der PD einen positiv signifikanten Einfluss des ID (Abbildung 29, rechts). Dies bedeutet, dass, je höher der ID ist, desto größer ist die PD. Position und Länge zeigen hier keinen signifikanten Einfluss. Bei Betrachtung der *Contour Plots* der PD (Abbildung 30, Auftragung der Position gegen den ID) ist ersichtlich, dass die beiden Faktoren nicht interagieren. Der Zusammenhang zwischen der PD und der Faktorkombination Position und ID ändert sich bei steigender Länge. Bei einer Länge von 5 mm liegt die PD bei einem ID von 6 mm und einer Position von 25 mm zwischen 7 und 7,5 %, während bei einer Länge von 25 mm eine PD zwischen 6 und 6,5 % zustande kommt. Wird die Länge von 25 mm und die Position von 25 mm konstant gehalten, so steigt mit Verdopplung des ID von 4 auf 8 mm die PD von 3,5 auf 8 %. Dies veranschaulicht graphisch den zuvor als signifikant bewerteten Zusammenhang. Das vorliegende 2^3 vollfaktorielle Versuchsmodell zeigt im Fall der PD mit R^2 von 0,831 eine hohe Modellgüte (Abbildung 31 rechts, grün). Der Vorhersagekoeffizient Q^2 (dunkelblau) liegt bei 0,694 und zeigt mit einem Wert $> 0,1$ die Signifikanz des Modells an. Die Validität des Modelles (gelb) liegt bei 0,79. Die Reproduzierbarkeit (türkis) drückt das Ausmaß der Streuung aus und liegt mit 0,84 nahe 1, was für ein gutes Modell spricht. Anders sieht es bei der Betrachtung des Modells zur Beschreibung der ETD aus: hier ist R^2 bei 0,45, Q^2 bei 0,024 und damit der Hinweis für einen nicht signifikanten Zusammenhang. Während die Reproduzierbarkeit ähnlich hoch dem Modell der PD ist und damit die Güte der Messungen bestätigt, ist die Modellvalidität 0,32 kleiner der PD und muss daher äußerst kritisch betrachtet werden.

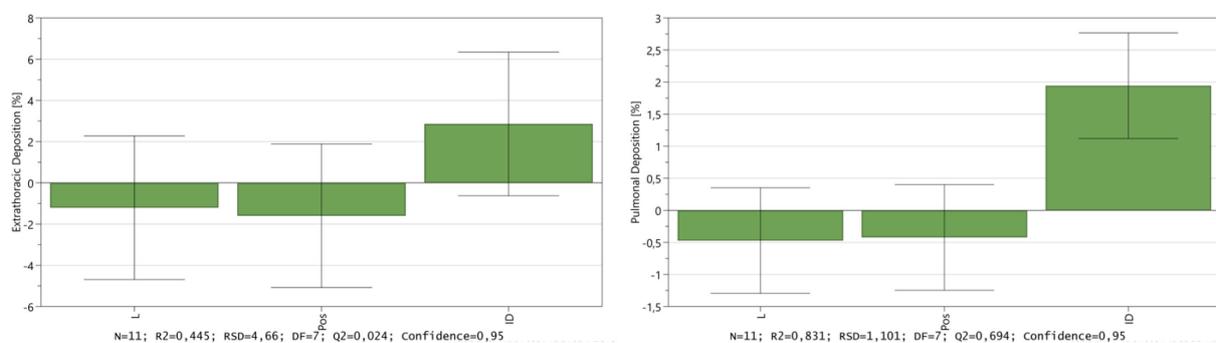


Abbildung 29 - Koeffizientenplot (links ETD, rechts PD).

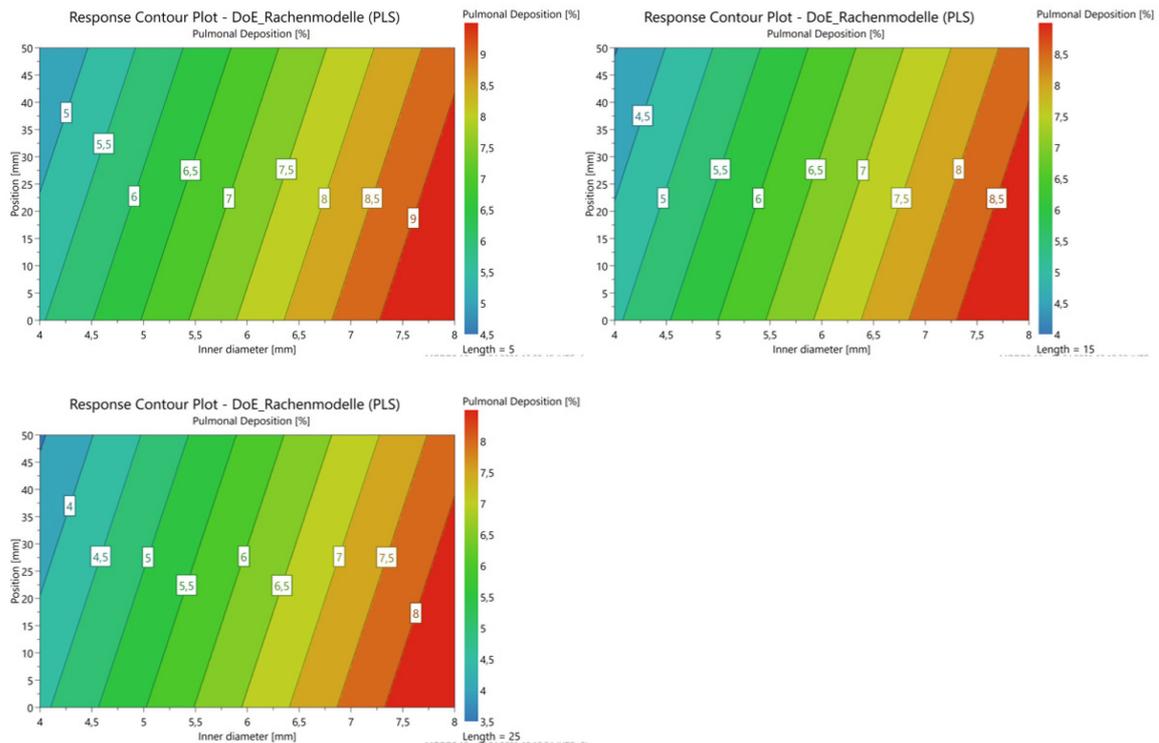


Abbildung 30 - Contour Plots der PD bei der Auftragung der Position gegen den ID bei einer Länge von 5 mm (links oben), 15 mm (rechts oben) und 25 mm (links unten).

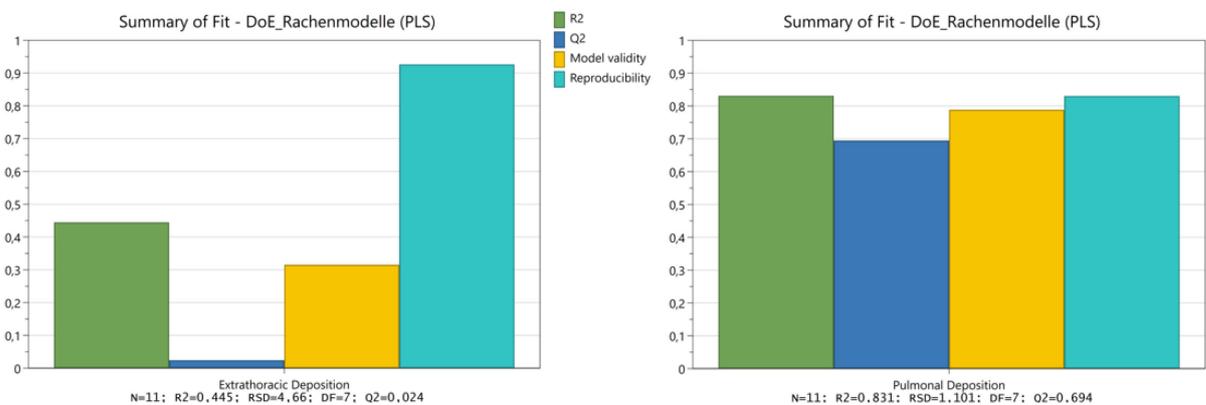


Abbildung 31 - Zusammenfassung der Modellgüte (links ETD, rechts PD).

Das Fazit des vorliegenden DoEs ist, dass das angewandte Modell nicht den Einfluss der Faktoreninteraktion beschreiben kann, jedoch den der Einzelfaktoren und Faktorkombinationen. Der ID wurde als Faktor mit einem signifikanten Einfluss auf die PD identifiziert. Durch die hohe Streuung der Werte der ETD, welche sich auch in den vorangegangenen Versuchen herauskristallisiert hat, ergibt sich kein valides Modell zur Beschreibung der Faktoreinflüsse auf genannte Zielgröße. Das vorliegende DoE beleuchtet generelle Faktorzusammenhänge im gegebenen Versuchsraum. Er ist kein Ersatz für die Einzelversuche, bei denen distinkte Faktorwerte untersucht werden.

Bei einem festgelegten ID (6 mm) und einer festgelegten Position (0 mm) ergab sich kein Trend hinsichtlich des Einflusses der Länge gegenüber der PD. Die Position und der ID zeigen einen Einfluss auf die PD. Dies konnte in den vergangenen Einzelversuchen (siehe 3.1.1.5.2.4) ebenfalls gezeigt werden.

3.1.1.5.3 Einfluss von Veränderungen in der Epiglottis

Um Einflüsse einer variablen Geometrie der Epiglottis zu untersuchen, wurde der Kehldeckelbereich von 13,67 mm dreimal um jeweils 2 mm auf bis zu 7,67 mm eingengt. Die Einengung weist die Form eines diagonal extrudierten Hohlzylinders mit einer Höhe von 2 mm auf. Abbildung 32 veranschaulicht die gedruckten Modelle, Abbildung 33 die Ergebnisse der PD, ETD und IVLD.

Mit einem Wert von $72,23 \pm 3,41$ % zeigt das Originalmodell im Durchschnitt die geringste, das Modell mit einem ID von 9,67 mm mit $75,86 \pm 3,05$ % die höchste ETD auf. Hinsichtlich der ETD ist kein Trend erkennbar, die Werte der einzelnen Messungen unterscheiden sich nicht signifikant. Anders verhält es sich bei der PD und der IVLD: das Originalmodell weist den höchsten Wert von $8,29 \pm 0,73$ % auf und ist damit signifikant höher als die PD erzeugt durch das Rachenmodell mit der engsten Epiglottis (7,67 mm mit $6,29 \pm 0,93$ %). Die IVLD reduziert sich von $6,06 \pm 0,60$ % (PP) auf $4,55 \pm 0,61$ % (ID 7,67 mm). Bei Veranschaulichung der Werte (siehe Abbildung 34) und Einbeziehung des Originalmodells mit einem ID von 13,67 mm ergibt sich ein quadratischer Zusammenhang. Die Abhängigkeit der PD ($R^2 = 0,9999$) und IVLD ($R^2 = 0,9959$) wird durch die Summe der Vielfachen von Potenzen des Innendurchmessers beschrieben.

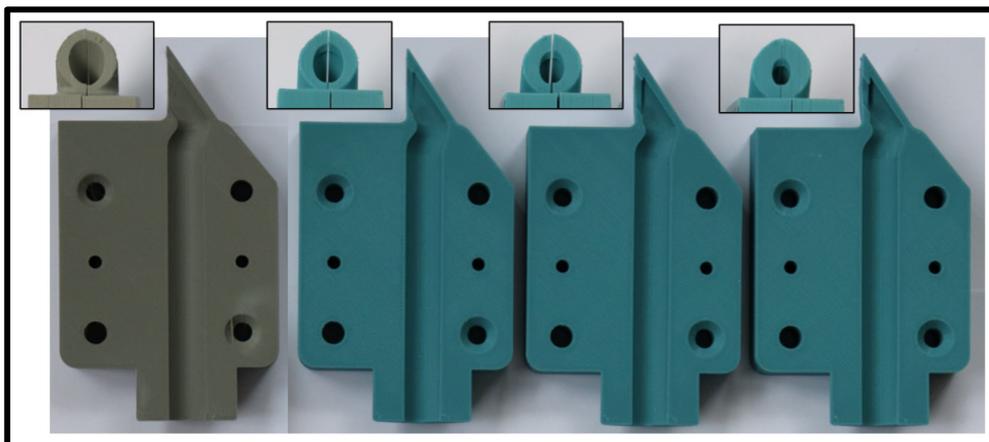


Abbildung 32 - Rachenmodelle mit modifizierter Epiglottis (von links nach rechts: Originalmodell, ID: 11,67, 9,67 und 7,67 mm).

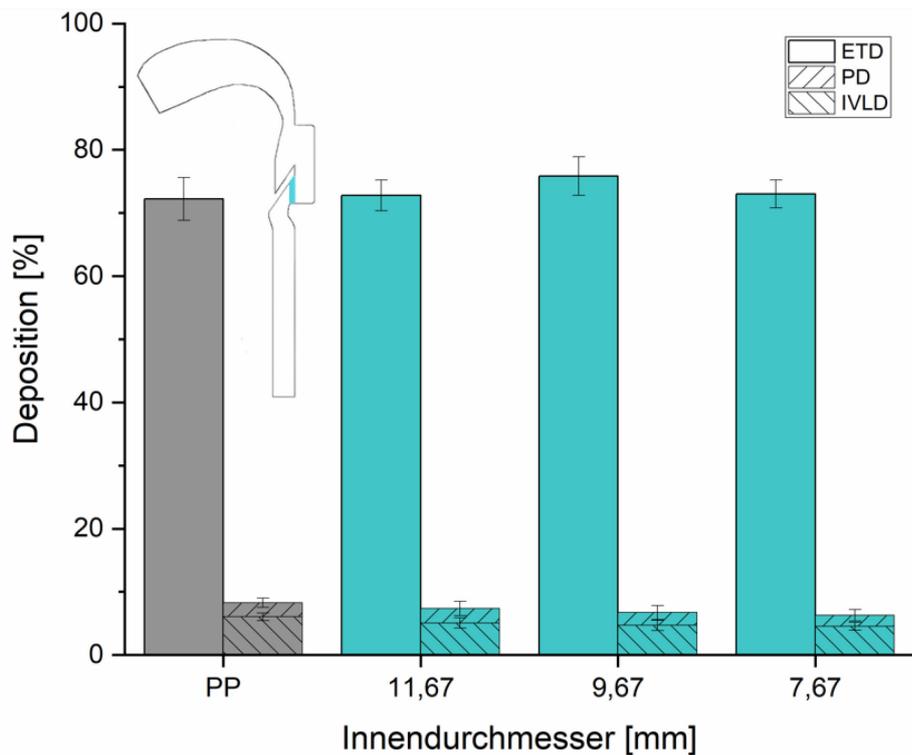


Abbildung 33 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit vom Innendurchmesser der Epiglottis (MW ± s; n = 6), (PP: Pädiatrisches gedrucktes Modell).

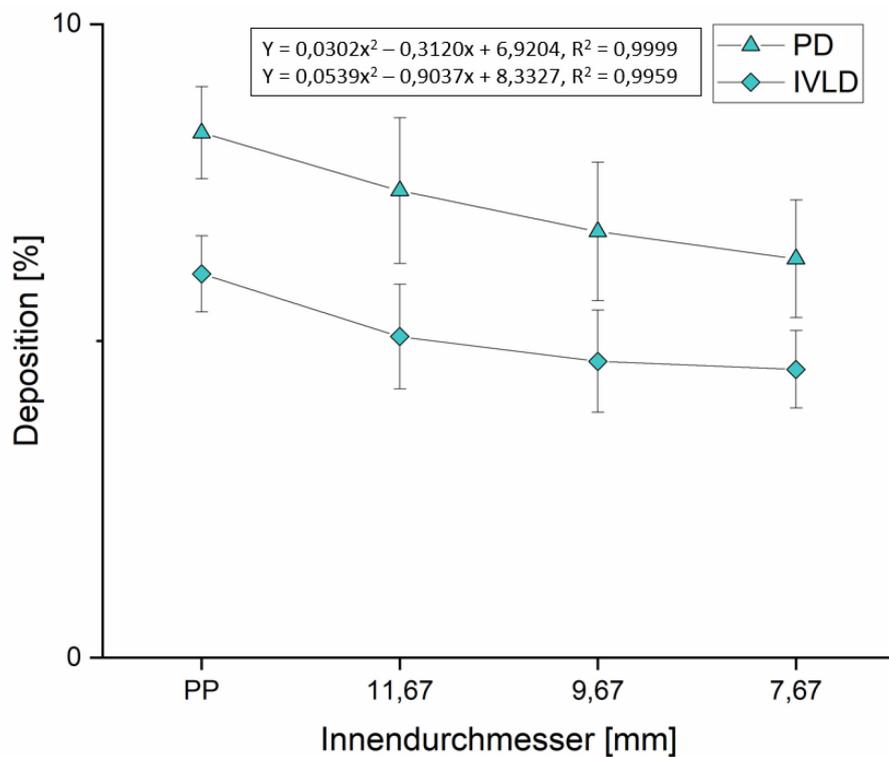


Abbildung 34 - Pulmonale Deposition (PD) und In-vitro-Lungendosis (IVLD) in Abhängigkeit vom Innendurchmesser der Epiglottis (MW ± s; n = 6), (PP: Pädiatrisches gedrucktes Modell).

Wie bei den vorangegangenen Versuchen konnte auch hier die Vermutung bestätigt werden, dass eine Einengung mit der Reduktion der PD korreliert (allerdings nicht linear). Mit steigendem Grad an Einengung flacht der Einfluss auf die PD/IVLD ab, das bedeutet, je stärker die Epiglottis eingeengt wird, desto geringer wird der Faktor, um den sich die pulmonal verfügbaren Partikel reduzieren. Erklären lässt sich dies mit der steigenden Strömungsgeschwindigkeit im Rachenmodell im Bereich der Epiglottis, die mit dem Einfluss des ID konkurriert. Nach Hagen-Poiseuille'schem Gesetz (siehe Gl. 2) hat der Radius eines Rohres in seiner vierfachen Potenz einen proportionalen Einfluss auf die Strömungsgeschwindigkeit. Bei gleichbleibender Länge und gleichen Druckbedingungen ergibt sich dementsprechend ein höherer Volumenstrom in einem verengten Rohr.

$$v = \frac{\pi * \Delta p * r^4}{8 * \eta * l} \quad \text{Gl. 2}$$

Δp = Druckabfall, r = Radius, l = Länge, η = Viskosität

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass bei stark eingeengter Epiglottis die Strömungsgeschwindigkeit so stark ist, dass signifikant weniger Partikel in diesem Bereich abgeschieden und mehr Partikel in den NGI transportiert werden. Nach dieser Hypothese stehen diese Partikel aufgrund ihres aerodynamischen Durchmessers pulmonal zur Verfügung.

3.1.1.5.4 Einfluss von Veränderungen des Larynx

Der Kehlkopf beinhaltet die Stimmritzen und ist somit jene anatomische Struktur, welche den Luftweg zu einem Schlitz verengt (siehe Abbildung 35). In dieser Funktion liegt ebenfalls die Lautentstehung.²⁷²

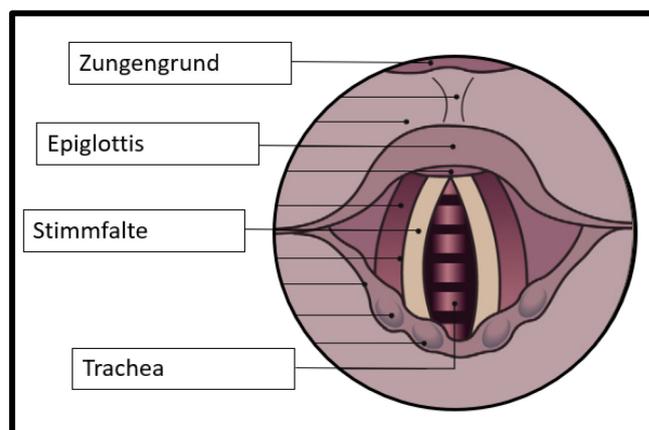


Abbildung 35 - Schematische Struktur des Larynx.²⁷³

Des Weiteren besitzt der Larynx eine protektive Wirkung und schützt die Trachea vor eingeatmeten größeren Partikeln. Wie bei den vorherigen anatomischen Strukturen können auch hier Anomalien oder alters-, geschlechtsspezifische sowie intrasubjektive Unterschiede auftreten.^{273,274} Um aufzuzeigen, wie sich Veränderungen des Kehlkopfs auf die Deposition inhalierter Partikel auswirken, wurde der Larynxbereich des Rachenmodells systematisch verändert. Über eine Höhe von 1 mm wurde der Larynx, angepasst an seine natürlich vorkommende Geometrie, per Trapezaussparung mit unterschiedlicher Trapezhöhe (Th) eingengt (siehe Methoden 3.1.1.5.4, 5.2.6.4 und 5.2.6.5). Abbildung 36 zeigt die gedruckten Modelle inklusive der sich ergebenden Struktur des Larynx. Abbildung 37 zeigt das Ausmaß der Einengung und die Ergebnisse des Versuchs.

Es wird deutlich, dass das Originalmodell PP und das Rachenmodell mit der Trapezhöhe 6,776 mm eine ETD von $> 70\%$ aufweisen ($ETD_{PP} = 72,23 \pm 3,41\%$, $ETD_{Th\ 6,776\ mm} = 74,06 \pm 2,37\%$) und sich nicht signifikant unterscheiden. Im Gegensatz dazu führt eine um 1 mm reduzierte Th von 5,776 mm zu einer signifikant geringeren ETD von $65,54 \pm 2,71\%$. Um eine Fehlinterpretation der Ergebnisse zu vermeiden, muss an dieser Stelle auch der Rückstand in der Kapsel betrachtet werden. Im Gegensatz zum PP-Modell, welches einen Salbutamolsulfat-Restgehalt von $3,52 \pm 0,67\%$ aufweist, bleibt bei dem Rachenmodell mit der Th von 6,776 mm knapp das Doppelte ($7,03 \pm 2,46\%$) und mit der Th von 5,776 mm mehr als das Vierfache zurück. Hier beträgt der Kapselrückstand $16,50 \pm 3,00\%$. Eine Einengung im Larynxbereich führt demnach an sich nicht zu einer verringerten ETD. Diese liegt v. a. in einer unzureichenden Kapselentleerung begründet.

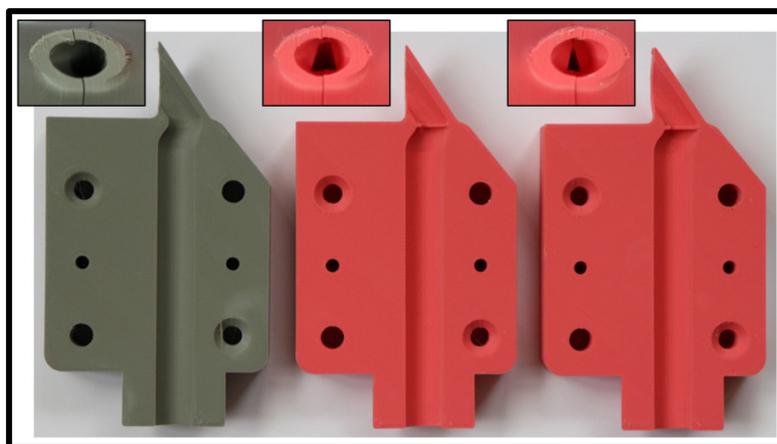


Abbildung 36 - Rachenmodelle mit modifiziertem Larynx (von links nach rechts: Originalmodell, Trapezhöhe: 6,776 mm, Trapezhöhe: 5,776 mm).

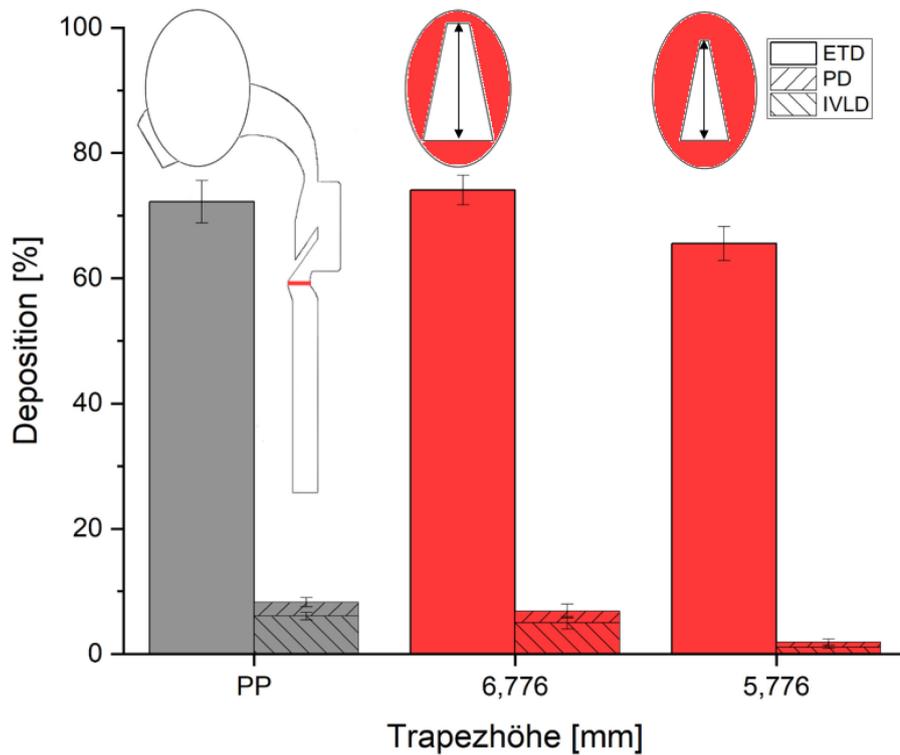


Abbildung 37 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit der Trapezhöhe (MW \pm s; n = 6), (PP: pädiatrisches gedrucktes Modell).

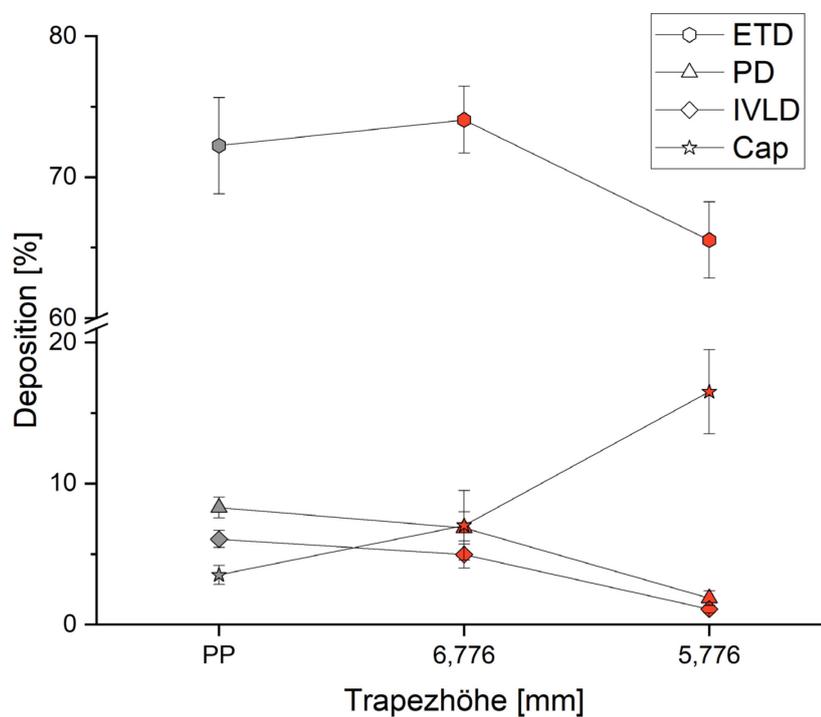


Abbildung 38 - Kapselrückstand in Abhängigkeit von der Trapezhöhe bzw. Einengung des Larynx (MW \pm s, n = 6) (PP: pädiatrisches gedrucktes Modell).

Dies wird von den Werten der PD und IVLD bestätigt. Der Kapselrückstand (Cap) verhält sich antiproportional zur ETD (Abbildung 38). Außerdem sinkt die PD von anfänglich $8,29 \pm 0,73$ % über $6,85 \pm 1,14$ % ($PD_{Th\ 6,776\ mm}$) auf $1,87 \pm 0,52$ % ($PD_{Th\ 5,776\ mm}$) und die IVLD von $6,06 \pm 0,60$ % über $4,96 \pm 0,96$ % ($IVLD_{Th\ 6,776\ mm}$) auf $1,10 \pm 0,27$ % ($IVLD_{Th\ 5,776\ mm}$).

Vergleicht man den MMAD (Abbildung 39) so weisen das PP - und das $Th_{6,776\ mm}$ -Modell mit $3,4 \pm 0,08$ μm und $3,44 \pm 0,16$ μm fast identische Werte auf. Signifikant unterschiedlich ist der MMAD des Modells mit einer Trapezhöhe von 5,776 mm mit $4,19 \pm 0,49$ μm . Der Anstieg des MMAD widerspricht dabei der Erwartung, dass kleinere Partikel mit geringerer Trägheit leichter aus der Kapsel bewegt werden können, da eher die größeren Partikel in den NGI gelangen und dort abgeschieden werden. Dies liegt vermutlich an der Kohäsivität kleinerer Partikel. Durch die Lagerung von den verblisterten Kapseln können die kleineren Partikel in der Kapsel sedimentieren. Wird diese angestoßen und durch einen kleinen Fluss unregelmäßig zur Rotation gebracht, haben die größeren Partikel durch ihre bessere Fließfähigkeit die Möglichkeit, in Bewegung gesetzt und inhaliert zu werden. Dies wird von der GSD bestätigt: der Quotient aus dem D_{84} und dem MMAD bleibt, ähnlich denen des PP - Modells und des $Th_{6,776\ mm}$ - Modells, bei $2,42 \pm 0,29$ μm . Damit steigt der D_{84} - Wert im gleichen Verhältnis wie der MMAD.

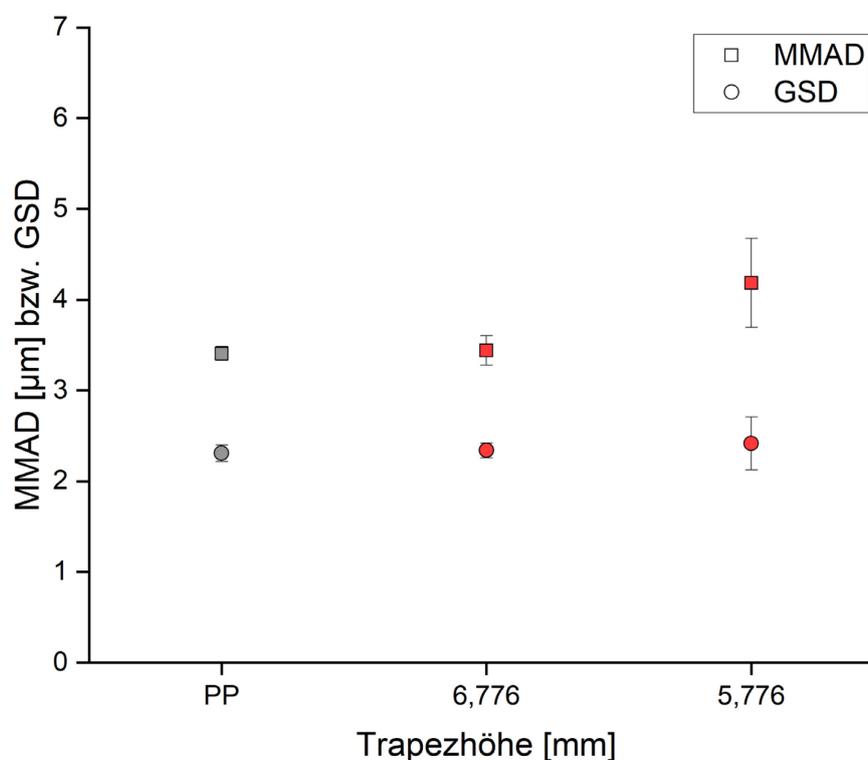


Abbildung 39 - Massenmedianer aerodynamischer Durchmesser (MMAD) [μm] bzw. geometrische Standardabweichung (GSD) in Abhängigkeit der Trapezhöhe (MW \pm s, n = 6).

3.1.1.5.5 Einfluss von Veränderungen im Pharynx

Der Pharynx ist bei Kindern kürzer und breiter ausgeprägt als bei Erwachsenen. Zusätzlich ist das Gewebe schlaffer und kann sich potentiell gerade bei Inhalation durch Kollabieren verengen.⁷ Im PP/MP-Modell ist dies berücksichtigt worden (siehe Tabelle 14). Was eine weitere Einengung des Rachens bewirkt, zeigt Abbildung 41. Es wurden drei Einengungsgrade untersucht. Dabei wurde der Rachen um 2, 4 und 6 mm eingengt (5.2.6.2.4) und aerodynamisch beurteilt. Abbildung 40 zeigt die gedruckten Modelle.

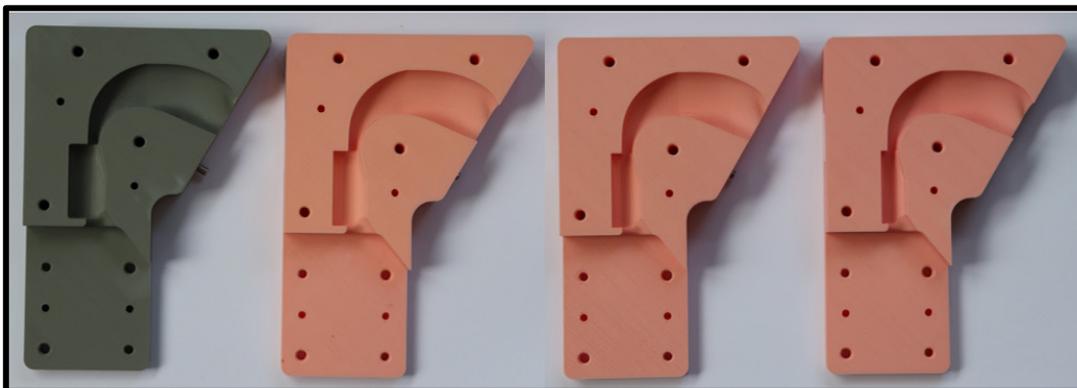


Abbildung 40 - Rachenmodelle mit modifiziertem Pharynx (von links nach rechts: Originalmodell, Einengung: 2, 4 und 6 mm).

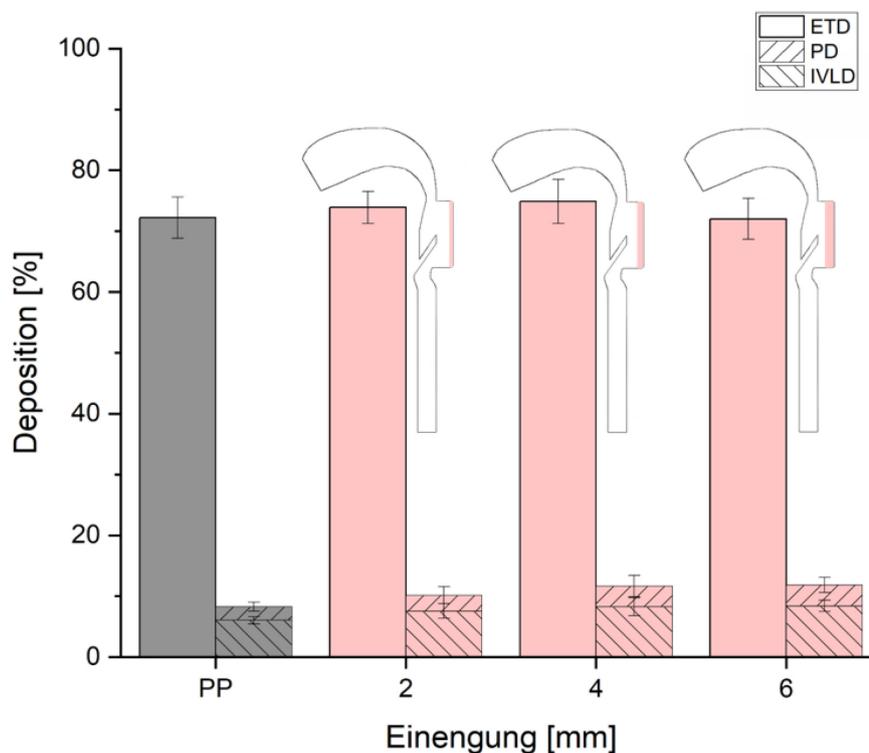


Abbildung 41 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit von der Pharynxeinengung (MW \pm s, n = 6) (PP: pädiatrisches gedrucktes Modell).

Während keine der Modifikationen einen Einfluss auf die ETD hat ($> 72\%$), lässt sich ein Trend hinsichtlich der PD und IVLD erkennen. Diese steigen mit steigender Einengung: Während PP eine PD von $8,29 \pm 0,73\%$ und eine IVLD von $6,06 \pm 0,60\%$ erreicht, erzielt eine Einengung von 2 mm eine PD von $10,14 \pm 1,39\%$ und eine IVLD von $7,54 \pm 1,22\%$. Bei einer Reduzierung des Pharynxdurchmessers von 6 mm kommt es final zu einer PD von $11,83 \pm 1,26\%$ und einer IVLD von $8,41 \pm 0,95\%$. Bereits Ehtezazi et al.¹¹⁴ nahmen an, dass eine Erhöhung des Volumens der oberen Atemwege zu einer höheren ETD führt, da Scherkräfte reduziert wären und somit auch der Desagglomerationsprozess der Partikelverbände. Es konnte nun gezeigt werden, dass eine Verringerung des Volumens zu erhöhten PD führt. Wie angenommen, erzeugt eine Volumenreduktion starke Scherkräfte und damit kleinere Partikel. Die erhöhten Scherkräfte innerhalb des Modells führen zu einer Verminderung des gerichteten Volumenstroms, wodurch die Kapselentleerung zum Teil unvollständig erfolgt. Die starken Schwankungen des Kapselrückstandes (RSD bis zu 29 %) nivellieren den Effekt auf die ETD.

3.1.1.5.6 Einfluss von Veränderungen im Zungenbereich

Bei Kindern ist die Zunge im Vergleich zum Mundraum groß, was bei Inhalation zur Obstruktion der Atemwege führen kann.^{106,107} Amirav et al. zeigten, dass die Zunge maßgeblich die Gesamtanatomie der Mundhöhle und daher auch das Depositionsverhalten beeinflusst.⁷ Das PP-Modell berücksichtigt jedoch nicht die Gegebenheiten der Zunge. In diesem Versuch wurde eine Zunge mit 5050, 8000 und 10200 mm³ zusätzlichem Volumen rekonstruiert (5.2.6.2.5). Abbildung 42 veranschaulicht die Modelle, Abbildung 43 die Depositionsergebnisse. Anders als von Alderson et al. und Amirav et al. diskutiert, lassen sich in diesem Modell keine signifikanten Unterschiede der ETD und PD zeigen.^{7,102}



Abbildung 42 - Rachenmodelle mit modifiziertem Zungenvolumen (von links nach rechts: Originalmodell, Zunge + 5050, 8000 und 10200 mm³).

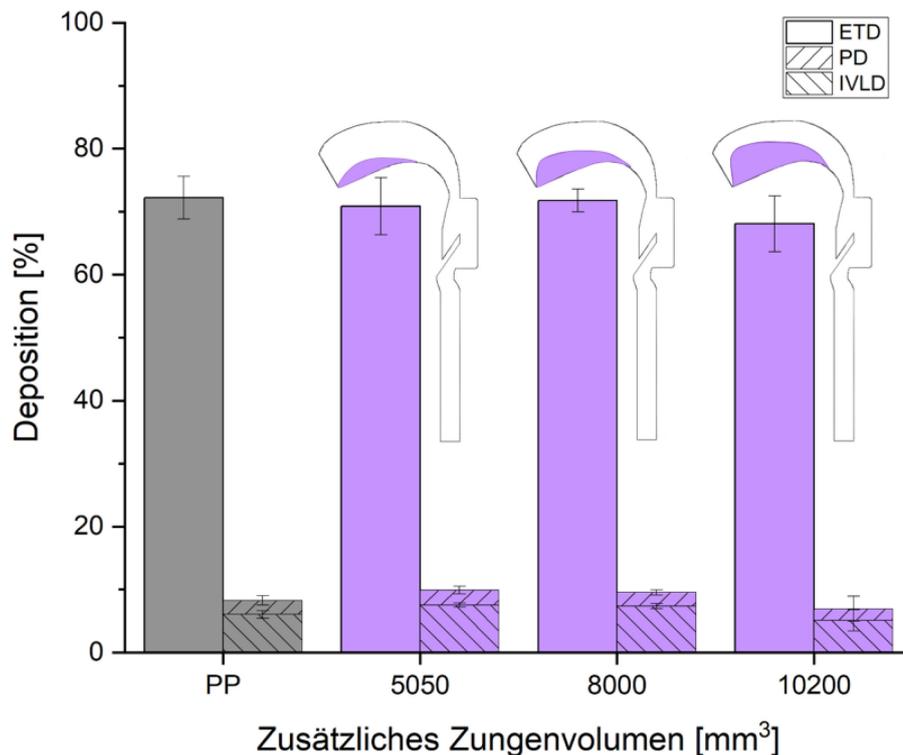


Abbildung 43 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit eines zusätzl. Zungenvolumens (MW ± s, n = 6) (PP: pädiatrisches gedrucktes Modell).

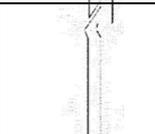
An den Einengungen des Pharynxbereichs ließ sich zeigen, dass eine Verringerung des Volumens zu einer erhöhten PD in vitro führt. Durch Einengungen erhöhen sich die Strömungsgeschwindigkeit und damit die Scherkräfte, die eine Desagglomeration begünstigen.¹¹⁴ Eine Tendenz zeichnet sich bei einem zusätzlichen Zungenvolumen von 5050 und 8000 mm³ ab. Während die PD des PP bei $8,29 \pm 0,73$ % und die IVLD bei $6,06 \pm 0,60$ % liegt, zeigen sich erhöhte PD-Werte bei einem Volumen von 5050 mm³ ($PD_{5050 \text{ mm}^3} = 9,91 \pm 0,65$ %, $IVLD_{5050 \text{ mm}^3} = 7,52 \pm 0,33$ %) und 8000 mm³ ($PD_{8000 \text{ mm}^3} = 9,55 \pm 0,44$ %, $IVLD_{8000 \text{ mm}^3} = 7,36 \pm 0,37$ %). Aufgrund unzureichender Kapselentleerung setzt sich dieser Trend bei weiterer Einengung des Mundraums um 10200 mm³ nicht fort. Hier liegt die PD mit $6,94 \pm 2,02$ % und die IVLD mit $5,11 \pm 1,68$ % unter der des PP. Bei Verwendung von PP lag der Kapselrückstand bei $3,52 \pm 0,67$ %, während die Menge an API in der Kapsel bei Verwendung des Modells mit 10200 mm³ zusätzl. Zungenvolumen $9,30 \pm 2,47$ % betrug. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die Ergebnisse von Xi et al.²⁵⁸ Eine Modellierung einer kleineren Mundkavität hatte lediglich einen geringen Einfluss auf die PD. Haupteinflussfaktor war auch in dieser Publikation die Flussrate.

3.1.1.5.7 Multiple Einengungen/ Worst-case-Szenario

3.1.1.5.7.1 Flow nach Ph. Eur.

In den vorangegangenen Kapiteln wurden die Einflüsse von Einengungen unabhängig voneinander betrachtet. Um Abhängigkeiten von parallel auftretenden Verengungen ausfindig zu machen, wurde nun die Kombination aus Einengungen verschiedener Lokalisationen untersucht. Dabei wurde das Rachenmodell imaginär in zwei Bereiche unterteilt: den oberen (Zunge u. Pharynx) und den unteren (Epiglottis, Larynx u. Trachea). Kapitel 5.2.6.3 beschreibt die Konstruktion der Rachenmodelle. Szenario 1 (S1) zeigt multiple Einengungen im unteren Bereich, Szenario 2 (S2) im oberen. Szenario 3 (S3) kombiniert die beiden Bereiche durch Einengungen im Pharynx und in der Trachea. Szenario 4 (S4) vereinigt alle untersuchten Bereiche inklusive der Epiglottis und stellt ein „Worst-case-Szenario“ dar. Tabelle 10 und Tabelle 19 sowie Abbildung 44 geben eine Übersicht der untersuchten Szenarien, Abbildung 45 veranschaulicht die Depositionsergebnisse. Schon auf den ersten Blick sind die unterschiedlichen Depositionsverhalten zwischen den Szenarien zu erkennen. Während das Originalmodell (PP) eine ETD von $72,23 \pm 3,41$ % aufweist, führt eine gleichzeitige Einengung der Trachea und des Larynx (S1) zu einer niedrigeren ETD von $21,53 \pm 4,22$ %.

Tabelle 10 - Übersicht Einengungsszenarien.

Lokalisation	Szenario	1	2	3	4
Oben		-	Zunge Pharynx	- Pharynx	Zunge Pharynx
Unten		- Larynx Trachea	-	- Trachea	Epiglottis Larynx Trachea

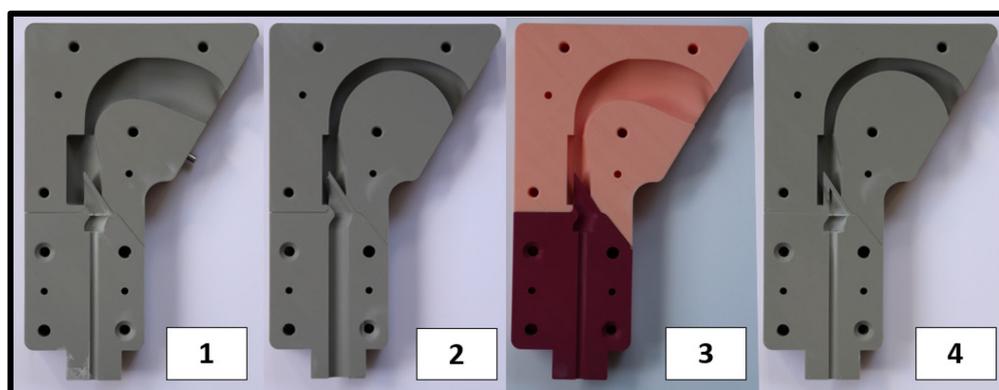


Abbildung 44 - Rachenmodelle mit multiplen Einengungen.

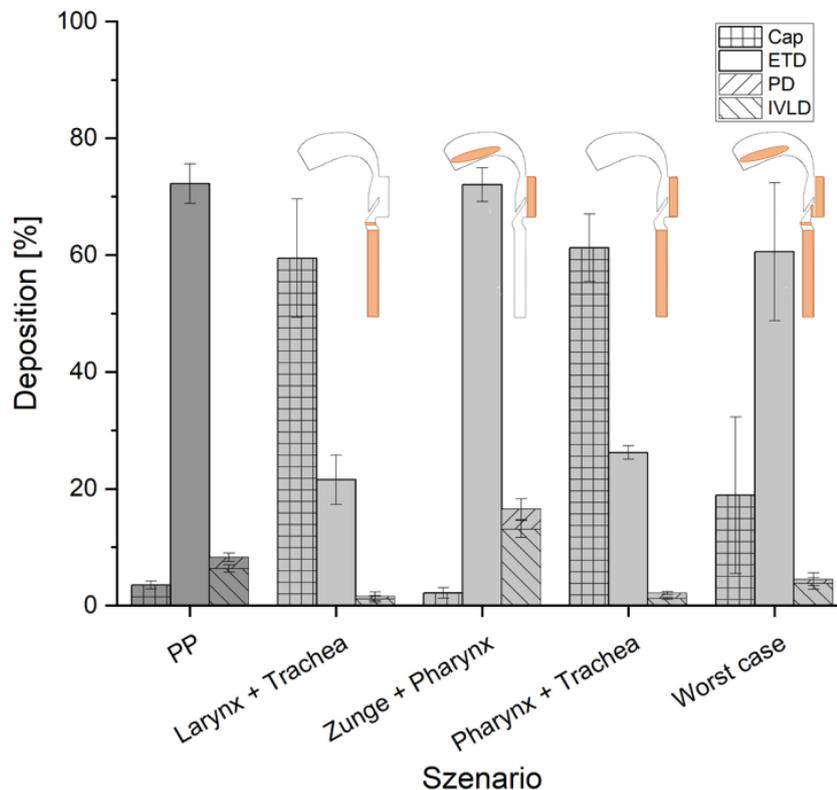


Abbildung 45 - Arzneistoffdeposition verursacht durch multiple Einengungen bei einem Flow von 50,53 L/min (MW \pm s, n = 6), (PP: pädiatrisches gedrucktes Modell).

Auch die PD wird von $8,29 \pm 0,73$ % auf $1,61 \pm 0,73$ % reduziert (IVLD von $6,06 \pm 0,60$ % auf $1,14 \pm 0,57$ %). Ein ähnliches Muster zeigt eine kombinierte Einengung im Pharynx- und Tracheabereich (S3): extrathorakal lagert sich $26,22 \pm 1,18$ % des Salbutamolsulfats ab, pulmonal $2,14 \pm 0,25$ % (IVLD $1,20 \pm 0,15$ %). Basierend auf den vorangegangenen Ergebnissen, dass bei Einengungen die PD verringert wird, da sich extrathorakal mehr ablagert, kann nur teilweise bestätigt werden. Zwar ist die PD im Vergleich zum Originalmodell geringer, die ETD jedoch nicht höher. Dies liegt in der ungenügenden Kapselentleerung begründet. Wird der API-Rückstand in den Kapseln (Cap) der Szenarien S1 und S3 betrachtet, so sind diese signifikant mit $59,47 \pm 10,16$ % und $61,26 \pm 5,75$ % um ca. das 20-fache höher als das Original ($3,52 \pm 0,67$ %). Rückschließend liegt dies an einer zu geringen Flussrate, um die Kapsel in Rotation zu versetzen. S2 zeigt im Vergleich ein anderes Schema. Hier sind der Zungen-/Mundbereich und der Pharynx eingengt. Ähnlich dem Original liegt die ETD bei $72,04 \pm 2,89$ %, der Kapselrückstand mit $2,16 \pm 0,90$ % darunter. Die PD dagegen liegt mit $16,51 \pm 1,78$ % (IVLD $13,10 \pm 1,44$ %) signifikant über des PP. Als Erklärung wird hier eine höhere Flussrate vermutet, die durch eine Verringerung des Hohlraumquerschnitts hervorgerufen wird. Durch diese kommt es zu einer stärkeren Entleerung der Kapsel, bestätigt durch einen geringeren Rückstand.

Außerdem führt eine Verringerung des Querschnitts zu einer höheren PD, verursacht durch höhere Scherkräfte (Diskussion siehe 3.1.1.5.5). Dieser Sachverhalt wird durch die Werte der erhöhten PD bestätigt. Strömungsuntersuchungen, wie ein CFD-Modell, könnten dies untermauern.

In S4 wurden fünf Bereiche eingengt. Der Epiglottisbereich wurde hier in die Untersuchung mit einbezogen. Mit $60,58 \pm 11,82$ % zeigt das Worst-case-Szenario eine hohe ETD, deren Streuung die höchste der Modelle zeigt. Diese Streuung wird auch in den Werten der Kapselrückstände widergespiegelt und beträgt 13,42 % bezogen auf einen Mittelwert von 18,90 %. Die Kapselentleerung erfolgt hier unzuverlässig und stark schwankend. Je mehr aus der Kapsel entleert wird, desto eher wird dies auch extrathorakal abgeschieden. Der Fluss ist zu gering, als dass er der Desagglomeration förderlich wäre. Der Teil, welcher lungengängig ist, wird aus der Kapsel „inhalier“ und schwankt weniger. Es ergibt sich eine PD von $4,50 \pm 1,12$ % und eine IVLD von $3,82 \pm 1,02$ %. Damit zeigt S4 zwar eine geringere PD als PP, aber eine höhere als S1 und S3, die durch die Einengung im Zungenbereich verursacht wird. Abbildung 46 bestätigt nur teilweise die Vermutungen hinsichtlich der Dispergierung des Pulvers.

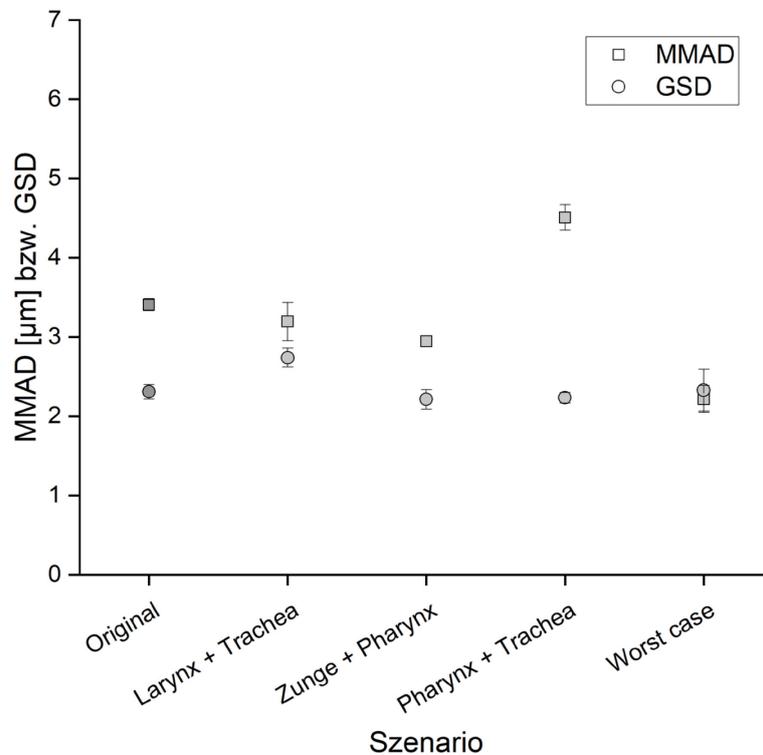


Abbildung 46 - Massenmedianer aerodynamischer Durchmesser (MMAD) [µm] bzw. geometrische Standardabweichung (GSD) der multiplen Einengungen bei 50,53 L/min (MW ± s, n = 6).

Im Fall von S2 (Zunge + Pharynx) ist die ETD und PD am höchsten, der Kapselrückstand sehr niedrig. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Einengungen in der Trachea dazu führen, dass der inspiratorische Fluss verringert ist und damit die Kapselentleerung vermindert wird. Dies kann sich in einer verminderten ETD zeigen und resultiert in einer verringerten pulmonalen Dosis. Eine Einengung des Zungenbereichs hat eine Beschleunigung der Partikel zur Folge und führt zu einer meist stärkeren Dispergierung und in der Folge zu einer höheren PD. In Kombination der beiden Lokalisationen scheint der Tracheaeinfluss zu überwiegen, die PD wird verringert. Je stärker der Grad an Einengungen, desto höher die Schwankungen der Kapselrückstände und der extrathorakalen Deposition.

Anhand dessen lässt sich zeigen, dass pauschal keine Normierung möglich ist und die Einengungen nicht unbedingt einzeln die Deposition bestimmen, sondern die Kombination der Konstriktionen maßgeblich die Kapselentleerung, die Deposition und prospektiv den Therapieerfolg beeinflussen. Allerdings wird gerade am Beispiel des Pulverinhalators deutlich, dass die Geometrie weniger Einfluss haben könnte als die inspiratorische Flussrate, da vor allem Messungen, bei denen die Kapselentleerung nahezu vollständig ablief, besser zu bewerten waren. Um diese These zu stützen wurde der Versuchsaufbau und die verwendeten Rachenmodelle mit einer höheren inspiratorischen Flussrate wiederholt.

3.1.1.5.7.2 Erhöhte Flussrate

Das vorangegangene Kapitel hat gezeigt, dass unter Ph. Eur.-Bedingungen der inspiratorische Fluss bei einigen Einengungskombinationen ungenügend ist und den eigentlichen limitierenden Faktor einer erfolgreichen Inhalation darstellt. Im Folgenden sollte untersucht werden, ob diese Einschränkung durch eine Erhöhung des Flusses umgangen werden könnte. Dafür wurde der Fluss von 50,53 L/min auf 70,53 L/min erhöht. Es wurden die gleichen Rachenmodelle wie in Kapitel 3.1.1.5.7.1 verwendet. In Abbildung 47 sind die Depositionsmuster bei einer Flussrate von 70,53 L/min dargestellt.

Im Szenario 1, in welchem der Larynx und die Trachea eingeengt sind, ist die ETD mit $58,23 \pm 13,02 \%$ unter der des Originalmodells. Die relative Standardabweichung bei diesem Modell ist allerdings im Vergleich mit $22,36 \%$ um mehr als das Vierfache höher. Umgekehrt verhält es sich mit dem Kapselrückstand, welcher mit $24,47 \%$ selbst bei einer Standardabweichung von $\pm 15,11 \%$ signifikant höher als die des Originalmodells ist.

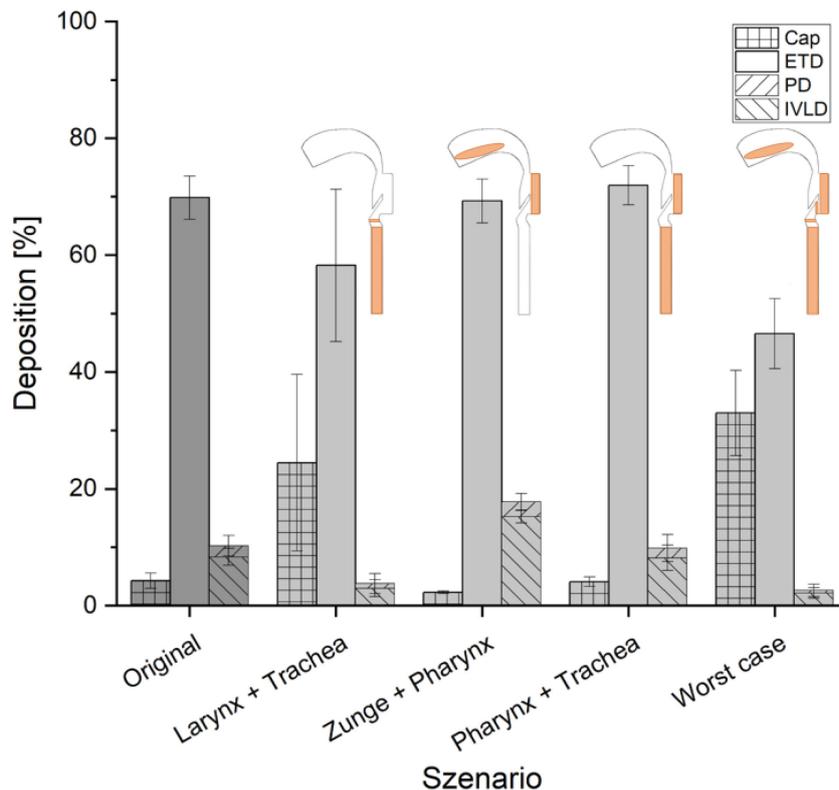


Abbildung 47 - Arzneistoffdeposition verursacht durch multiple Einengungen bei einem Flow von 70,53 L/min (MW \pm s, n = 6).

Bei diesem Modell ist die PD signifikant verringert und somit auch die IVLD. Bei S2 (Zunge und Pharynx) entspricht die ETD ungefähr dem des Originalmodells und beträgt $69,27 \pm 3,77$ %. Der Kapselrückstand ist mit $2,29 \pm 0,22$ % ähnlich dem Modell ohne Verengungen. Wie bei den Untersuchungen mit einem Flow von 50,53 L/min auch, sind die PD sowie die IVLD erhöht. Dies lässt sich auch hier auf den erhöhten Fluss zurückführen, der höhere Scherkräfte induziert. Die Folge: das Pulver wird stärker dispergiert und es kommt zur Desagglomeration. Weiterhin führt eine Einengungskombination von Pharynx und Trachea (S3) bei 70,53 L/min zu keiner signifikanten Änderung jeglicher Deposition gegenüber dem Muster des Originalmodells. Es wird weder weniger aus der Kapsel herausgezogen, noch mehr im NGI abgeschieden. Eine gleichzeitige Einengung der Trachea statt der Zunge bei einer Pharynxeinengung (S3) scheint den erhöhten Fluss und die damit verbundene erhöhte Dispergierung zu kompensieren. Das Worst-case-Szenario (S4) zeigt wiederum einen erhöhten Rückstand von Salbutamolsulfat in der Kapsel und damit verbunden eine niedrigere ETD und PD. Diese liegt bei $2,60 \pm 1,08$ %, die IVLD bei $2,16 \pm 0,93$ %.

Grundsätzlich lassen sich Einflüsse der Rachengeometrie und der (vorherrschenden) Flussrate auf die Dispergierung des Arzneimittels aus dem DPI und die Depositionsmuster identifizieren. Diese können nicht unabhängig voneinander bewertet werden. So wird herausgestellt, dass nicht nur eine spezielle Einengung entscheidend für die IVLD ist, sondern die Kombination aus der Lokalisation und der Flussrate. Für beide untersuchten Flussraten gilt, dass eine gleichzeitige Einengung von Larynx und Trachea zu einer geringeren ETD, ungenügender Kapselentleerung und einer geringeren PD/IVLD führt. Ebenfalls auffällig dabei ist eine hohe Streuung der Ergebnisse. Es wird deutlich, dass die Gefahr besteht, dass die Anwendung des Cyclohalers® mit solchen Einschränkungen keine adäquate, homogene Therapie bietet. Zwar lässt sich durch einen höheren Flow die PD durch Entleerung der Kapsel steigern, erreicht aber nicht die Werte des Originalmodells. Anders verhält es sich bei dem Modell, in welchem die Zunge und der Pharynx eingeengt sind. Unerwarteterweise führt diese Kombination nicht zu einer verringerten, sondern zu einer signifikant erhöhten PD/IVLD bei beiden Flussraten. Aus In-vitro-Sicht scheint diese Art von Einengung einen Vorteil gegenüber dem Originalmodell zu haben. Dies könnte eher auf gesunde Personen zutreffen, die durch interindividuelle Geometrieunterschiede einen Vorteil gegenüber kranken Patienten haben könnten. Meist sind es jedoch pathologisch hervorgerufene Anomalien, die eher damit assoziiert sind, dass die Patienten ein schlechteres Atmungsprofil aufweisen und einen ungenügenden inspiratorischen Fluss aufbringen könnten.

Einengungen im Bereich des Pharynx und der Trachea führen, wie die Kombination aus Larynx und Trachea, zu einer geringeren PD und IVLD. Diese können durch Erhöhung der Flussrate um 20 L/min signifikant erhöht werden, sodass die Einengung bei 70,53 L/min im Gegensatz zur Flussrate von 50,53 L/min nahezu keine Einschränkung mehr verglichen zum Originalmodell aufweist. Kontrovers verhält es sich bei der „Worst-case“-Simulation. Während bei beiden untersuchten Flussraten die PD und IVLD verringert ist, bringt eine Erhöhung um 20 L/min keinen Vorteil, sondern eher einen Nachteil. Mit $2,60 \pm 1,08 \%$ liegt die PD des Szenarios bei 70,53 L/min unter der von 50,53 L/min mit $4,50 \pm 1,12 \%$. Allerdings sind die Werte, die die Kapselentleerung und die Deposition im Rachenmodell charakterisieren, stark schwankend bei der gewählten Flussrate nach Ph. Eur. Zusätzlich dazu kommt es bei höheren Flussraten zu Verwirbelungen, die in einer turbulenteren Strömung resultieren. Durch die Einengungen wird so mehr abgeschieden.

3.1.2 Depositionsuntersuchungen am Dosieraerosol

Der Einfluss von anatomischen und physiologischen Veränderungen in den oberen Atemwegen auf die Arzneistoffdeposition in diesen wurde eingehend mithilfe eines DPIs veranschaulicht. Dabei konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Deposition durch die inspiratorische Flussrate beeinflusst wird, sondern auch die zur Verfügung stehende Dosis, die wiederum beeinflusst, wieviel Arzneistoff über die Inspiration in die oberen und unteren Atemwege gelangt. Um diesen Einflussfaktor zu reduzieren und gewonnene Erkenntnisse zu überprüfen, wurde das druckgasbetriebene Dosieraerosol „SalbuHEXAL®“ hinsichtlich seines Depositionsverhaltens untersucht (Abbildung 48).



Abbildung 48 - SalbuHEXAL® N Dosieraerosol.

3.1.2.1 Enthaltene Dosis

Um die Vergleichbarkeit der Messungen am Pulverinhalator mit dem Dosieraerosol zu gewährleisten, wurde statt der Arzneibuchprüfung „Abgegebene Dosis“ eine modifizierte Prüfung gewählt. Dafür wurde die tatsächlich ausgebrachte Arzneistoffmenge (das Mundstück verlassende und im Mundstück verbleibende Arzneistoffmenge) als neuer Bezugswert gewählt (siehe 5.2.1.1.2). Eine sechsfache Bestimmung dieser ergab eine mittlere Dosis von $2,46 \pm 0,01$ mg (MW \pm s) Salbutamolsulfat.

3.1.2.2 Anatomische Parameter

3.1.2.2.1 Einfluss der Einlassgeometrie

Zunächst wurde untersucht, inwieweit sich die unterschiedlichen Rachenmodelle hinsichtlich ihrer Depositionsmuster bei einem Dosieraerosol (pMDI) unterscheiden. In Kapitel 3.1.1.5.1 wurde dies bereits für einen Pulverinhalator untersucht. Da sich das Prinzip der Arzneimittelausbringung bei diesem Device von der eines DPI unterscheidet (siehe 1.1.3.3.1), sieht das europäische Arzneibuch andere Testparameter beim Aufbau des NGI vor. Statt die einzustellende Flussrate über den Strömungswiderstand des Devices zu ermitteln, wird generell ein Fluss von 30 L/min bei Druckgas-Inhalatoren vorgeschrieben. Hier wird die Dosis nicht atemzuggesteuert, sondern durch die Energie des Treibgases ausgebracht. Außerdem wird beim Aufbau auf einen Vorabscheider verzichtet. Dies lässt die Vermutung zu, dass grundsätzlich eine höhere Menge der enthaltenen Dosis das Rachenmodell erreicht und selbst bei gleichem Depositionsmuster zu einer höheren ETD und einer höheren PD führen könnte. Die Ergebnisse sind in Abbildung 49 dargestellt. Tatsächlich liegen die Werte der ETD bei maximal $63,18 \pm 3,65 \%$ wie beim gedruckten pädiatrischen Modell (PP).

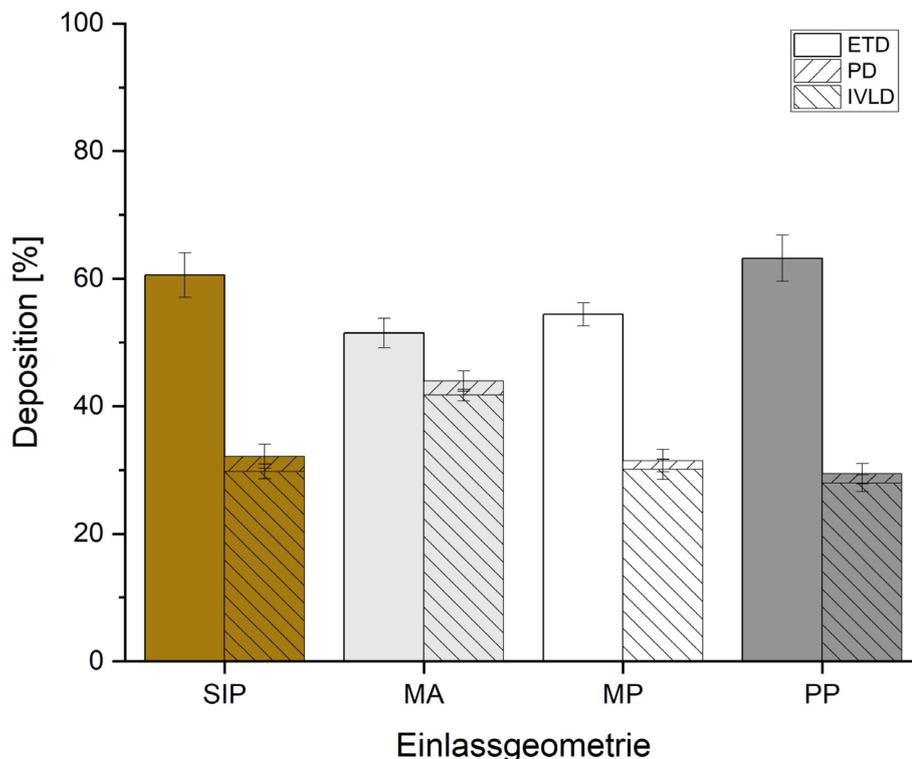


Abbildung 49 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit von der Einlassgeometrie beim pMDI (MW \pm s; n = 6), (SIP: standardisierter Probeneinlass, MA: adultes Metallmodell, MP: pädiatrisches Metallmodell, PP: gedrucktes pädiatrisches Modell).

Mit $60,55 \pm 3,47$ % im Falle des SIP liegt dieser im gleichen Bereich. Auch die Werte der PD und IVLD unterscheiden sich nicht signifikant: $PD_{SIP} 32,15 \pm 1,89$ % versus $PD_{PP} 29,42 \pm 1,60$ % und $IVLD_{SIP} 29,78 \pm 1,17$ % versus $IVLD_{PP} 27,93 \pm 1,34$ %. Zwar liegt die ETD des MP-Modells mit $54,42 \pm 1,79$ % unter der des SIP und des PP, aber die PD ist vergleichbar mit der des SIP. Anders sieht es beim Vergleich des adulten Modells (MA) mit dem pädiatrischen Modell aus. Das MA-Modell führt mit $51,48 \pm 2,30$ % zu einer signifikant geringeren extrathorakalen Abscheidung des Arzneistoffs. Dafür lässt sich ein signifikanter Anstieg der PD und IVLD mit $43,96 \pm 1,57$ % und $41,75 \pm 0,90$ % verzeichnen. Damit zeigt MA höhere Lungendosen als das pädiatrische Rachenmodell, aber auch als der SIP. Es kommt in vitro nahezu 10 % mehr Salbutamolsulfat in der Lunge an, welches als Dosis zur Verfügung steht (IVLD).

Vergleicht man den durchschnittlichen MMAD und die GSD der Messungen, so lassen sich Unterschiede in den Abscheidungsmustern innerhalb des NGI verzeichnen (siehe Abbildung 50). Obwohl zuvor beim DPI herausgestellt wurde, dass sich das MA hinsichtlich der PD vom SIP und MP signifikant unterscheidet, unterscheidet sich die GSD aller Modelle nicht signifikant.

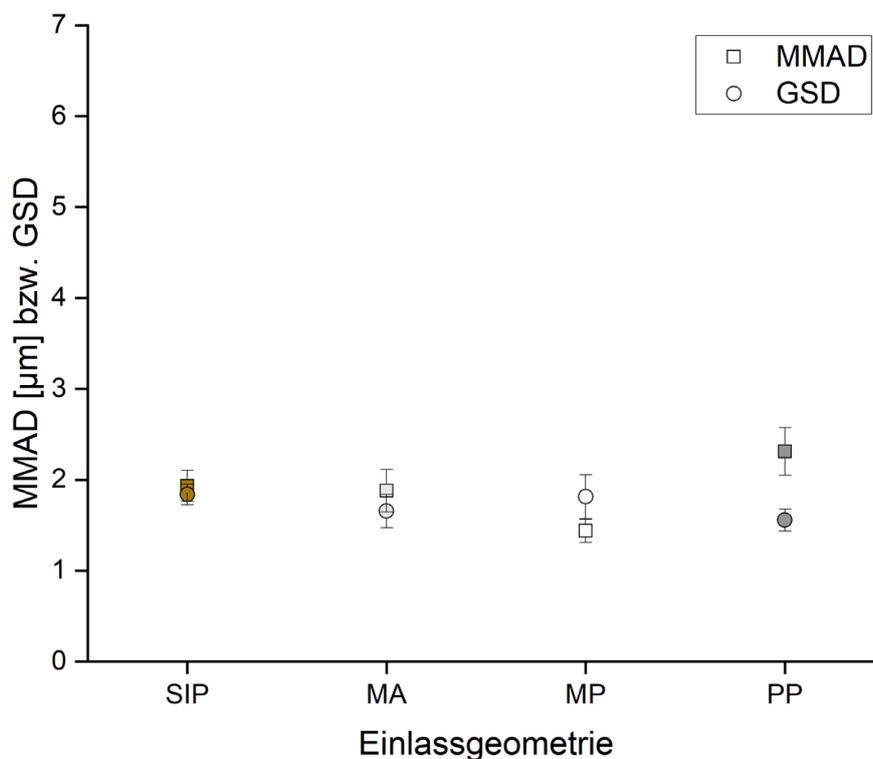


Abbildung 50 - MMAD [µm] bzw. GSD in Abhängigkeit der Einlassgeometrie beim pMDI (MW ± s, n = 6), (SIP: standardisierter Probeneinlass, MA: adultes Metallmodell, MP: pädiatrisches Metallmodell, PP: gedrucktes pädiatrisches Modell).

Unerwarteterweise zeigt auch der MMAD des MA mit $1,88 \pm 0,23 \mu\text{m}$ einen ähnlichen Wert wie der SIP mit $1,93 \pm 0,17 \mu\text{m}$. Damit ist die Verteilung des kumulierten Arzneistoffanteils gegen den Grenzdurchmesser der Schalen im NGI zwischen den Modellen vergleichbar. Der Unterschied liegt lediglich in der Gesamtmenge an Arzneistoff, die im NGI ankommt und nicht zuvor in den Atemwegen des Rachenmodells als ETD abgeschieden wird. Vergleicht man die Geometrien der Modelle, so lässt sich dies durch die Impaktion erklären. Während der SIP einen rechten Winkel bildet und dementsprechend ein hohes Potential bietet, dass größere Partikel an der „Rachenwand“ abgeschieden werden könnten, ist beim Rachenmodell eine Rundung gegeben, die es potenziell erlaubt, die Impaktionsrate an dieser Stelle zu verringern. Abbildung 7 in Kapitel 3.1) veranschaulicht den Unterschied der Geometrien im oberen Teil des Oropharynx.

Vergleicht man die Ergebnisse pMDI mit denen aus Kapitel 3.1.1.5.1 (DPI), so ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Deposition. Grundsätzlich lässt sich sagen, dass die ETD bei allen Einlassgeometrien bei der Verwendung eines pMDI geringer ausfällt (50 – 65 %) als bei der eines DPIs (70 – 80 %), was vor allem daran liegt, dass die Feststoffpartikel eines Pulverinhalators größer bzw. schwerer sind ($\text{MMAD}_{\text{DPI}} 3 - 4 \mu\text{m}$ (3.1.1.5.1) als die Tröpfchen eines pMDIs ($\text{MMAD}_{\text{pMDI}} 2 - 3 \mu\text{m}$). Ebenso muss beachtet werden, dass nach Ph. Eur.-Bedingungen bei der Testung von DPIs immer ein Vorabscheider im Aufbau verwendet wird, dessen abgeschiedene Arzneistoffmenge zu der ETD hinzugezählt wird. Umgekehrt dazu zeigt sich beim pMDI eine höhere Menge an Arzneistoff, die den NGI erreicht (PD und IVLD). Die Werte liegen zwischen 30 – 44 % bzw. 28 – 42 %. Der DPI erzielt maximal eine PD von 13 % bzw. eine IVLD von 9 %. Wird die Aufteilung der PD näher betrachtet, ergeben sich beim DPI MMAD-Werte von $3,2 - 4 \mu\text{m}$, während sie beim pMDI zwischen $1,4 - 2,3 \mu\text{m}$ liegen. Bei allen Vergleichen ist die Flussrate zu berücksichtigen. Auch wenn bei der Testung eines pMDIs generell eine geringere Flussrate (30 L/min) verwendet wird, wird die ausgebrachte Arzneistoffmenge nicht von dieser beeinflusst. Wird ein DPI verwendet, der eine Kapsel gefüllt mit einer interaktiven Mischung als Arzneistoffreservoir beherbergt, kann trotz einer höheren Flussrate abhängig von der variablen Geometrie die ausgebrachte Arzneistoffmenge die Deposition beeinflussen. Generell zeigt sich beim pädiatrischen Modell gegenüber dem adulten eine niedrigere PD. Hinsichtlich einer Therapie sollte dies immer beachtet und die Dosis entsprechend angepasst werden.

3.1.2.2.2 Multiple Einengungen/ Worst-case-Szenario

Wie zuvor in Kapitel 3.1.1.5.7.1 am DPI demonstriert, wurden multiple Einengungen am Beispiel des pMDIs untersucht. Da die Arzneistoffausbringung unabhängig von der Flussrate ist, wurde dies unter Arzneibuchbedingungen (30 L/min) durchgeführt. Abbildung 51 veranschaulicht die Ergebnisse. Anders als beim Pulverinhalator verhält sich die Deposition wie erwartet: je stärker die Einengung, desto höher die ETD und desto niedriger die PD (und IVLD). Dies wird vor allem am Vergleich des Originalmodells (PP) und dem Worst-case-Szenario deutlich. Die ETD steigt hier von $63,18 \pm 3,65 \%$ auf $83,72 \pm 5,90 \%$, die IVLD sinkt von $27,93 \pm 1,34 \%$ auf ein Siebtel mit $3,66 \pm 0,62 \%$; analog verhält es sich mit der PD. Als Kombination mit dem geringsten Einfluss kann hier die Kombination aus Pharynx + Trachea verzeichnet werden. Die IVLD sinkt auf „nur“ $25,52 \pm 1,00 \%$; sie lag beim DPI mit $8,16 \pm 2,17 \%$ ebenfalls in einem ähnlichen Bereich wie das Originalmodell ($8,34 \pm 1,43 \%$). Beim Austausch des Einengungsbereichs von Pharynx zu Larynx in Kombination mit der Trachea, verringert sich die IVLD um die Hälfte auf $12,86 \pm 1,73 \%$. Beim DPI sank die IVLD um fast 2/3 auf $2,97 \pm 1,46 \%$.

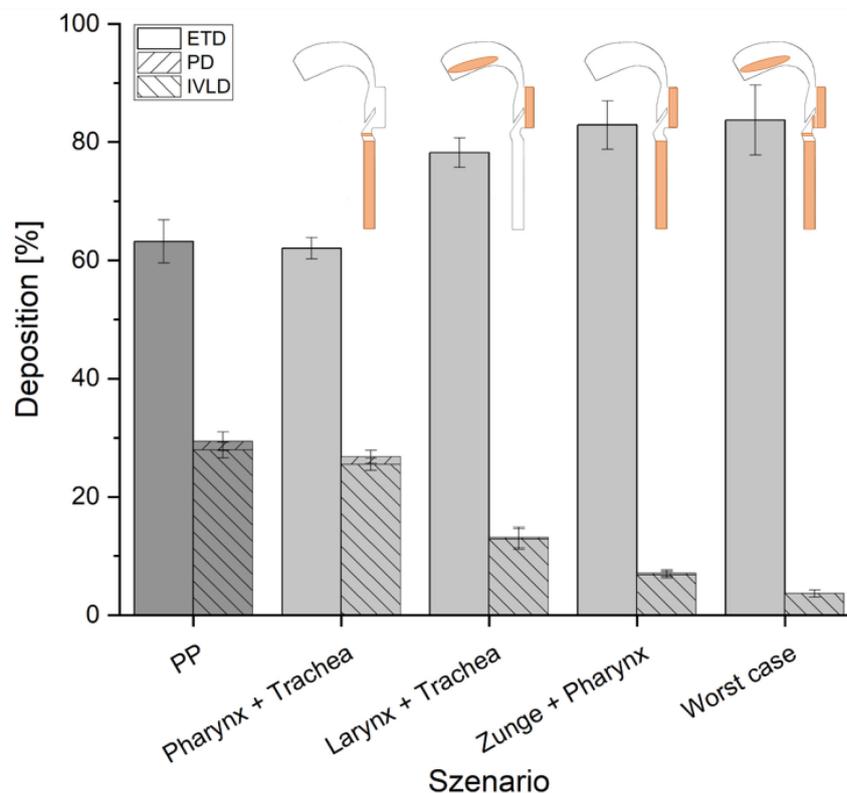


Abbildung 51 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit multipler Einengungen beim pMDI (MW ± s; n = 6).

Damit hatte eine Einengung im Bereich des Larynx einen signifikant stärkeren Einfluss als eine Einengung des Pharynx bei der Verwendung eines DPI im Gegensatz eines pMDIs. Der größte Unterschied ließ sich in der Kombination aus einer Einengung der Zunge und des Pharynx verzeichnen: während die IVLD bei Verwendung des DPIs bei $15,22 \pm 1,09$ % und damit nahezu doppelt so hoch wie die des Originalmodells lag, war die IVLD bei Verwendung des pMDIs bei $6,82 \pm 0,54$ % und damit um das Vierfache reduziert im Vergleich zum Originalmodell. Wie in 3.1.1.5.7.2 diskutiert, kam in diesem Versuch nicht der Vorteil erhöhter Flussraten und damit die Beschleunigung der Partikel zum Tragen.

Eine oder mehrere Einengungen haben (in vitro) in den meisten Fällen eine Reduktion der PD zur Folge. Durch Engstellen werden Partikel und Tröpfchen Widerständen entgegengesetzt. Es resultiert eine höhere ETD. Dabei gilt: je mehr Engstellen, desto geringer die PD. Dies ist auch abhängig von der Stärke der Einengung. Generell konnte gezeigt werden, dass bei einer einzelnen Verengung die PD und IVLD mit verringertem Durchmesser verringert wird. Dies hat gerade bei Verwendung von Pulverinhalatoren mit Kapseln einen stärkeren Effekt, da die Flussrate (in Kombination mit der Rachen geometrie) einen direkten Einfluss auf die Kapselentleerung und somit auf die PD und IVLD hat. Des Weiteren konnte herausgestellt werden, dass eine Einengung im Bereich des Larynx (in Kombination mit der Trachea) eine stärkere Reduktion der PD hervorruft als eine Einengung des Pharynx (in Kombination mit der Trachea).

3.1.3 Zusammenfassung

Die vorangegangenen Kapitel der systematischen Untersuchungen zum Depositionsverhalten haben gezeigt, dass unterschiedliche Einflussparameter (sowohl physiologischer als auch anatomischer Natur) einen unterschiedlich ausgeprägten Effekt auf die Deposition der applizierten Arzneiform und dementsprechend auch auf den theoretischen Therapieerfolg haben.

Bei Verwendung des DPIs Cyclohaler® hatte sowohl die inspiratorische Flussrate als auch das Atemzugvolumen (IVC) einen signifikanten Einfluss auf die PD und IVLD, nicht aber auf die ETD. Wurde die Deposition bei 50,53 L/min (4 L IVC, Inhalationszeit 4,75 s) untersucht, so lag die ETD bei 75 %, die PD bei ca. 10 % und die IVLD bei knapp 7 %. Letztere wurde bei einer Reduktion von 20 L/min um 5 % reduziert, bei Erhöhung um gleichen Wert um 5 % erhöht.

Des Weiteren unterschieden sich die Werte der PD und IVLD des Metall- und des 3D-gedruckten Modells. In Untersuchungen zur Rauigkeit und Polymerart konnte gezeigt werden, dass vor allem die Adhäsivität und Mikrostruktur des Materials die Differenz zwischen den Modellen bedingen muss, da weder die Schichthöhe beim 3DP noch das Filamentpolymer im gegebenen Aufbau einen signifikanten Einfluss hatten. Carrigy et al., Kelly et al. und Schroeter et al. hatten ebenfalls den Einfluss der Rauigkeit der Modelle unterstrichen und kamen zu dem Schluss, dass kleinste Änderungen im Modell hinsichtlich der Oberfläche den Fluidstrom durch Strömungsänderungen (laminar zu turbulent) oder Adhäsivität beeinflussen können.^{265,266,275}

Ähnliche Effekte wie der inspiratorische Fluss zeigte auch die IVC. Wurde dieser Parameter gesenkt (geregelt durch die Inhalationsdauer), resultierte eine Minderung der PD bis zu 2 (bei Halbierung) bzw. 5 % (bei doppelter Halbierung) und bei der IVLD bis zu insgesamt 4 % (bei 1 L Volumen).

Bei der Variation anatomischer Parameter zeigten sich teilweise ebenso erhebliche Unterschiede zwischen den Modellen (z. B. SIP vs. MP bzw. PP). Zwar war dieser in seinem Depositionsmuster nicht signifikant unterschiedlich zum adulten Modell (beide ungefähr eine PD von 12 %), überschätzte jedoch die PD um knapp 3 – 4 %. Xi et al. hatten 2016 bei Verwendung des SIP ebenfalls erhöhte PD und IVLD bei In-silico-Messungen mithilfe von CFD berichtet.²⁵⁸

Ebenso schlussfolgerten sie, dass der Einfluss vom allgemeinen Hohlvolumen des Oropharynx, sowie dem Glottisbereich am höchsten im Vergleich zu anderen Parametern sei. Takano et al.²⁷² und Martonen et al.¹⁴⁶ erklärten sich dies anhand der schmalen Luftgänge und der damit entstehenden Turbulenz im laryngopharyngealen Bereich. Auch in den In-vitro-Versuchen der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Variation der Epiglottis und des Larynx konnte der Einfluss des Innendurchmessers auf die pulmonal verfügbaren Partikel bestätigt werden. Durch Veränderung des Larynx bzw. der Einengung der Stimmritze wurde die PD um bis zu $\frac{3}{4}$ reduziert. Dies ließ sich zum Teil auch durch die unvollständige Entleerung der Kapsel erklären.

Anders verhielt es sich bei Variation des Rachendurchmessers (Pharynx) und des Zungenvolumens. Wurde dieser/dieses reduziert, resultierte eine höhere pulmonale Deposition. Ehtezazi et al. hatten bei einer Erhöhung des Volumens der oberen Atemwege eine höhere ETD und damit eine niedrigere PD prognostiziert.¹¹⁴ Demnach könnte eine Reduktion des Volumens eine niedrige ETD und eine höhere PD verursachen.

Die Modifikation der Trachea verzeichnete signifikante Änderungen hinsichtlich lungengängiger Partikel. Vor allem der Innendurchmesser zeigte einen Einfluss auf die PD und IVLD. Während die PD beim Originalmodell (Trachea-ID von 10 mm) bei ca. 8 % lag, erzielte eine Reduktion um 60 % eine Reduktion der PD um 65 %. Die Lokalisation und Länge der Einengung zeigte keinen Effekt.

Abschließend wurde an Szenarien multipler Einengungen gezeigt, dass Lokalisation, Ausmaß und Kombination untereinander zu differenzierten Depositionsverhalten verursacht durch DPIs führte. Dabei hatten Tracheaeinengungen einen verstärkenden Einfluss auf die ETD (\uparrow), Zungen- und Pharynxwirkungen einen entlastenden (\downarrow). Es konnte zusätzlich gezeigt werden, dass abhängig von der Einengung und deren Lokalisation die Kapselentleerung vermindert und dadurch die ausgebrachte Menge, die pulmonal zur Verfügung stehen könnte, vermindert ist. Durch Erhöhung der Flussrate konnte dieser „Störfaktor“ in vitro umgangen werden. In vivo ist dies nicht immer möglich. Das wirft die Frage auf, ob diese Art der Inhalatoren bei Kindern mit niedriger inspiratorischer Flussrate eingesetzt werden sollte, vor allem, wenn durch pathophysiologische Zustände die Atmung eingeschränkt ist.

Um die Ergebnisse in den Kontext mit anderen Devices zu bringen, wurden die Einlassgeometrien und die Worst-case-Simulationen auch mithilfe des Dosieraerosols SalbuHEXAL® charakterisiert. Bei Verwendung eines pMDI konnte grundsätzlich eine höhere PD (bzw. IVLD) erzielt werden. Diese lag beim SIP bei ca. 32 %. Allerdings stimmte das Niveau der PD des SIP eher mit denen des pädiatrischen Modells überein; bei Verwendung des adulten Modells lagen die Werte höher (44 %).

Bei den Modellen mit multiplen Einengungen zeigte sich ein lineares Verhalten zwischen den Werten der PD und IVLD, die dadurch bedingt war, dass der Arzneistoff flussratenunabhängig ausgebracht wurde. Das Originalmodell erreichte die höchsten PD-Werte (30 %), die Worst-case-Simulation die geringsten (4 %).

Es ist ersichtlich, dass die Deposition nicht pauschal vorhergesagt werden kann. Nützlich wären an dieser Stelle In-vivo- und In-silico-Studien, die eine Korrelation zwischen anatomischen und physiologischen Parametern ermöglichen könnten.

3.2 Vaporisierung von Cannabidiol

Die aktuelle inhalative medizinische Verwendung von Cannabinoiden bei der Erwachsenenpopulation beschränkt sich auf die Verdampfung aus Lösungen oder Trockenmaterial der Drogen mithilfe eines elektrischen Vaporisiergerätes. Hazekamp et al.²⁷⁶ stellten heraus, dass die Vaporisierung aus Pflanzenmaterial durch (unvollständige) Decarboxylierung vorliegender Cannabinoidsäuren erzielt wird und die Verdampfung von reinen Cannabinoiden zu höheren Dosen führt. Eine neue innovative Applikationsform sollte den Einfluss einer semiquantitativen Umsetzung umgehen und durch Verwendung von vordosierten immobilisierten Reinstoffen (ohne alkoholische Lösemittel, die bei Kindern kontraindiziert sind) auf Trägermaterialien zu einer dosiergenauen Vaporisierung führen.

Auch wenn die inhalative Anwendung bis zu einem bestimmten Alter besondere Herausforderungen mit sich bringt, soll im Folgenden die Machbarkeit der Vaporisierung von CBD und damit die inhalative Gabe bewertet und die potenzielle In-vitro-Deposition evaluiert werden. Die folgenden Kapitel thematisieren die Erarbeitung eines Vaporisierungskonzeptes für CBD durch schrittweises Evaluieren einzelner Parameter, die den Vaporisierungsprozess beeinflussen. Wenn nicht anders im Kapitel vermerkt, wurden Methoden 5.2.4.2, 5.2.2 und 5.2.5.1.2 verwendet.

3.2.1 Vaporisierungskonzept/ Optimierung der CBD-Verdampfung

Um Haupteinflussfaktoren auf den Verdampfungsprozess von CBD zu bestimmen, wurde eine Art *Failure Mode and Effects Analysis* (kurz: FMEA) durchgeführt. Hierfür wurden Faktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf die dosiergenaue Verdampfung mit Zahlenwerten von 1-3 bewertet. Dabei stand die 1 für einen geringen, die 3 für einen hohen Einfluss. Die Einflüsse, welche bewertet wurden, waren die Variationsmöglichkeit, Einfluss auf die CBD-Stabilität und den Wärmetransfer. Das Ergebnis repräsentiert das Produkt aus den jeweiligen Zahlenwerten. Es wurden nur Faktoren > 3 untersucht, da diese von mehr als einer Einflussgröße abhängen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11 - Faktorenanalyse der CBD-Verdampfung.

Faktor	Einfluss	Variations- möglichkeit	CBD- Stabilität	Wärme- transfer	Ergebnis
Trägermaterial		3	3	3	27
Temperatur		3	3	2	18
Zeit		3	3	3	27
Trägerdicke		3	1	3	9
Dosis		3	1	2	6
Schichtdicke		2	1	2	4
Imprägnier-volumen		2	1	2	4
Konstitution		1	2	2	4
Plattenposition		3	1	3	9
Trägerdimension		2	1	2	4
CBD-Reinheit		1	3	1	3
Qualität der Lösemittel		1	3	1	3
Umgebungstemperatur		1	2	1	2
Luftfeuchtigkeit		1	2	1	2

3.2.1.1 Einfluss anorganischer Trägermaterialien

Zunächst wurde anorganisches Material zur CBD-Vaporisierung als Trägerstoff eingesetzt. Dieses bietet in vielerlei Hinsicht Vorteile: es ist günstig, nachhaltig, schnell verfügbar sowie inert. Zum Vergleich wurden unterschiedliche Materialien zu rechteckigen Tabletten (20 mm x 10 mm) verpresst (siehe Methode 5.2.4.3). Verwendet wurden Dicalciumphosphat Anhydrat (DCPA) und Neusilin US2 (NUS2), ein Magnesium Aluminometasilikat. Diese wurden nach 5.2.4.2 mit Arzneistofflösung beschichtet. Des Weiteren wurden Dünnschicht-Chromatographieplatten (Silika auf Aluminium, DC60 und DC60W) mit gleicher Lösung imprägniert. Die Temperaturprofile der entsprechenden unbeschichteten Materialien (inklusive Glas als Vergleich) wurden nach der Methode 5.2.5.6 aufgenommen und sind in Abbildung 52 dargestellt.

Zu erkennen ist, dass die DC-Platten mit einer Gesamtdicke von 0,5 mm nach 15 s ein Plateau erreichen. Dieses liegt im Falle von DC60W (lipophilere Oberfläche) mit ca. 260 °C um ca. 20 °C über der von DC60.

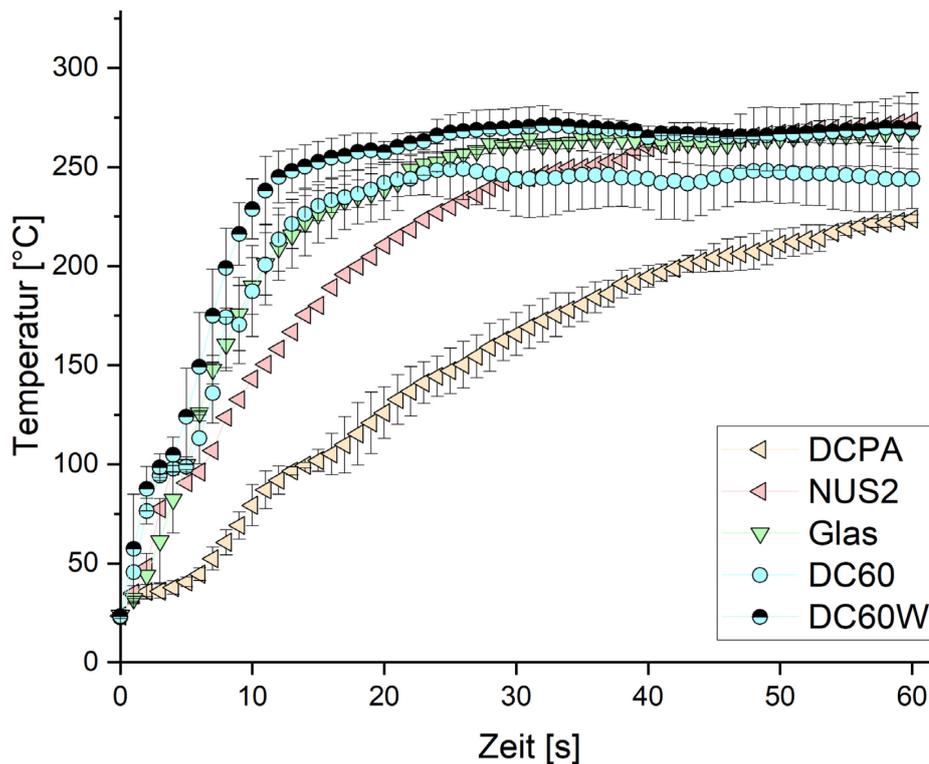


Abbildung 52 - Temperaturprofile anorganischer Trägermaterialien ($MW \pm s$, $n = 3$), (DCPA: Dicalciumphosphat Anhydrat, NUS2: Neusilin US2, DC60(W): Silika auf Aluminium).

Glas als Träger mit einer Dicke von 2 mm zeigt ein ähnliches Profil und erreicht 10 s verzögert das Plateau, welches dem der DC60W-Platte entspricht. Anders verhalten sich die imprägnierten Tabletten. NUS2 mit einer Dicke von 1 mm verzeichnet einen langsameren Anstieg der Temperatur und erreicht nach knapp 40 s erst eine Temperatur von 260 °C. DCPA, mit einer Dicke von 3,18 mm, erzeugt das schlechteste Profil. Während des Messzeitraums wird kein Plateau erreicht; ebenso ist die Temperatur nach 60 s nicht auf dem Level der anderen Materialien. Es wird deutlich, dass sowohl die Dicke der Trägerschicht als auch die Porosität bzw. Homogenität der Träger und die Materialien einen Einfluss auf die Wärmeleitung der Träger haben. Nachfolgend wurden sowohl die beiden Tabletten als auch die beiden DC-Platten imprägniert, CBD nach Methode 5.2.2 vaporisiert und dieses nach Methode 5.2.5.1.2 quantitativ analysiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 53 dargestellt. Bei Verwendung der DC-Platte DC60 konnte $37,14 \pm 2,24$ % CBD vaporisiert werden. Signifikant weniger wurde bei Verwendung der lipophileren Variante erreicht. Dort konnte lediglich $24,09 \pm 1,44$ % vaporisiert werden. Dies widerspricht den Erwartungen basierend auf den Temperaturprofilen. Abbildung 52 veranschaulicht, dass die DC60W-Platte schneller die Zieltemperatur erreichte als das hydrophilere Pendant. Damit lag die Vermutung nah, dass von dieser Platte potenziell mehr hätte verdampft werden können.

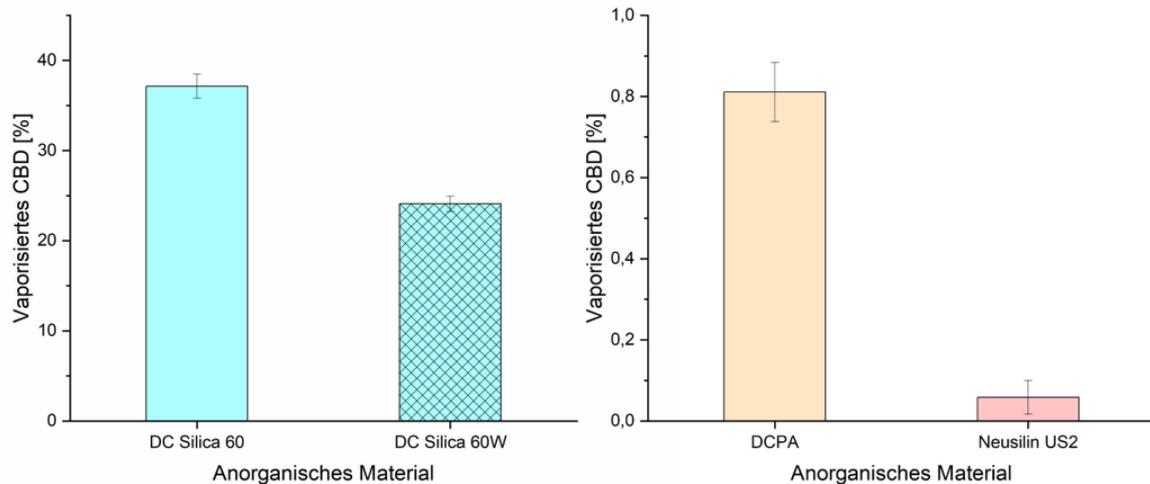


Abbildung 53 - Vaporisierte Menge an CBD [%] in Abhängigkeit vom anorganischen Trägermaterial (MW \pm s, n = 3), (DCPA: Dicalciumphosphat Anhydrat).

Da beide Platten die gleiche Dicke aufwiesen und mit Silika beschichtet waren, muss die lipophile Beschichtung stärkere Bindungen zum lipophilen CBD-Molekül aufbauen und dieses auf der Platte zurückhalten. Dies lässt sich ebenso makroskopisch bestätigen: in Abbildung 54 ist die Oberfläche nach Vaporisation bei der DC60-Platte nahezu nicht verfärbt, während bei der DC60W-Platte deutlich ein bräunlicher Rückstand zu erkennen ist. Bei Vaporisierung von den Tabletten konnte man maximal eine Vaporisierung von $0,81 \pm 0,12$ % bei DCPA bzw. von $0,058 \pm 0,07$ % bei NUS2 erzielen. Dabei war die Menge an vaporisiertem CBD signifikant höher bei einem Träger mit größerer Dicke. Zusätzlich waren die Tabletten nicht hitzebeständig und nach dem Verdampfungsprozess stark verkohlt wie in Abbildung 54 zu erkennen. Generell lässt sich schlussfolgern, dass anorganische Materialien allein nicht zu einer adäquaten Vaporisierung führen. Eine fehlende Hitzebeständigkeit, sowie die Schwierigkeit, anorganische Trägermaterialien (in dünner Schichtdicke) zu verpressen, lassen diese ungeeignete Hilfsstoffe zur Immobilisierung und Vaporisierung von CBD sein.

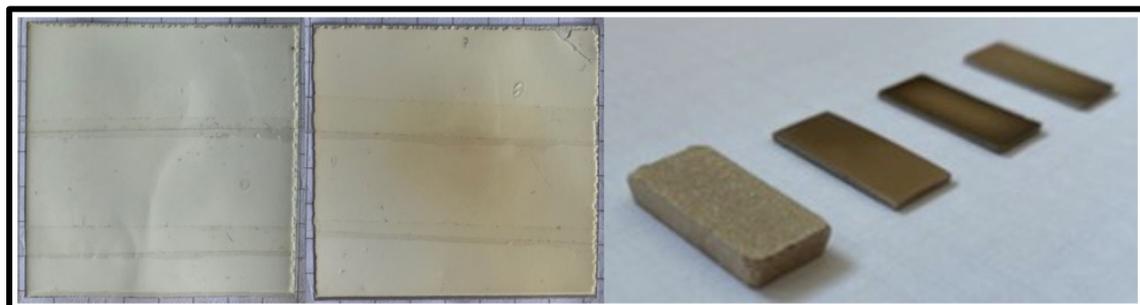


Abbildung 54 - Anorganische Träger nach dem Verdampfungsprozess, von links nach rechts: DC60, DC60W, Dicalciumphosphat Anhydrat und Neusilin US2 (3x).

Hinzu kommt, dass die Größe der Oberfläche (200 mm²) nicht ausreichend ist, um eine therapeutische Dosis dieses Cannabinoids zu erreichen bzw. aufzubringen. Im Vergleich erzielen dünnere Träger einen höheren Gehalt an vaporisiertem CBD. Vor allem die Kombination mit einer metallischen Unterschicht scheinen Vorteile zu bieten. Aufgrund dessen wurde im Weiteren die Verwendung von metallischen Trägern evaluiert.

3.2.1.2 Einfluss metallischer Trägermaterialien

In Kapitel 1.1.3.3.5 wurde eingehend die Anwendung eines Sublimationsinhalers und der Einsatz eines Metalls dabei erläutert. Im Folgenden soll die Eignung von Metallen zur Vaporisierung von CBD evaluiert werden.

3.2.1.2.1 Thermisches Verhalten verschiedener Metalle

Metalle können anhand ihrer Wärmeleitfähigkeit charakterisiert werden. Diese ist eine Stoffeigenschaft, die definiert ist als Wärmemasse, die durch ein Material transferiert wird.²⁷⁷ Die spezifische Wärmekapazität ist dagegen definiert als die Menge an Wärme in Joule, die pro Einheitsmasse [kg] absorbiert wird bei einer Temperaturerhöhung um 1 K.²⁷⁸ Während es Stoffe gibt, die aufgrund ihrer geringen Wärmeleitfähigkeit als Isolatoren eingesetzt werden, gibt es Stoffe, deren gute Wärmeleitfähigkeit man sich zunutze macht. Tabelle 12 fasst ausgewählte Materialien und ihre Wärmeleitfähigkeit bei 20 °C zusammen. Nachfolgend wurden zur Evaluierung einiger Metalle die Temperaturprofile dieser über eine Zeit von 60 s aufgenommen (Abbildung 55). Eingestellt wurde eine Temperatur von 325 °C. Alle Metalle bis auf Stahl (SST mit 0,5 mm) hatten eine Dicke von 0,3 mm. Erwartungsgemäß zeigte das dickste Metall (SST) ein schlechteres Temperaturprofil als die anderen und erreichte max. 290 °C. Im Gegensatz dazu war unter den Metallen mit einer Dicke von 0,3 mm das vielversprechendste Aluminium (Al) und erreichte Temperaturen von 324,43 ± 0,66 °C nach 24 s.

Tabelle 12 - Wärmeleitfähigkeiten ausgewählter Materialien.²⁷⁹

Material	Abkürzung	Wärmeleitfähigkeit bei 20 °C [W/m*K]
Aluminium	Al	204
Bronze	CuSn6	46
Kupfer	SF-Cu	384
Messing	CuZn37	105
Stahl, unlegiert	SST	48...58
Glas	SiO ₂	9,9

Messing (CuZn37) währenddessen erzielte nach nur 16 s ein Plateau von $319,11 \pm 0,61 \text{ }^\circ\text{C}$ und war damit zwar effizienter, jedoch weniger effektiv. Die Wärmekapazität der Metalle (siehe Tabelle 12) bestätigt dies. Al mit $204 \text{ W/m}^2\text{K}$ ist knapp doppelt so hoch wie CuZn37 mit $105 \text{ W/m}^2\text{K}$. Bronze (CuSn6) liegt mit $46 \text{ W/m}^2\text{K}$ ähnlich hoch wie SST und erzielte erst nach 52 s ein Plateau, welches mit $312,57 \pm 0,59 \text{ }^\circ\text{C}$ als niedrigstes von den vier Metallen gleicher Dicke auftaucht. Anders als erwartet erreichte Kupfer (SF-Cu), theoretisch den höchsten Wert für die Wärmeleitfähigkeit, lediglich $317,52 \pm 0,84 \text{ }^\circ\text{C}$ nach 38 s.²⁷⁹

Dieses Ergebnis muss kritisch betrachtet werden, da die Wärmeleitfähigkeiten in der Literatur bei nur $20 \text{ }^\circ\text{C}$ angegeben sind und sich Kupfer als relativ weiches Metall beim Zuschneiden verbogen haben könnte. Diese Vermutung wird gestützt von der Tatsache, dass die eingestellte Temperatur nahezu erreicht wurde, jedoch erst nach (im Vergleich) längerer Aufheizzeit, die durch ein fehlendes planes Aufliegen der Metallplatte auf die Heizplatte verursacht sein könnte. Bezugnehmend auf die Ergebnisse wurde Al als Metall mit dem vielversprechendsten Verhalten determiniert und in den nachfolgenden Verdampfungsversuchen weiter untersucht.

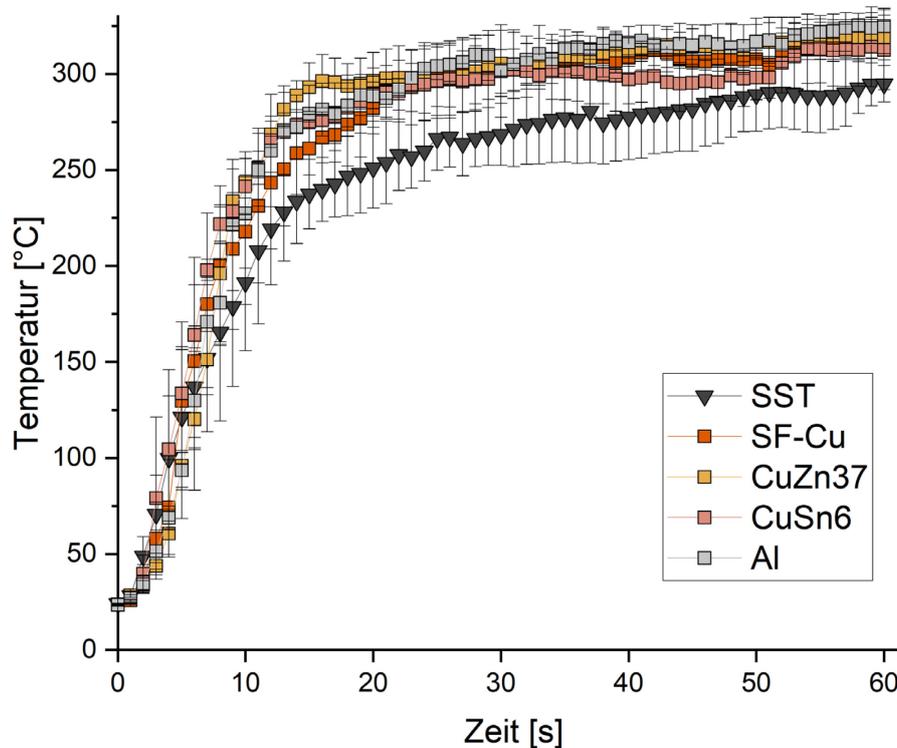


Abbildung 55 - Temperaturprofile ausgewählter Metalle ($MW \pm s$, $n = 3$), (SST: Stahl, SF-Cu: Kupfer, CuZn37: Messing, CuSn6: Bronze, Al: Aluminium).

3.2.1.2.2 Trocknungsversuche zur Eignung metallischer Träger

Zwar wurde im vorangegangenen Kapitel Al als guter Kandidat zur Vaporisierung durch seine hohe Wärmeleitfähigkeit ausfindig gemacht, allerdings bringen Metalle durch unterschiedlich ausgeprägte oxidative Eigenschaften die Gefahr einer Stabilitätsminderung des Arzneistoffs/ -mittels mit sich. Hinsichtlich dieser Problematik wurde eine Studie zur Kurzstabilität durchgeführt, um zu untersuchen, wie sich der Imprägniervorgang einer CBD-Lösung auf die Stabilität des Moleküls auswirkt. Dafür wurden CuSn6-, Al-, SF-Cu-, CuZn37- und SiO₂-Träger mit CBD-Lösungen unterschiedlicher Lösemittel mit vier unterschiedlichen Trocknungsverfahren (T) für sieben Tage getrocknet (siehe Kapitel 5.2.3). Die Ergebnisse sind in Abbildung 58 dargestellt.

Bei der Beschichtung konnte zunächst festgestellt werden, dass nicht alle Lösemittel-/Trägerkombinationen nach Trocknung zu einer immobilisierten Festsubstanz führten. Die Beschichtung von Dichlormethan (DCM)- und methanolischen (MeOH)-CBD-Lösungen führte bei CuSn6- und SF-Cu-Platten zu keiner Auskristallisation. Die Beschichtung von Al-Platten führte hingegen immer zur auskristallisierten Substanz (Abbildung 56). Diese zeigt, anders als die entsprechende Reinsubstanz, spitze und kleinere Partikel (siehe Abbildung 57). Die Ergebnisse zur Wiederfindung des CBD nach Trocknung sind in Abbildung 58 dargestellt. Wie auf den ersten Blick zu erkennen, erzeugten die T1 (Trocknung bei RT an der Luft) und T4 (geschlossenes Trocknen über Silika) generell ein zwischen den Träger/Lösemittelkombinationen homogenes Bild. T4 erwies sich für alle Kombinationen als das schonendste Verfahren. Für die unterschiedlichen Lösemittel konnte zwischen 86 und 103 % des aufgetragenen CBDs wiedergefunden werden.

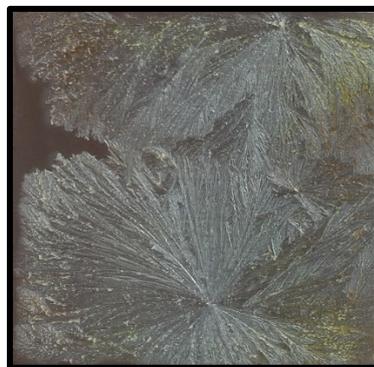


Abbildung 56 - Auskristallisiertes CBD aus Dichlormethan-Lösung auf einem Aluminiumträger (40 x 40 mm).

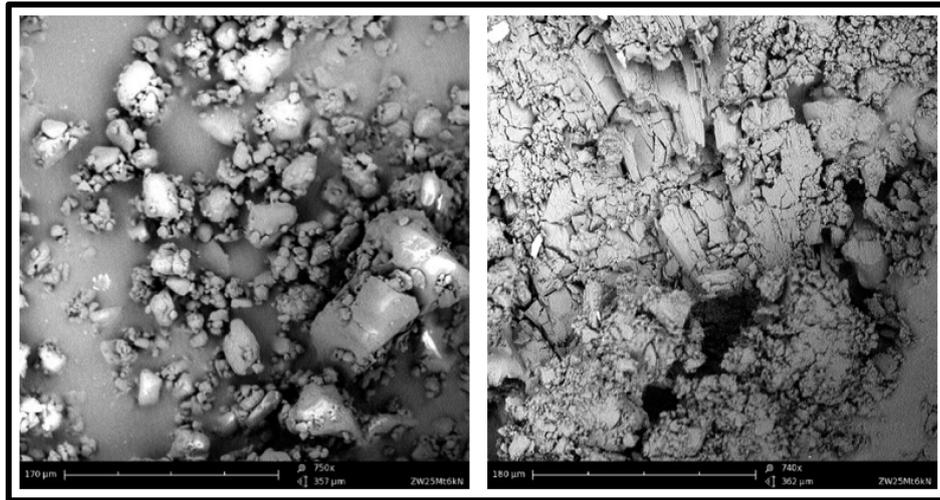


Abbildung 57 - REM-Aufnahme der CBD-Trockensubstanz (750x, links) und immobilisiertem CBD (740x, rechts).

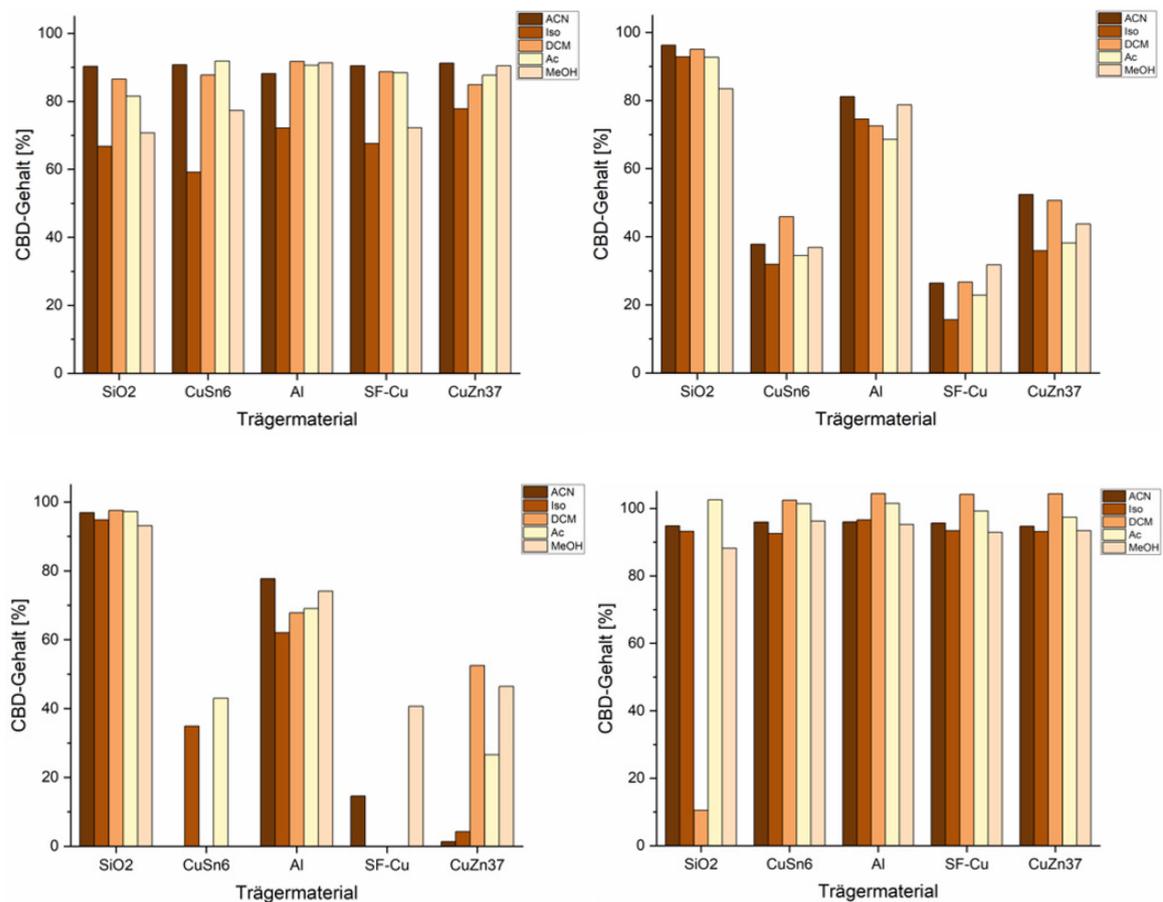


Abbildung 58 - Trocknungsversuche T1-T4 (von links oben nach rechts unten), n = 1.

Dabei betrug die Arzneistoffmenge bei Verwendung von DCM immer > 100 % ebenso bei Aceton (Ac) (außer bei der Verwendung von Cu-SF und CuZn37). Bei Verwendung von Acetonitril (ACN) wurde eine Wiederfindung von $95,43 \pm 0,62$ % erzielt.

Bei Isopropanol (Iso) und MeOH lag der Wert bei $93,80 \pm 1,60$ % bzw. $93,20 \pm 3,12$ %. Bei einer Trocknung an der Luft (T1) wurde im Mittel 10 % an CBD verloren. Die Werte bewegten sich hauptsächlich zwischen 80 und 90 %, welche bei ACN, DCM und Ac im oberen Bereich lagen. Bei Iso-Lösungen waren die CBD-Formulierungen bei allen Trägern wesentlich instabiler: das wiedergefundene CBD lag bei $68,75 \pm 6,90$ %. Die MeOH-Lösungen verhielten sich auf Glas, Messing und Kupfer ähnlich. Lediglich auf dem Al- und dem CuZn37-Träger wurde nichts an CBD abgebaut. Die Verfahren T2 und T3, die bei erhöhten Temperaturen durchgeführt wurden, zeigten auffälligere Ergebnisse. Vor allem die Trocknung unter zusätzlicher Druckreduktion (T3) führte bei SF-Cu, CuZn37 und CuSn6 zu einem starken Abbau von CBD. Während die Verwendung von (inerten) Glasträgern einen Abbau verhinderte, wurde bei einer Beschichtung auf Al durchschnittlich $70,14 \pm 6,03$ % CBD wiedergefunden. Auf CuZn37-, SF-Cu - und CuSn6-Platten verblieb wesentlich weniger bis gar nichts an CBD. T2 (hohe Temperatur ohne Vakuum) führte bei der Verwendung von CuZn37, SF-Cu und CuSn6 zu einem Verlust von mindestens 50 % CBD. Glas zeigte wie bei T4 nahezu keinen Abbau von CBD, auf Aluminium beschichtete Lösungen einen von 20-30 %.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass neben Glas als inertes anorganisches Material Al als Metall gut geeignet als Träger ist. Des Weiteren erwies sich T4 ohne Anwendung von Wärme als am besten geeignet. Eine Temperaturerhöhung führte zu einem Abbau von CBD. Dies sollte auch dahingehend betrachtet werden, dass eine Lagerung eines potenziellen Arzneimittels auf metallischen Trägern unter 25 °C geschehen sollte. Außerdem erwiesen sich DCM- und Ac-haltige Lösungen als stabilste Lösungen. Im weiteren Verlauf wurden daher Aluminiumträger mit DCM-CBD-Lösungen beschichtet und über Silika getrocknet.

3.2.1.2.3 Benetzbarkeit

Da die Beschichtungsfläche auf dem Träger maßgeblich davon abhängig ist, wie benetzbar dieser ist, wurde der Kontaktwinkel auf den jeweiligen Materialien nach 5.2.5.5 gemessen und zwischen den Metallen verglichen. Verwendet wurde eine 0,2 mg/mL-konzentrierte CBD-DCM-Lösung. In Abbildung 59 sind die Benetzungswinkel ausgewählter Metalle dargestellt. Mit $12,3 \pm 0,5$ ° wies der Messingträger den höchsten Kontaktwinkel auf. Nicht signifikant davon zu unterscheiden war der Winkel auf dem Kupferträger mit $11,6 \pm 0,3$ °. Der Messingträger mit $9,67 \pm 0,1$ ° zeigte einen geringeren Kontaktwinkel, ebenso der Aluminiumträger mit $9,17 \pm 0,8$ °.

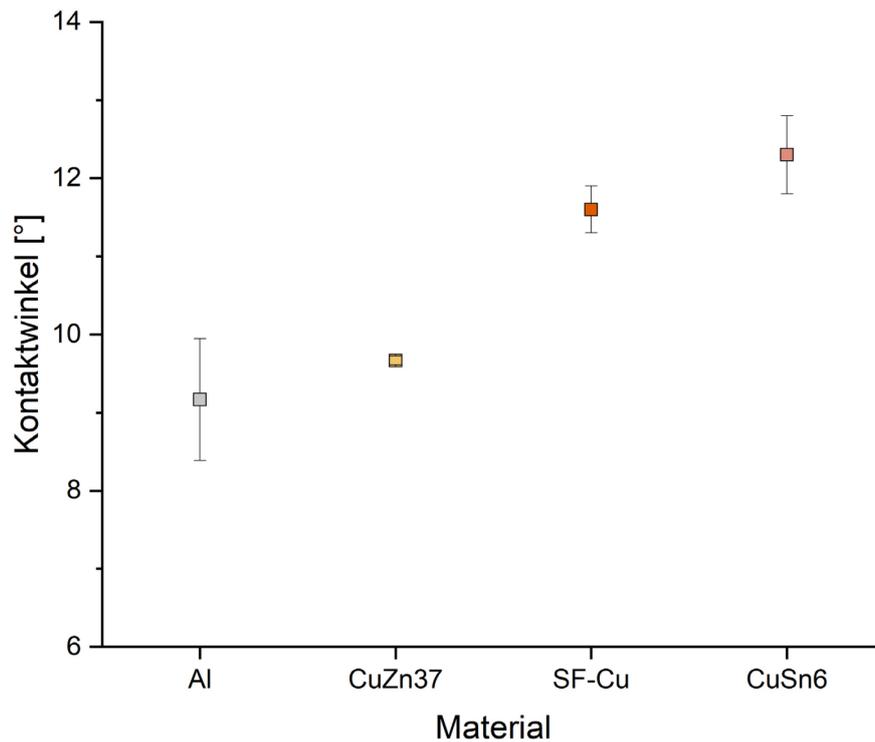


Abbildung 59 - Benetzungswinkel ausgewählter Metalle bei Verwendung einer CBD-Lösung (0,2 mg/mL in Dichlormethan) ($MW \pm s$, $n = 3$).

Bei gleichem Volumen ist die Schicht umso dünner, je besser das Material benetzt wird und aus dünneren Schichten kann schneller und effektiver vaporisiert werden. Aluminium zeigte die besten Eigenschaften der untersuchten Metalle und wurde bei nachfolgenden Versuchen verwendet.

3.2.1.2.4 Vaporisierung

Unabhängig von den Benetzungseigenschaften, dem Temperaturprofil und auch der stabilitätsbeeinflussenden Eigenschaften muss vor allem die Vaporisierbarkeit von CBD gegeben sein. Dafür wurden die Metallträger gemäß 5.2.4.2 beschichtet und unter definierten Bedingungen vaporisiert (siehe 5.2.2). In Abbildung 60 sind die Ergebnisse dargestellt. Der geringste Anteil an verdampftem CBD wurde bei einem Messingträger erzielt. Dabei konnten $68,27 \pm 6,79$ % des aufgetragenen CBDs vaporisiert werden. Bei der Verwendung von Bronze-, Kupfer- und Stahlplatten konnte im Mittel eine Vaporisierung von > 75 % erreicht werden.

Der höchste Gehalt an vaporisiertem CBD zeigte sich bei Verwendung von Aluminiumträgern. Hier konnte $83,16 \pm 0,71$ % des beschichteten CBDs vaporisiert werden.

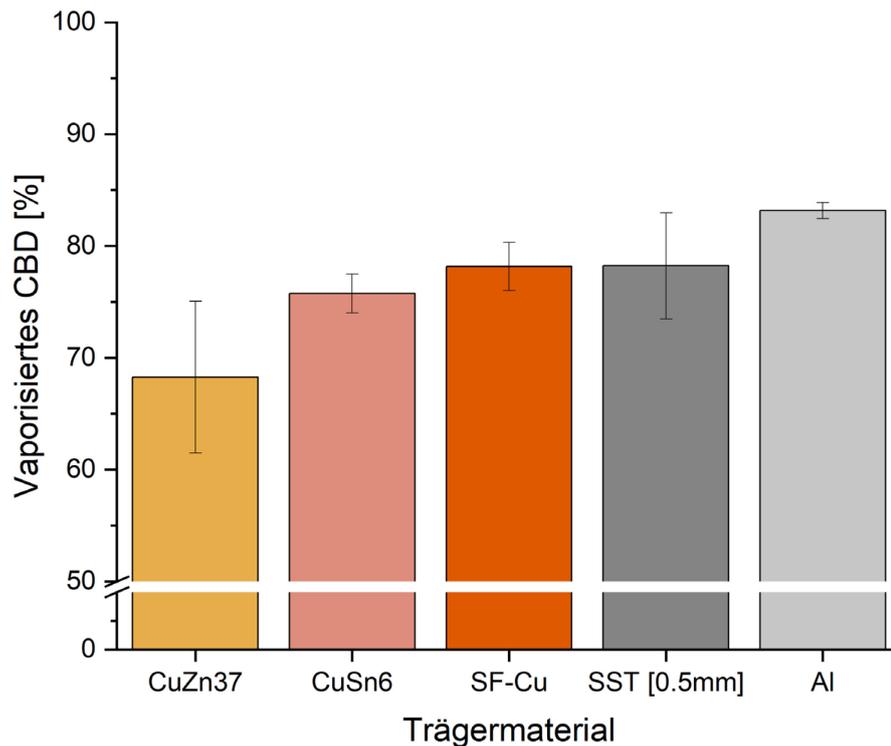


Abbildung 60 - Vaporisierte Menge an CBD [%] in Abhängigkeit vom Trägermaterial (MW \pm s, n = 3).

3.2.1.3 Einfluss der Vaporisierungstemperatur

In Kapitel 3.2.1.2.1 - 3.2.1.2.4 wurde Al als das vielversprechendste Metall bestimmt. Nachfolgende Versuche wurden daher hinsichtlich der Optimierung der Cannabinoidvaporisierung mit Al durchgeführt. Zunächst sollte die optimale Verdampfungstemperatur, die einen Kompromiss zwischen maximaler Vaporisierung und minimaler Verbrennung schließt, gefunden werden. Dafür wurde die CBD-Substanz gemäß 5.2.5.10 hinsichtlich seines Schmelz- und Siedepunktes untersucht. Dabei lag der Schmelzpunkt bei $66,3 \pm 0,3$ °C, der Siedepunkt bei $384,4 \pm 0,3$ °C. Dementsprechend wurde in einem Bereich von 160 °C bis 400 °C die Heizplattentemperatur in 20 °C - Intervallen erhöht und beschichtetes CBD von Al über einen Zeitraum von 60 s vaporisiert (siehe 5.2.2). Das Temperaturfenster wurde so gewählt, dass es die Temperaturbereiche gängiger Vaporizer zur Verdampfung von THC abdeckt als auch den für CBD festgestellten Schmelz- und Siedepunkt. Sowohl das verdampfte CBD als auch das auf dem Träger zurückgebliebene CBD wurde quantitativ analysiert. Der CBD-Gehalt, dargestellt gegen die gewählte Temperatur ist in Abbildung 61 zusammengefasst.

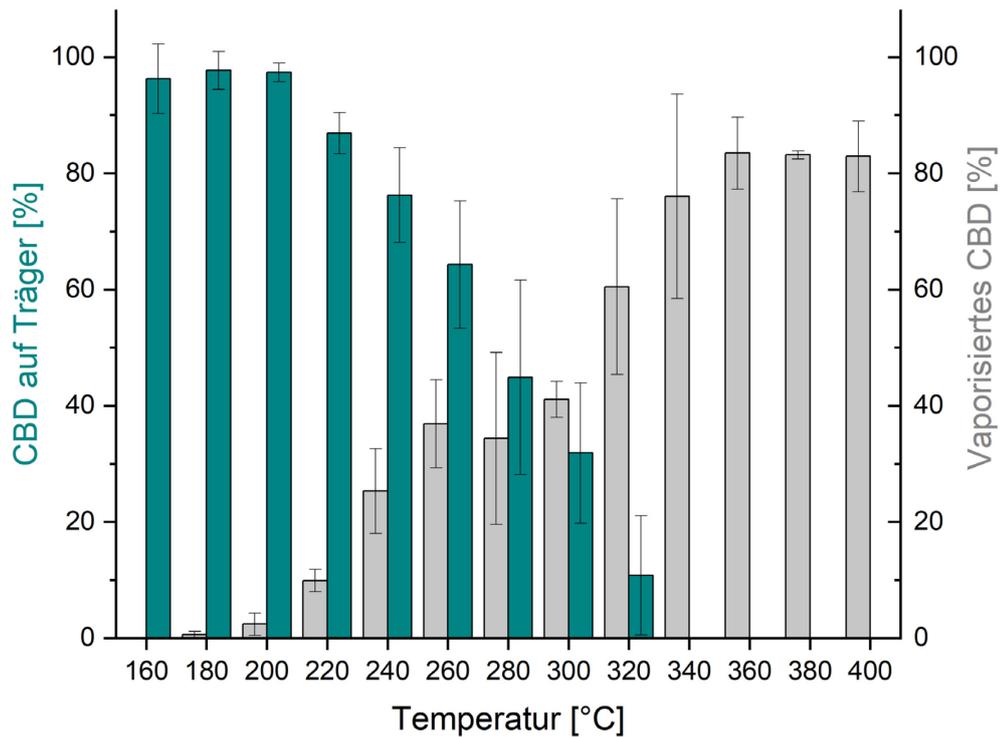


Abbildung 61 - Vaporisierte Menge an CBD [%] in Abhängigkeit von der Temperatur (MW \pm s, n = 3).

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass erwartungsgemäß mit steigender Temperatur die Menge an CBD auf dem Träger sinkt und die vaporisierte Menge erhöht wird. Erst ab einer Temperatur von >200 °C befand sich signifikant weniger auf dem Träger. Mit Erhöhung der Temperatur bis hin zu 320 °C wurde proportional der Gehalt an CBD reduziert. Antiproportional verhielt sich die vaporisierte Menge an CBD. Ab 180 °C konnte vaporisiertes CBD in geringer Menge nachgewiesen werden und erreichte mit 360 °C ein Plateau bei ungefähr 83 %. Außerdem schwankten die Werte in dem Bereich von 220 °C bis 360 °C stärker als in den äußeren Temperaturbereichen. Zudem zeigte sich, dass das Plateau für verbleibendes CBD auf dem Träger höher war als für verdampftes CBD. Dies kann zum einen daran liegen, dass die Apparatur zum Auffangen des CBD-Dampfes nicht vollständig dicht war und zum anderen die starke Wärmeeinwirkung zu einer thermischen und oxidativen Zersetzung auf der Platte geführt haben könnte, da kein zurückbleibendes CBD auf der Platte zu finden war.

Mithilfe einer linearen Korrelation konnte die Abhängigkeit des verbleibenden und vaporisierten CBD von der Temperatur charakterisiert werden (Abbildung 62). Die Bestimmung der Rückstandssumme kann hier als Referenz für die Richtigkeit der Bestimmung der verdampften Menge dienen.

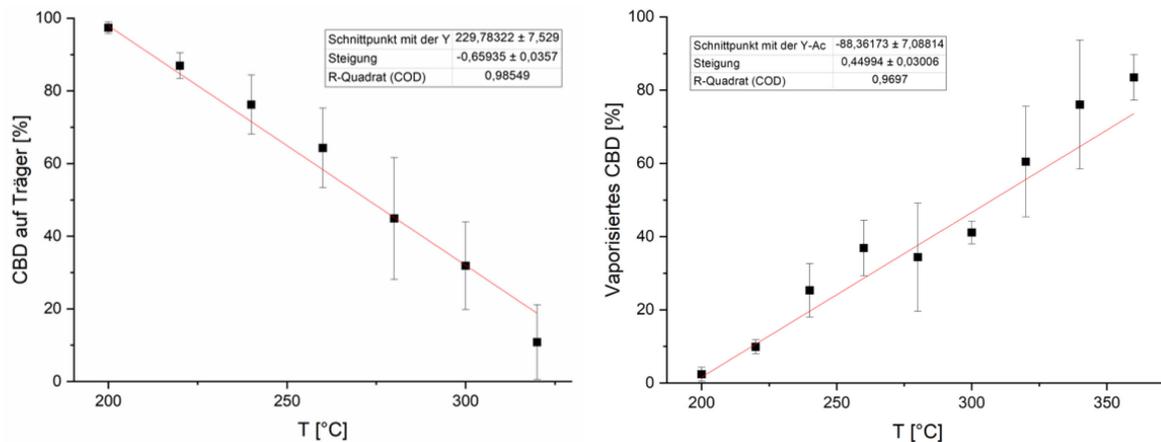


Abbildung 62 - Lineare Korrelation von verbleibendem (links) und vaporisiertem CBD (rechts).

In beiden Fällen ergibt sich ein linearer Zusammenhang für einen bestimmten Temperaturbereich. Auch wenn die Einzelmesswerte Schwankungen unterliegen, wird der lineare Zusammenhang gut durch die Mittelwerte abgebildet. Eine Erhöhung der Probenmenge auf $n > 3$ könnte die Korrelation stärker herausstellen.

Der Versuch zeigte, dass bei der Verdampfung von CBD für die Temperatur gilt: so hoch wie nötig, so gering wie möglich. Dies bedeutet, dass eine Abwägung zwischen thermischer Zersetzung und schneller Vaporisierung unerlässlich ist.

Nachfolgende Versuche wurden mit einer Temperatur von 380 °C durchgeführt. Diese zeigte im Vergleich zu 360 °C und 400 °C, die im Mittelwert eine ähnliche Menge an vaporisierten CBD aufwies, eine signifikant geringere Streuung und wurde damit als Optimum für die CBD-Verdampfung detektiert.

3.2.1.4 Einfluss der Vaporisierungszeit

Als nächstes sollte nun die optimale Vaporisierungszeit identifiziert werden. Dabei sollte nicht das Inhalationszeitfenster definiert werden, wie es bei Vaporizern der Fall ist, bei welchen über mehrere Inhalationszüge die Arzneistoffdosis aufgenommen wird. Stattdessen sollte die Möglichkeit genutzt werden, die vaporisierte Dosis vorab in einem Gassammelrohr zu sammeln, um mit einem Atemzug einzuatmen. Dabei galt: der Zielarzneistoff sollte so lang wie nötig der Hitze ausgesetzt werden, um alles zu vaporisieren und gleichzeitig so kurz wie nötig, um keine Verbrennungsvorgänge zu initiieren. Für diesen Versuchsaufbau wurde bei 380 °C die CBD-Lösung aus 5.2.4.2 nach 5.2.2 für unterschiedliche Zeiten zwischen 30 und 120 s in 30 s - Intervallen verdampft. In Abbildung 63 sind die zugehörigen Ergebnisse veranschaulicht.

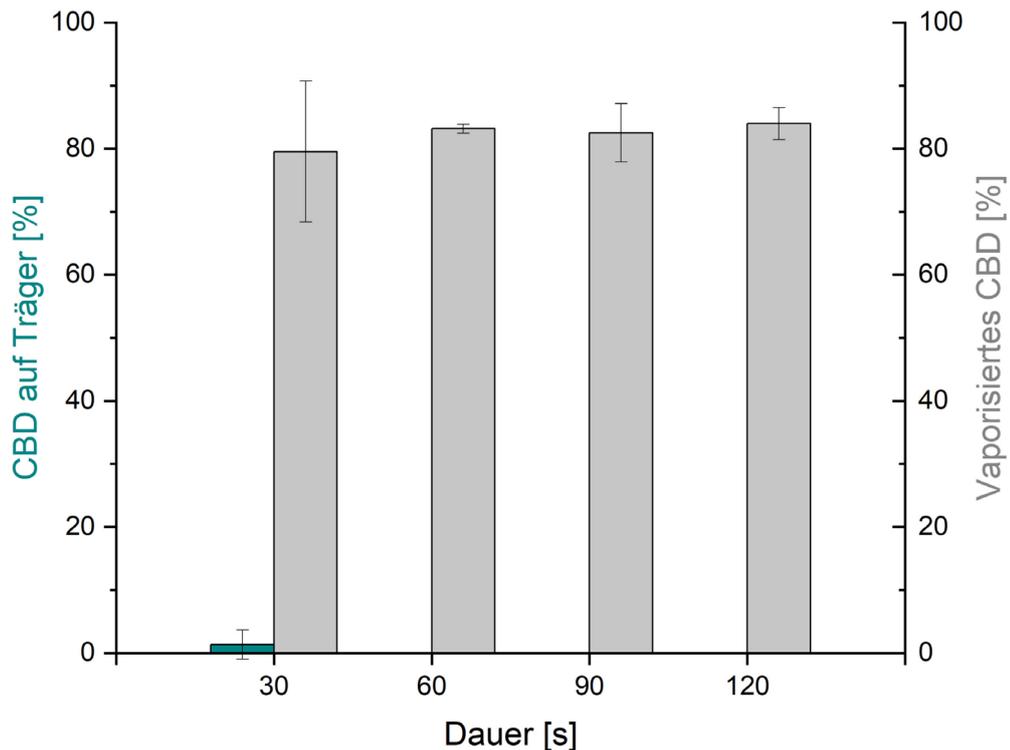


Abbildung 63 - Vaporisierte Menge an CBD [%] in Abhängigkeit von der Vaporisierungszeit (MW ± s, n = 3).

Deutlich zu erkennen ist, dass in dem betrachteten Bereich lediglich eine Zeit von 30 s noch eine ungenügend verdampfte Menge an CBD aufwies, welche sich auf dem Träger in einem Prozentsatz von $1,34 \pm 2,31$ % wiederfinden ließ. Der vaporisierte Anteil an CBD mit 79,53 % verzeichnete eine relative hohe Standardabweichung von 11,18 %, die einen Hinweis darauf lieferte, dass die Verdampfung inhomogen und noch nicht abgeschlossen war. Bei einer Erhöhung auf 60 s. konnte $83,16 \pm 0,71$ % CBD verdampft und auf dem Träger kein CBD mehr nachgewiesen werden. Eine weitere Erhöhung der Verdampfungszeit auf 90 bzw. 120 s führte nicht zu einer Erhöhung des vaporisierten Anteils an CBD. Stattdessen zeigten sich höhere Standardabweichungen, die den Rückschluss zu ließen, dass sich teilweise CBD zersetzen konnte.

Zusammenfassend konnte eine Vaporisierungszeit von 60 s zu einer für diesen Aufbau maximalen Verdampfung von CBD führen. Höhere Verweilzeiten würden eher zu einer Zersetzung führen, während geringere eine Vermutung der unvollständigen Vaporisierung zu ließen. Nachfolgende Versuche wurden daher bei 380 °C und 60 s durchgeführt.

3.2.1.5 Einfluss der Trägerdicke

Um den Einfluss der Trägerdicke der Aluminiumplatten zu untersuchen, wurden Platten unterschiedlicher Trägerdicken in einem Bereich von 0,3 – 4 mm mit CBD-Lösung nach 5.2.4.2 beschichtet und nach 5.2.2 verdampft. In Abbildung 64 sind die Ergebnisse dargestellt. Die vaporisierte Menge an CBD zeigt einen proportionalen Zusammenhang mit der Dicke der Träger. Während bei einer Plattenhöhe von 0,5 mm $80,84 \pm 2,88$ % des aufgetragenen Cannabidiol verdampft werden konnte, erzielte eine Verdopplung der Dicke eine um ca. 14 % reduzierte vaporisierte CBD-Menge von $66,8 \pm 5,6$ %. Eine weitere Verdopplung erreichte nur noch $51,6 \pm 5,04$ % CBD bis hin zu nur noch $15,6 \pm 4,73$ % bei einer maximalen Trägerdicke von 4 mm. Die lineare Anpassung ergab einen proportionalen Zusammenhang zwischen Trägerdicke und CBD-Gehalt ($R^2 = 0,9945$). Grundsätzlich lässt sich damit herleiten, dass ein dickerer Träger durch Hinderung der Wärmeleitung zu einer reduzierten Vaporisierung von CBD im gegebenen Aufbau führt. Aus der Gleichung lässt sich extrapolieren, dass eine gegen null gehende Trägerdicke maximal zu einer Vaporisierung von 88,6 % führt. Um dies zu bestätigen, müsste die CBD-Lösung ohne Träger direkt auf die Heizplatte aufgetragen werden, was aus Gründen des Schutzes der Heizplatte hier nicht weiterverfolgt wurde.

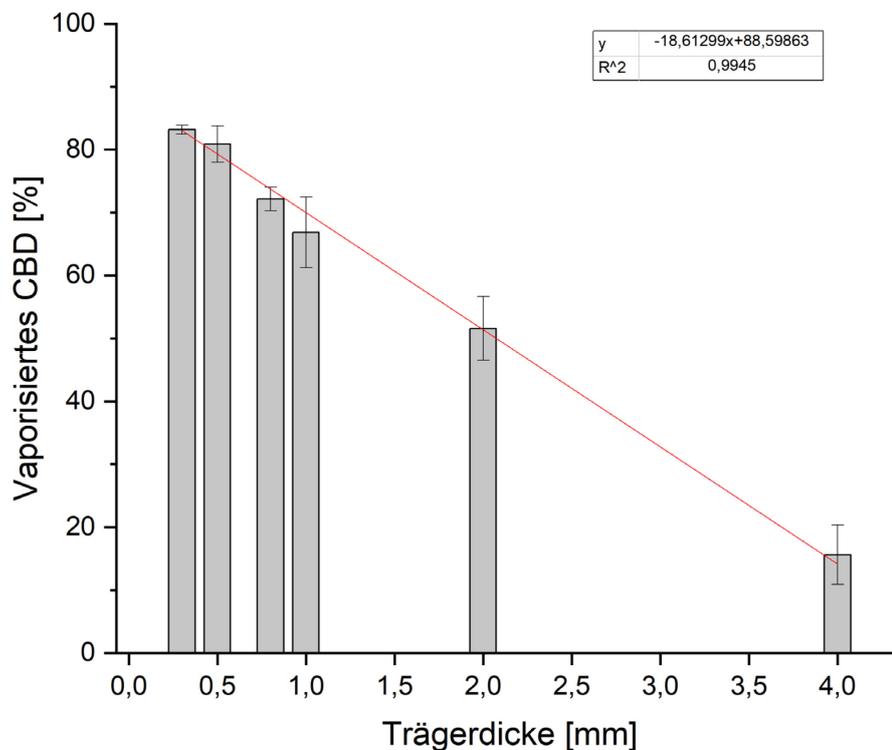


Abbildung 64 - Vaporisierte Menge an CBD [%] in Abhängigkeit von der Trägerdicke (MW \pm s, n = 3).

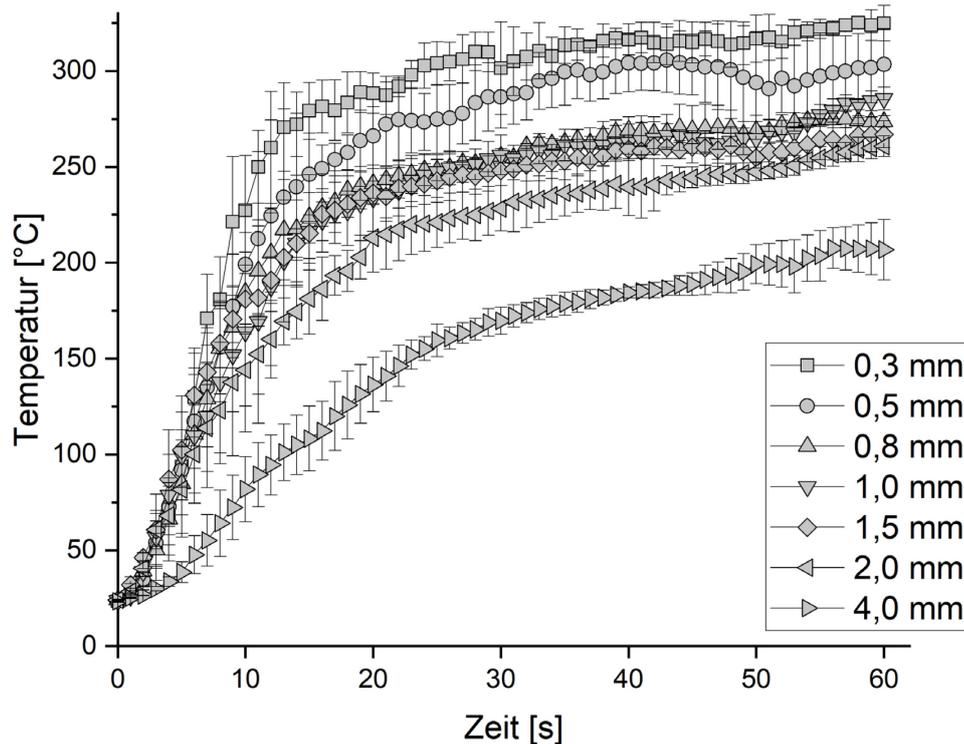


Abbildung 65 - Temperaturprofile von Aluminiumplatten unterschiedlicher Trägerdicke (MW \pm s, n = 3)

Mit $83,16 \pm 0,71$ % zeigt die 0,3 mm dicke Platte damit das Optimum von vaporisierter CBD-Menge und Handhabbarkeit. Der Vergleich der Temperaturprofile (siehe Abbildung 65) bestätigt die oben getroffene Annahme, dass, je dünner die Trägerplatte, desto schneller und effektiver die Wärmeübertragung und damit die Vaporisation. Innerhalb von 60 s konnte im Vergleich von 0,3 mm und 4,0 mm dicken Platten nicht nur die Endtemperatur nicht erreicht werden, sondern auch der steile Temperaturanstieg nicht gewährleistet werden. Dieser ist notwendig, um über 60 s genügend CBD zu vaporisieren. Im Hinblick auf eine potenzielle Arzneiform sollte ein Träger möglichst dünn sein und gleichzeitig dick genug, einem Verbiegen durch Benutzung standzuhalten. Nachfolgende Versuche wurden mit einer Trägerdicke von 0,3 mm durchgeführt.

3.2.1.6 Einfluss der aufgebracht Dosis

Während bei den vorangegangenen Untersuchungen die gleichen Lösungen zur Beschichtung genutzt wurden, sollte nun die Zusammensetzung dieser variieren, um den Einfluss der aufgebracht Dosis bei gleichem Volumen (100 μ L) zu untersuchen. Dabei wurden entweder 10, 30 oder 50 mg jeweils auf die gleiche Fläche aufgebracht. Lediglich die Partikelanordnung nach Auskristallisieren aus der DCM-Lösung sollte die Wärmeleitung und somit das Vaporisierungsverhalten beeinflussen.

Abbildung 66 veranschaulicht die Ergebnisse. Eine Beschichtung mit 10 mg erzeugte eine Verdampfung von $75,03 \pm 1,72$ % an aufgetragenem CBD. Eine Verdreifachung der Dosis führte hingegen zu einer signifikanten Erhöhung auf $86,45 \pm 3,88$ %, während eine Verfünffachung der Dosis zu keiner weiteren Erhöhung des vaporisierten CBDs führte. Zusätzlich ließ sich beobachten, dass je höher die Dosis bei gleichbleibendem Volumen war, desto höher war die Schwankung und desto inhomogener war somit die Verdampfung. Erklären lassen sich die Beobachtungen wie folgt: eine geringere Dosis (10 mg) führt zu einer theoretisch dünnen Schicht nach Auskristallisieren. Eine adäquate Menge an CBD kann verdampft werden. Eine Erhöhung der Dosis führte unerwarteterweise zu einer erhöhten Menge an vaporisiertem CBD. Dies ließe sich damit erklären, dass durch die Auskristallisierungsvorgänge die CBD-Moleküle in mehreren Schichten übereinander gelagert vorliegen. So könnte durch schonendere Wärmeübertragung mehr CBD verdampft werden, ohne dass es zu starker Hitze ausgesetzt werden könnte. Erhöht man weiter die Dosis, wird erneut das Plateau bei ca. 85 % ($86,77 \pm 6,72$ %) erreicht. Zu geringe Dosierungen resultieren in einem relativ gesehen stärkeren Abbau von CBD aufgrund größerer direkter Kontaktfläche der Arzneistoffmoleküle. Für die nachfolgenden Untersuchungen wurde eine Dosis von 40 mg gewählt. Diese lag zwischen den zwei untersuchten Werten von 30 mg und 50 mg, die in den Messungen die Grenzwerte des Plateaus bilden und daher stärker schwanken könnten. Zudem ist eine Dosis von 40 mg eine therapeutisch genutzte (orale) Dosis bei Kindern.

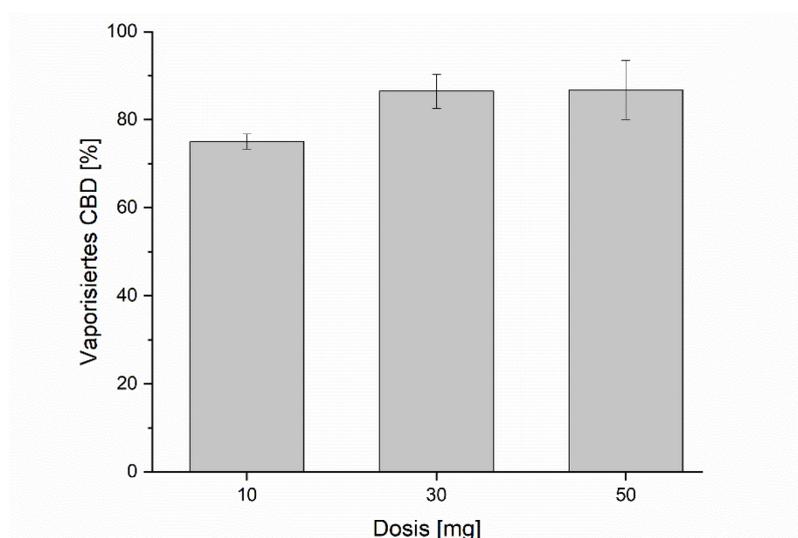


Abbildung 66 - Vaporisierte Menge an CBD [%] in Abhängigkeit von der aufgetragenen Dosis (MW \pm s, n = 3).

3.2.1.7 Einfluss der Schichtdicke

In Kapitel 3.2.1.6 wurde auf die Thematik der Schichtdicke eingegangen. Es konnte festgestellt werden, dass eine größer werdende Schichtdicke, erzeugt durch eine Auskristallisation auf definiertem Raum, die Verdampfung beeinflusst. Es wurde die Idee verfolgt, durch schrittweises Auftragen eine Schichtung zu erzeugen, um kontrolliert eine erhöhte Gesamtdicke zu erzielen.

Dafür wurde eine 40 mg/ 200 μ L - konzentrierte CBD-Lösung einmal aufgeteilt auf 2 x 100 μ L (2) und einmal direkt als 200 μ L (1) auf die Aluminiumplatte aufgebracht und verdampft. Wie in Abbildung 67 ersichtlich, führte die einfache Beschichtung zu $89,76 \pm 4,54$ % CBD, während die aufgeteilte Beschichtung (2x) zu $83,06 \pm 3,64$ % CBD führte. Die Werte unterschieden sich nicht signifikant. Dabei ist zu beachten, dass durch Auftragen einer zweiten Schicht die erste Schicht wieder angelöst werden konnte und damit die allgemeine Verteilung der CBD-Moleküle nicht mehr sicher durch zwei Ebenen gewährleistet war. Der Versuch zeigt jedoch, dass die Plattenbeladung durch wiederholtes Auftragen erhöht werden kann, ohne die Verdampfung zu beeinflussen (vergleiche auch 30 mg vs. 50 mg in Kapitel 3.2.1.6).

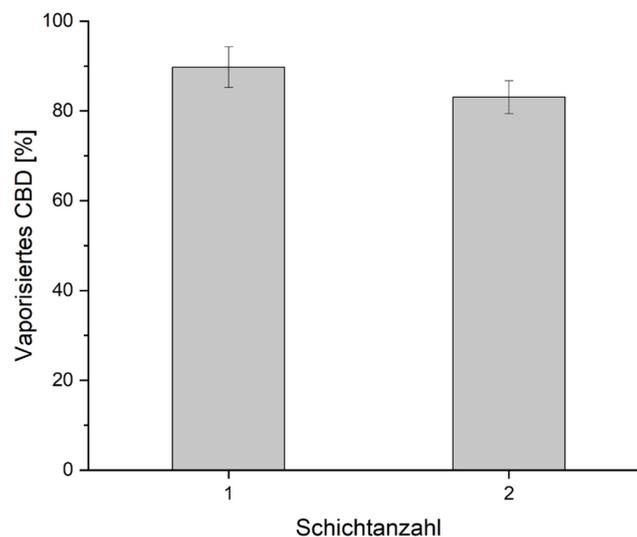


Abbildung 67 - Vaporisierte Menge an CBD [%] in Abhängigkeit von der Anzahl der Wirkstoffschichten (MW \pm s, n = 3).

3.2.1.8 Einfluss des Imprägnier Volumens

Um eine weitere Möglichkeit der Anordnung von Wirkstoffmolekülen nach Auskristallisation zu untersuchen, wurden gleiche Dosen über unterschiedlich hohe Beschichtungsvolumina (100, 200 und 400 μL) aufgebracht. Um die Dosis konstant zu halten, war eine Anpassung von 40 mg auf 20 mg aufgrund der Löslichkeit von CBD in DCM notwendig. Die Ergebnisse sind in Abbildung 68 dargestellt. Das Aufbringen von 20 mg in einem Volumen von 100 μL und 200 μL führte zu einer vaporisierten Menge an CBD von $84,03 \pm 2,06 \%$ bei 100 μL und $85,6 \pm 1,16 \%$ bei 200 μL . Die beiden Werte unterschieden sich nicht signifikant. Zudem war ein Volumen von 400 μL deutlich schwieriger zu handhaben. Dies resultierte in einem unsystematischen Arzneistoffverlust vor der Verdampfung. Um eine höhere Beladung zu erzielen, müsste die Idee aus Kapitel 3.2.1.7 mit einer mehrfachen Beladung verfolgt werden.

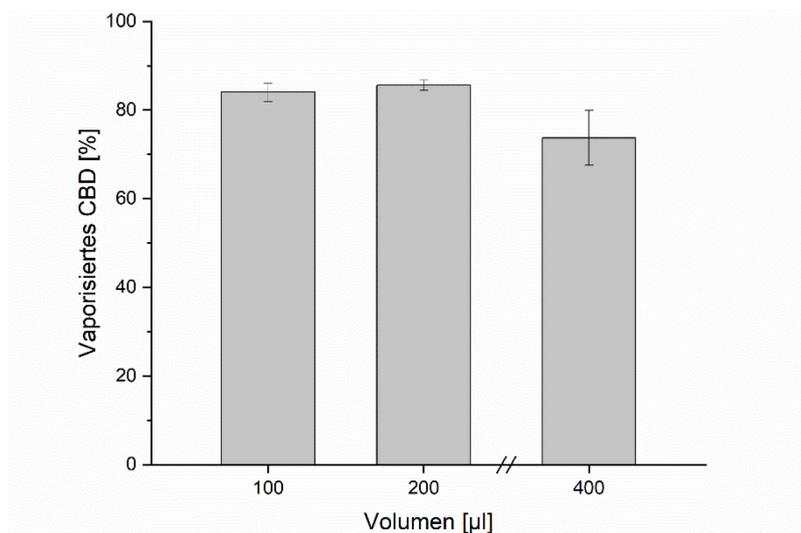


Abbildung 68 - Vaporisierte Menge an CBD [%] in Abhängigkeit vom aufgetragenen Volumen ($\text{MW} \pm s$, $n = 3$).

3.2.1.9 Vaporisation aus Pulver oder Lösung

Vorangegangene Versuche haben gezeigt, dass nicht nur die Trägerdicke, sondern auch die Dicke der Arzneistoffschicht einen Einfluss auf die Verdampfung haben können. Da aufgrund der Handhabbarkeit und der Gewährleistung einer dosisgenauen Verabreichung eine vordosierte Arzneiform angestrebt wurde, wurde in den vorangegangenen Versuchen der Arzneistoff mithilfe entsprechender Lösemittel auf den Trägerplatten immobilisiert. Dies wurde durch Lösen und anschließender Kristallisation des CBD ermöglicht.

Dabei wurde die Partikelmorphologie verändert, wie Abbildung 57 aus Kapitel 3.2.1.2.2 veranschaulichte, und eine homogene Schicht aus kleinen, spitzen Kristallen gebildet. Um zu überprüfen, ob dies einen Vor- oder Nachteil gegenüber den ursprünglichen Pulverpartikeln darstellt, wurde der Versuchsaufbau aus 3.2.1.6 erweitert. Dafür wurde in den gleichen Dosen statt aus auskristallisierter Lösung aus Pulver verdampft. Die Ergebnisse der beiden Versuche sind in Abbildung 69 zusammengefasst. Bei einer Dosis von 10 mg konnte $78,39 \pm 0,78$ % CBD verdampft werden, was der Menge an vaporisiertem CBD entspricht, die aus der auskristallisierten Lösung vaporisiert werden konnte. Bei der Verdreifachung der Dosis konnte, im Gegensatz zu der Lösung, keine Erhöhung der vaporisierten Menge erzielt werden; diese betrug $76,92 \pm 3,32$ %. Ebenso verhielt es sich bei der Verfünffachung der Dosis, bei der die vaporisierte CBD-Menge im Mittel $73,86 \pm 2,80$ % betrug. Unerwarteterweise zeigt die Vaporisierung aus Pulvern kein dosisabhängiges Verhalten. Eine höhere Dosis hat bei limitierter Fläche die Folge, dass die Arzneistoffschicht höher wird. Angesichts dessen, dass CBD allerdings einen Schmelzpunkt < 100 °C aufweist, der bei Kontakt der metallenen Träger schnell erreicht ist, konnte das aufgetragene Pulver schmelzen, die gegebene Fläche benetzen und anschließend vaporisieren. Im direkten Vergleich von Pulver und auskristallisierter Lösung wird deutlich, dass bei Verdampfung aus Pulvern weniger Arzneistoff vaporisiert werden konnte. Die Menge war bei einer Dosis von 30 mg mit $86,45 \pm 3,88$ % bei der Lösung signifikant höher, ebenso bei einer Dosis von 50 mg mit $86,77 \pm 6,72$ %. Parallel dazu ließ sich kein verbleibendes CBD auf der Platte quantifizieren.

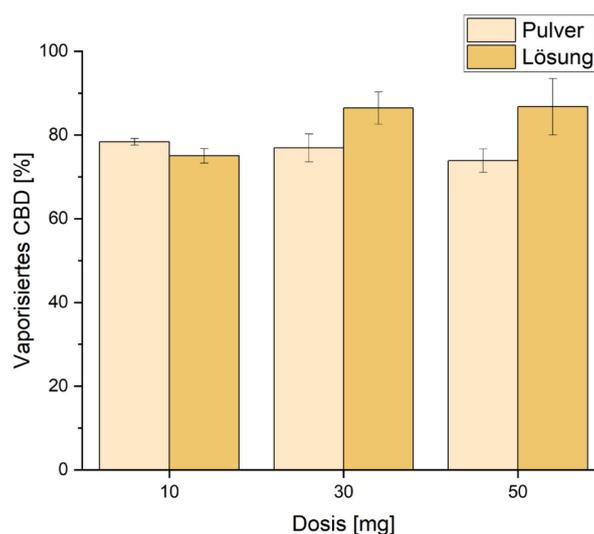


Abbildung 69 - Vaporisierte Menge an CBD [%] in Abhängigkeit von der Konstitution und Dosis (MW \pm s, n = 3).

Dies ließe sich, wie anfangs erwähnt, zum einen durch die unterschiedliche Schichtdicke erklären und zum anderen dadurch, dass bei der Verdampfung aus dem Pulver zunächst eine längere Zeit benötigt wird, (eventuell größere) Partikelagglomerate zu schmelzen. Diese Zeit birgt gleichzeitig die Gefahr, dass Wirkstoffmoleküle einer längeren Zeit an der Hitze ausgesetzt sind und sich dementsprechend zersetzen könnten. Wie in Kapitel 3.2.1.2.2 gezeigt, führte der Einfluss von Wärme auf CBD zu einem Abbau von diesem auf metallischen Trägern.

Der Versuch hat gezeigt, dass kleine Kristalle (auskristallisiert aus Lösung) mit größerer absoluter Kontaktfläche zur Heizplatte vorteilhaft sind. Damit ist ein ungehinderter Wärmetransport gewährleistet, ohne eine thermische/oxidative Zersetzung des Wirkstoffs herbeizuführen.

3.2.1.10 Einfluss der Plattenposition

Basierend auf der entwickelten Konstruktion, wurde zur Vaporisierung die Trägerplatte mit immobilisiertem Arzneistoff mittig auf der Heizplatte platziert. Um zu untersuchen, wie sich eine Abweichung auf die vaporisierte CBD-Menge auswirken würde, wurden ebenso Vaporisierungen vom oberen Rand und von der linken oberen Ecke ausgeführt (siehe Abbildung 70). Die Aufnahme von Temperaturprofilen (Abbildung 71) hatte gezeigt, dass die Wärmeentwicklung und -verteilung auf der Heizplatte (10 x 10 cm) inhomogen ist.

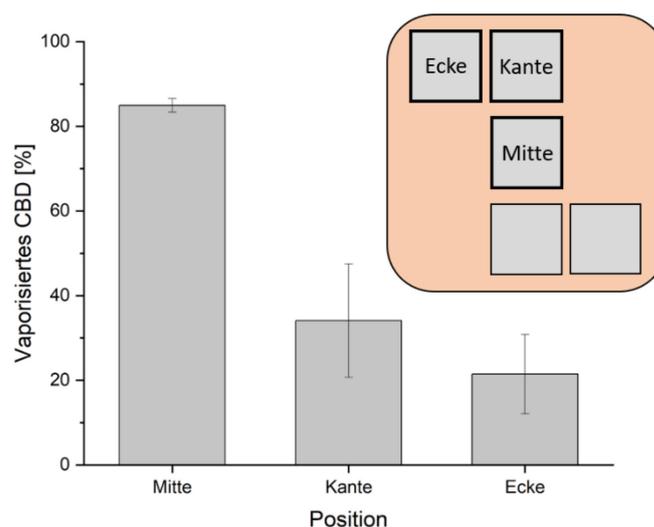


Abbildung 70 - Vaporisierte Menge an CBD [%] in Abhängigkeit von der Trägerposition auf der Heizplatte (MW \pm s, n = 3).

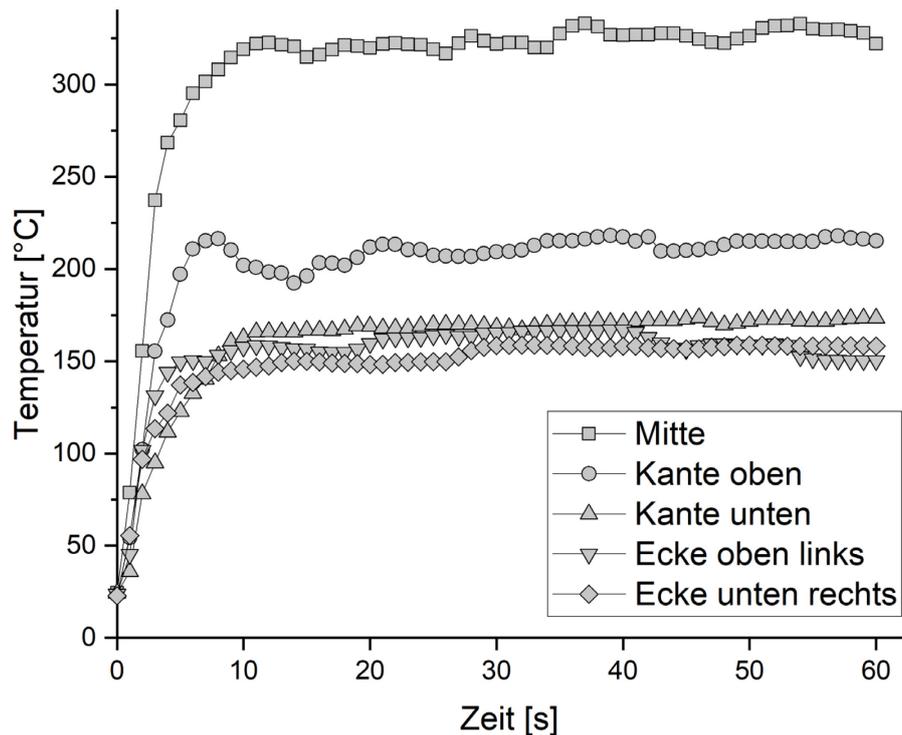


Abbildung 71 - Temperaturprofile unterschiedlicher Heizplattenpositionen (n = 1).

Während lediglich in der Mitte die eingestellte Temperatur (325 °C) innerhalb von 10 s erreicht wurde, erzielten alle anderen Position maximal 210 °C (Kante oben) und damit mehr als 100 °C weniger. Die Eckpositionen (oben links und unten rechts) und ebenso die untere Kante lagen max. bei 160 °C. Die Vaporisationsergebnisse bestätigen die Inhomogenität: waren die Al-Platten in der Mitte der Heizplatte positioniert, konnten $84,97 \pm 1,62$ % der aufgetragenen CBD - Menge vaporisiert werden. Lag die Platte an der oberen Kante, so reduzierte sich die Menge auf $34,11 \pm 13,41$ % und bei der Ecke oben links auf $21,45 \pm 9,35$ %. Im Hinblick auf das Verdampfungskonzept muss daher gewährleistet werden, dass der Träger direkt über dem Heizelement positioniert wird.

3.2.1.11 Einfluss der Trägerdimensionen

Zuletzt wurde der Einfluss der Trägerdimensionen untersucht. In Kapitel 3.2.1.5 konnte herausgestellt werden, dass der Parameter „Dicke“ einen signifikanten Einfluss auf die Wärmeverteilung und damit auf die Vaporisation hat. Des Weiteren sollte nun diese Machbarkeitsstudie abgeschlossen werden, in dem nun die Fläche, welche die eigentliche Wärme überträgt, variiert wurde und untersucht, ob diese den Vaporisierungserfolg beeinflusst. Platten mit einer Dimension von 20 x 40 mm und 40 x 40 mm wurden nach Kapitel 5.2.4.2 beschichtet und anlehnd an 5.2.2 vaporisiert.

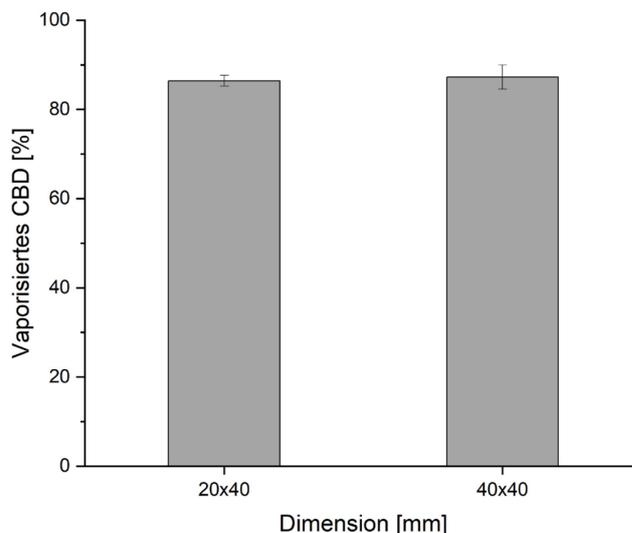


Abbildung 72 - Vaporisierte Menge an CBD [%] in Abhängigkeit von der Trägerdimension (MW ± s, n = 3).

Wie in Abbildung 72 ersichtlich, ließ sich bei Halbierung der Fläche auf 20 x 40 mm kein signifikanter Unterschied herausstellen. Bei einer Dimension von 40 x 40 mm wurde $87,27 \pm 2,7$ % verdampft, bei 20 x 40 mm $86,42 \pm 1,21$ %. Damit lässt sich schlussfolgern, dass die Trägerfläche keinen Einfluss auf die Verdampfung besitzt. Grundsätzlich lässt sich sagen, dass der Träger so klein wie möglich und so groß wie nötig gestaltet werden sollte, damit eine adäquate Dosis auf diesem immobilisiert werden kann.

3.2.1.12 Gleichförmigkeit der vaporisierten Dosis

Zur Überprüfung, wie dosisgenau und robust der Vaporisierungsprozess mit festgelegtem Aufbau abläuft, wurde die Gleichförmigkeit der vaporisierten Dosis getestet. Dafür wurden CBD-Lösungen nach Methode 5.2.4.2 auf Al-Platten beschichtet, nach Methode 5.2.2 vaporisiert (n = 10) und die Menge nach 5.2.5.1.2 quantitativ analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Durchschnittlich konnte $72,33 \pm 1,44$ % verdampft werden, dabei lag die RSD knapp unter 2 %. Es konnte gezeigt werden, dass mithilfe des gegebenen Aufbaus und der ermittelten optimalen Verdampfungsparameter CBD dosisgenau und reproduzierbar verdampft werden kann. Die Bestimmung eines AV-Wert bot sich hier nicht, da die aufgebrachte Dosis stark von der vaporisierten Dosis abwich. Die Messungen zeigen eine verminderte vaporisierte Gesamtmenge im Vergleich zu vorherigen Studien. Aufgrund des zeitlichen Versatzes der Studie wurde die Reinheit der CBD-Substanz mittels Massenspektrometrie und $^1\text{H-NMR}$ bestimmt (siehe 5.2.5.7 bis 5.2.5.9). Auch wenn das NMR-Spektrum keine Verunreinigungen erkennen ließ, wurde die Reinheit mit nur noch 91,79 % ermittelt. Hier drin könnte die Begründung für diesen Unterschied liegen (Herstellerangabe: 99,9 %).

Tabelle 13 - Gleichförmigkeit der vaporisierten Dosis.

n	Vaporisierte CBD-Menge bezogen auf Referenz [%]	MW [%]	SD [%]	RSD [%]
1	72,42	72,33	1,44	1,99
2	75,56			
3	70,52			
4	73,09			
5	72,65			
6	73,16			
7	71,01			
8	71,42			
9	71,38			
10	72,09			

3.2.2 Zusammenfassung

Die vorangegangenen Versuchsteile haben gezeigt, dass unterschiedliche Einflussparameter einen variierend ausgeprägten Effekt auf den Vaporisierungserfolg von CBD haben können. Dabei zeigten vor allem die Trägereigenschaften und Umgebungsbedingungen einen signifikanten Effekt. Während (verpresste) anorganische Materialien zum einen keine Hitzebeständigkeit zeigten und zum anderen eine poröse (große) Oberfläche sich als hinderlich hinsichtlich einer vollständigen Vaporisation erwies (siehe 3.2.1.1), führten Metalle aufgrund ihrer hohen Wärmeleitfähigkeit zu einer adäquaten Vaporisierung von bis zu 84 % (bei 0,3 mm Trägerdicke) des aufgetragenen CBD (3.2.1.2). Dieses Ergebnis konnte maßgeblich durch eine Variation der Trägerdicke beeinflusst werden, wie Kapitel 3.2.1.5 bewies. Bei einer Dicke von 4 mm wurden lediglich $15,60 \pm 4,73$ % des Arzneistoffs vaporisiert.

Vaporisierungstemperatur und -zeit zeigten ebenfalls einen drastischen Effekt auf den Erfolg (3.2.1.3 und 3.2.1.4). In einem definierten Temperaturbereich ließ sich ein linearer Zusammenhang zwischen Temperatur und vaporisierter CBD-Menge feststellen, der sein Maximum bei 380 °C erreichte. Eine Zeit von 60 s zeigte sich als Wert, bei welchem vollständig verdampft werden konnte, ohne dass das Cannabidiol nachweislich (unnötig) abgebaut wurde. Die Vaporisation des Arzneistoffs steht damit immer in Konkurrenz mit der Stabilität von diesem. Bei beiden Parametern ist es gelungen, ein Optimum zu definieren.

Der Vaporisierungsvorgang bei gegebener Temperatur und Zeit zeigte sich hinsichtlich der Variation der Formulierung als robust. Die aufgetragene Schichtdicke beeinflusste minimal die Vaporisierung, ebenso die eigentliche Konzentration der aufgetragenen Lösung (3.2.1.7, 3.2.1.6 und 3.2.1.8).

3.3 Depositionsuntersuchung von vaporisiertem CBD

Das Fertigarzneimittel Epidiolex® ist seit 2019 in Deutschland unter anderem für zwei seltene Formen der infantilen Epilepsie, dem Dravet- und dem Lennox-Gastaut-Syndrom, zugelassen (siehe Kapitel 1.3.2).²⁸⁰ Als Folge wurde auch eine neue Rezeptur im NRF (22.10) eingeführt, die, wie Epidiolex®, der oralen Applikation dient.²⁵⁰ Eine orale Gabe von Cannabinoiden ist mit einem stark ausgeprägtem First-Pass-Effekt verbunden. Um diesen zu umgehen, kann eine inhalative Gabe von Nutzen sein. Bis zum heutigen Stand gibt es jedoch kein therapeutisch genutztes inhalatives CBD, auch wenn viele Arbeitsgruppen an diesem Thema forschen. So entwickelte Gutowski eine Formulierung, die mithilfe eines DPIs potenziell inhaliert werden könnte.²⁸¹

Im Folgenden sollen die gewonnenen Erkenntnisse aus Kapitel 3.1 und 3.2 genutzt werden, um das Depositionsverhalten von inhalativ verabreichtem CBD als Sublimationsinhaler an pädiatrischen Rachenmodellen zu untersuchen. Dafür wurden die ursprünglichen Rachenmodelle (SIP, MA, MP, PP) und ebenso die vier Rachenmodelle aus den Worst-case-Studien (3.1.1.5.7 und 3.1.2.2.2) genutzt. Zudem wurden die optimierten Verdampfungsparameter verwendet, um die maximale mögliche Menge an CBD zu vaporisieren.

3.3.1 Enthaltene Dosis

Um den Inhalationserfolg von DPIs und pMDIs zu bewerten, musste anfangs ein Bezugswert festgelegt werden. Statt der nach Arzneibuch geforderten „abgegebenen Dosis“, wurde die „enthaltene Dosis“ gewählt. Um dieses Vorgehen auf die Verdampfungsinhalation zu übertragen, wurde als Bezugswert die aufgetragene Menge an CBD gewählt. Statt einmalig einen mittleren Wert ausfindig zu machen, wie es durch mehrfache Wiederholung in Kapitel 3.1.1.1 und 3.1.2.1 erfolgte, wurden für jede Dreifachverdampfung drei weitere Platten beschichtet und diese ohne nachfolgende Verdampfung auf ihren Gehalt analog 5.2.1.1.3 analysiert. Daraus wurde ein Mittelwert gebildet und dieser als individueller Bezugswert für jede Verdampfung festgelegt. Dies hatte den Vorteil, dass die Stabilität auf den Trägerplatten als Einflussfaktor auf die Bewertung der Verdampfung ausgeschlossen wurde.

3.3.2 Anatomische Parameter

3.3.2.1 Einfluss der Einlassgeometrie

Anlehnend an die Versuche mit DPIs und pMDIs aus den Kapiteln 3.1.1.5.1 und 3.1.2.2.1 wurde die Cannabinoid-Verdampfung nun aerodynamisch mit den pädiatrischen und adulten Rachenmodellen beurteilt. Die Methode ist in Kapitel 5.2.1.2.3 beschrieben, die Platten wurden analog nach 5.2.4.2 beschichtet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 73 dargestellt. Im Gegensatz zu den Bewertungen des DPIs und des pMDIs wurde in diese Auswertung die „nicht inhalierbare Fraktion“ (NIF) inkludiert. Diese betrachtet den Teil an vaporisiertem CBD, welcher in dem vorangeschalteten Glaszylinder verbleibt und nicht ins Rachenmodell oder in den NGI gelangt um dort abgeschieden zu werden. Wie in Abbildung 73 ersichtlich, war die NIF bei allen Modellen hoch und lag beim SIP bei $47,28 \pm 1,07 \%$, beim MA vergleichbar bei $48,03 \pm 2,44 \%$. Das PP-Modell lag mit $58,64 \pm 2,14 \%$ signifikant über dem SIP und dem MA. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die pädiatrischen Rachenmodelle kleinere Dimensionen aufweisen und dementsprechend den nötigen Volumenstrom durch höhere Geschwindigkeiten kompensieren müssen.

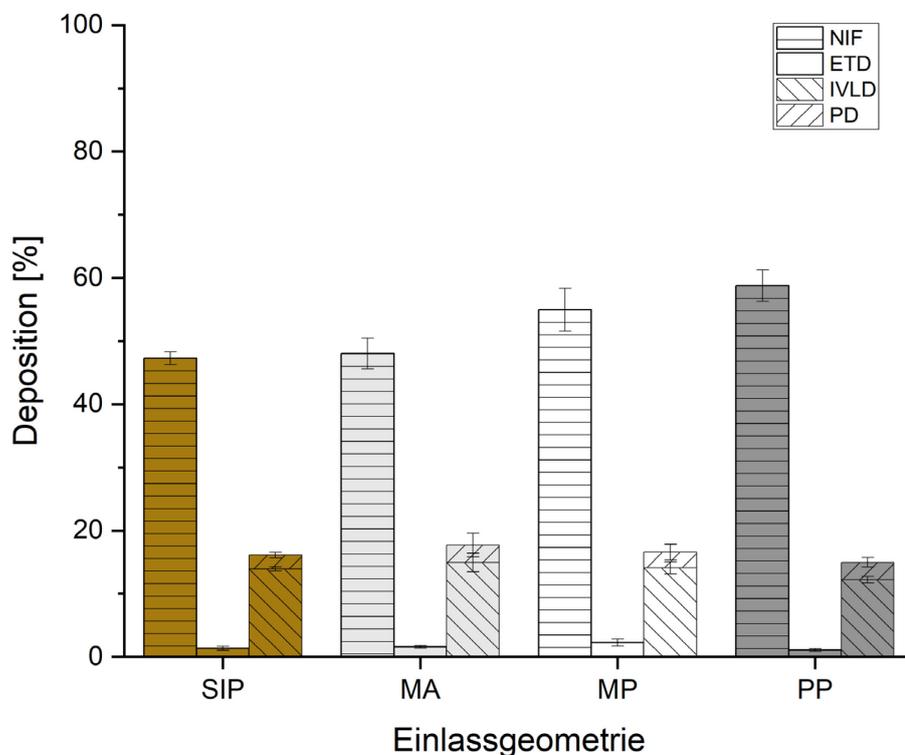


Abbildung 73 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit von der Einlassgeometrie bei Vaporisierung (MW ± s; n = 3), (SIP: standardisierter Probeneinlass, MA: adultes Metallmodell, MP: pädiatrisches Metallmodell, PP: gedrucktes pädiatrisches Modell).

Da die Inhalation jedoch nicht aus einem freien System erfolgt, sondern aus einem Glaszylinder, welcher auf der Heizplatte abschließt, steigt der Strömungswiderstand mit steigender Inhalationsgeschwindigkeit. Wird dieser zu groß, wird der Volumenstrom durch andere Stellen bedient, da der NGI und die Verbindungen zum Rachenmodell/ zum Glaszylinder nicht hermetisch abschließen. Im Falle vom verwendeten pMDI und DPI ist dafür das Device mit seitlichen Luftschlitzen versehen, um die freie Inhalation zu gewährleisten. Die ETD war bei der Inhalation von CBD weitaus niedriger als bei der Inhalation aus DPIs und pMDIs; dort lag sie zwischen 50 und 70 %, im Falle der CBD-Verdampfung unter 3 %. Der SIP wies eine ETD von $1,35 \pm 0,33$ % auf, das MP-Modell eine von $2,27 \pm 0,56$ %. Anders verhielt es sich bei dem inhalierten Anteil, der in den NGI gelangte: der SIP wies eine PD von $16,11 \pm 0,42$ % auf (IVLD $13,93 \pm 0,33$ %), ähnlich der der pädiatrischen Modelle ($16,56 \pm 1,23$ %) und dem adulten Modell mit $17,7 \pm 1,87$ % (IVLD $14,95 \pm 1,48$ %). Vergleicht man diese Werte mit denen des Pulverinhalators und des Dosieraerosols, so steht die CBD-Inhalation in der „Mitte“ der beiden anderen Arzneiformen. Im Falle des pMDI konnte eine PD von $31,46 \pm 1,76$ % erzielt werden (IVLD $30,09 \pm 1,57$ %).

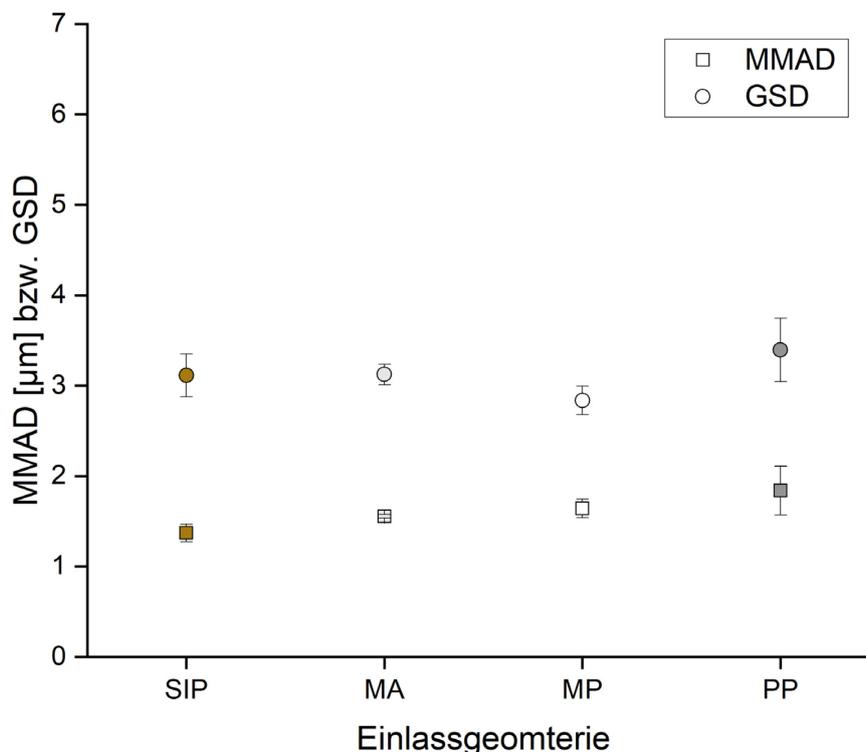


Abbildung 74 - MMAD [µm] bzw. GSD in Abhängigkeit der Einlassgeometrie bei Vaporisierung (MW \pm s; n = 3).

Dies muss jedoch kritisch betrachtet werden, da es sich mit Salbutamolsulfat um einen potenten Wirkstoff handelt, der in geringer Dosis verabreicht werden konnte. Demzufolge benötigt man für die Applikation eine geringe Menge an Vehikel; die Dosis kann mit einem Atemzug inhaliert werden. Zudem wird der Sprühstoß direkt nach Betätigung des Auslösers inhaliert. Damit kommt es zu keinem starken Volumenzuwachs der „Arzneistoffwolke“. Die CBD-Verdampfung, die zum einen die Applikation einer großen Menge Arzneistoff beinhaltet und gleichzeitig durch den Vaporisierungsprozess ein großes Volumen erzeugt, ist dementsprechend nicht problemlos zu inhalieren. Trotz dieser Hindernisse gelangte $14,11 \pm 0,96$ % CBD als IVLD in den NGI. Bei der Inhalation aus dem Pulverinhalator betrug dieser Wert lediglich $7,49 \pm 0,65$ % und lag damit signifikant unter dem des Vaporisierungsprozesses. Wie in Abbildung 74 ersichtlich, lag der MMAD (D_{50}) zwischen 1 und 2 μm und die GSD zwischen 3 und 4. Zwischen den einzelnen Rachenmodellen gab es keine signifikanten Unterschiede. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen des DPI und pMDI, so waren die Partikel bzw. Tröpfchen im Mittel kleiner, wiesen aber eine größere Streuung auf. Die GSD beim pMDI und DPI lagen bei ≈ 2 und damit näher an 1 (= monodispers).

3.3.2.2 Multiple Einengungen/ Worst-case-Szenario

Gerade im Hinblick auf eine Behandlung bei Epilepsiepatienten, bei denen in variierender Form Verengungen im Anfall auftreten können, sollte untersucht werden, ob die Inhalation aus der Vaporisation einen Vorteil gegenüber jener aus dem DPI und dem pMDI darstellt. Anlehnend an die Versuche aus 3.1.1.5.7 und 3.1.2.2.2 wurde CBD (wie im vorangegangenen Kapitel) vaporisiert und über die Rachenmodelle mit multiplen Einengungen inhaliert (siehe Tabelle 10 und Abbildung 44). Die Ergebnisse sind in Abbildung 75 zusammengefasst. Das Modell, bei welchem Zunge und Pharynx eingeengt ist (S2), zeigte ein übereinstimmendes Verhalten zum PP. Hier war die NIF $58,33 \pm 1,63$ % der aufgetragenen CBD-Dosis, die ETD $1,27 \pm 0,04$ %. Des Weiteren konnte eine PD von $16,05 \pm 0,62$ % und eine IVLD von $13,35 \pm 0,57$ % erzielt werden. Damit zeigte S2 keinen signifikanten Nachteil gegenüber dem Originalmodell. Wurde statt der Zunge die Trachea in Kombination mit dem Pharynx (S3) eingeengt, wurde die PD um ca. die Hälfte auf $7,91 \pm 0,24$ % reduziert, ebenso die IVLD auf $6,45 \pm 0,44$ %. Wie beim DPI hatte demnach eine Einengung der Trachea einen Einfluss auf die PD bzw. IVLD.

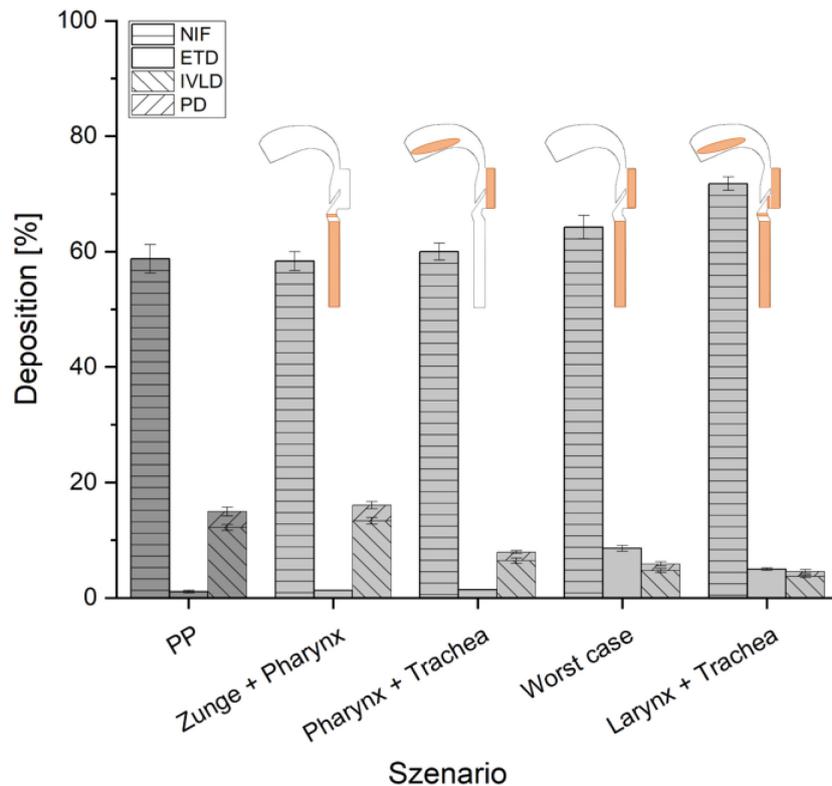


Abbildung 75 - Arzneistoffdeposition in Abhängigkeit multipler Einengungen bei Vaporisierung (MW \pm s; n = 3).

Das Worst-case-Modell (S4) und jenes mit einer Einengung des Larynx und der Trachea (S1) zeigen ebenfalls eine signifikante Reduktion der PD und IVLD sowohl bezogen auf PP als auch auf S2. Die PD lag hier bei $5,89 \pm 0,37$ % (S4) bzw. $4,59 \pm 0,34$ % (S1), die IVLD bei $4,72 \pm 0,35$ % (S4) und $3,71 \pm 0,22$ % (S1). Beide Modelle hatten dagegen einen signifikant höheren Anteil an NIF von durchschnittlich 75 %. Dabei lag die NIF des S4 bei $64,24 \pm 2,01$ % und bei S1 bei $71,76 \pm 1,15$ %. Wie in Kapitel 3.3.2.1 diskutiert, führen somit kleinere Dimensionen, wie sie in S4 vorkommen, zu höheren Geschwindigkeiten und höheren Strömungswiderständen im System. Statt dass mehr vaporisiertes CBD aus dem Glaszylinder ins Rachenmodell/ in den NGI eingesogen wurde, wurde der Volumenstrom durch andere Stellen bedient. Dies macht sich in den GSD-Werten bemerkbar. Während die MMAD-Werte der Rachenmodelle mit multiplen Einengungen nahezu konstant bleiben, steigen die D_{84} -Werte und damit die GSD im S4 und S1. Je größer die Partikel, desto geringer die PD und damit die IVLD.

Wie im vorangegangenen Kapitel erklärt, liegt dies nicht an der Partikel-/Tröpfchengenerierung selbst (der Vaporisierungsvorgang bleibt unverändert), sondern an dem Kondensationsvorgang, welcher durch den fehlenden Volumenstrom (durch den Glaszylinder) beeinflusst wird. Die „eingeatmeten“ CBD-Moleküle erreichen durch unzureichenden Inhalationszug (innerhalb von 4,75 s) nur den Bereich der vorderen NGI-Schalen und kondensieren dort. Die Folge: geringere PD/IVLD-Werte und höhere D_{84} -Werte (siehe Abbildung 76). Die Berechnung der theoretischen D_{50} - und D_{84} -Werte von vaporisiertem CBD muss jedoch kritisch betrachtet werden.

Im Vergleich zu pMDI und DPI ist das Abscheideverhalten (im NGI) bei vaporisiertem Arzneistoff stärker von der Inhalationszeit abhängig, da noch nicht kondensierte Moleküle „fälschlicherweise“ auch in vorderen Bereichen des NGIs durch Kondensation aufgrund fehlenden Zuges abgeschieden werden könnten. Würde der Zug ausreichend lang sein, könnten die Gasmoleküle aufgrund ihres aerodynamischen Durchmessers weitertransportiert und in den hinteren Bereichen abgeschieden werden. Bei pMDIs und DPIs steht die Partikelgrößenverteilung schon bei Abgabe aus dem Device fest. Die Partikel und Tröpfchen können dahingehend, basierend auf ihrem Gewicht, ihrer Größe und Dichte hinsichtlich ihres aerodynamischen Durchmessers aufgetrennt werden.

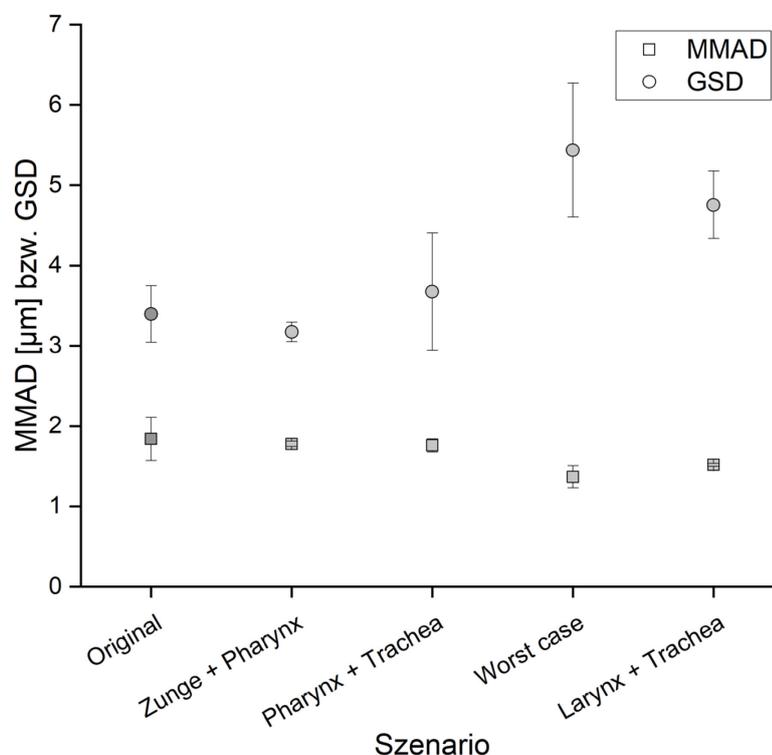


Abbildung 76 - MMAD [µm] bzw. GSD in Abhängigkeit multipler Einengungen bei Vaporisierung (MW ± s; n = 3).

Damit ist der MMAD und die GSD keine qualifizierende Größe für die Charakterisierung von vaporisiertem Arzneistoff als Arzneimittel, kann jedoch hinsichtlich einer definierten Inhalationszeit Aufschluss über den theoretischen Inhalationserfolg geben.

Zum Vergleich fanden Dinh et al. bei ihren Untersuchungen am Adasuve®-Fertigarzneimittel heraus, dass die Vaporisierung von Loxapin mithilfe des Staccato®-Systems bei 30 L/min zu einem durchschnittlichen MMAD von 1,9 - 2,4 µm führte, was vergleichbar mit den vorliegenden Werten ist.⁸⁴ Dies liegt unter 5 µm und damit in dem idealen Bereich, tiefe Lungenbereiche zu erreichen.²⁸²

Allerdings müssen die Ergebnisse kritisch betrachtet werden: die Ph. Eur. – Bedingungen von 50,53 L/min und 4,75 s Öffnungszeit zur Erreichung eines Volumenstroms von 4 L (adaptiert vom Pulverinhalator), sind gerade in diesem Aufbau nicht realitätsgetreu: weder können Kinder 4 L einatmen noch den Atemzustrom über 4,75 s aufrechterhalten. Dieser Aufbau diente lediglich der Überprüfung der Machbarkeit unter Arzneibuchbedingungen.

3.3.3 Zusammenfassung

In Anlehnung an die Versuche mit dem DPI und dem pMDI wurde nun auch das Aerosol des vaporisierten CBDs aerodynamisch beurteilt. Hinsichtlich der PD lagen die Werte bei dieser Art von Aerosolgenerierung mit knapp 16 % zwischen denen des pMDI (30 %) und des DPI (9 %). Die Dispergierung erfolgte nicht flussratenabhängig, was ein Vorteil gegenüber dem DPI darstellt. Der MMAD lag bei $< 2 \mu\text{m}$ (vergleichbar mit dem pMDI) und war nicht abhängig von dem verwendeten Modell. Die Dispergierung wird nicht von diesem beeinflusst.

Je stärker allerdings das Rachenmodell eingeengt war, desto mehr blieb als vaporisierte Arzneistoffmenge vor dem Rachenmodell zurück und kann somit in der Realität nicht inhaliert werden (NIF). Mit steigender NIF sank die PD von 16 % auf 6 %. Die gleichzeitige Einengung von Larynx und Trachea war, wie im Falle des DPI, eine besonders ungünstigste Kombination. Die PD lag in diesem Fall lediglich bei 4,5 % (DPI: 2 %). Grundsätzlich könnte durch Erhöhung des Inhalationsvolumens, durch Mehrfachinhalation oder durch Reduzierung der Gasexpansion während der Vaporisation die applizierbare Dosis in allen Modellen erhöht werden.

4 Zusammenfassung

Ein optimales Inhalationsgerät liefert die gesamte Arzneistoffmenge unabhängig von (patho-)physiologischen Patientenbedingungen in die gewünschte Lungenregion.⁸ Zur Zeit ist ein solcher Inhalator jedoch nicht verfügbar. Physiologische Bedingungen, anatomische Bedingungen und Patientencompliance können bei sonst optimalen Inhalervoraussetzungen den Therapieerfolg beeinträchtigen. Gerade im Bereich der pädiatrischen Inhalationstherapie sind die Zusammenhänge noch komplexer, und aufgrund zu geringer Datenlage ist keine Einordnung von Erkenntnissen möglich. Die vorliegende Arbeit konnte durch strukturierte Untersuchungen systematische Zusammenhänge zwischen anatomischen Bedingungen aufdecken und dadurch potenziell Grundlagen für Vorhersagen von Depositionsmustern von inhalativen Arzneimitteln bieten.

Bei der Untersuchung des Einflusses von inspiratorischer Flussrate und inspiratorischer Vitalkapazität (IVC) zeigte sich, dass höhere Flussraten und IVC bei Verwendung des Cyclohaler® zu höheren pulmonalen Dosen führt, da die Kapselentleerung des Devices erleichtert ist.

Im Vergleich unter Ph. Eur.-Bedingungen von adultem und pädiatrischem Modell zeigte sich, dass die aktuell vorgeschriebene aerodynamische Beurteilung von Inhalatoren mithilfe des SIPs die pulmonale Dosis bei Kindern überbewertet. Jene Untersuchungen wurden ebenso anhand eines Dosieraerosols durchgeführt. Dort stimmten die PD-Werte nahezu überein, waren jedoch beim adulten Modell unterbewertet.

Durch die Nutzung der 3DP-Technik konnten weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden. Das bestehende Rachenmodell wurde hinsichtlich aller Bereiche des oropharyngealen Bereichs modifiziert und via *Rapid Prototyping* realisiert. Dies betraf die Zunge, den Pharynx, die Epiglottis, den Larynx und die Trachea. Eine Einengung der Trachea beeinflusst die PD.

Dabei spielt bei der Inhalation aus dem DPI der Faktor „Innendurchmesser“ eine größere Rolle als die der Position und der Länge der Einengung. Eine Einengung im Epiglottis- und laryngealen Bereich führt ebenfalls zur signifikanten Reduktion der PD und IVLD.

Änderungen in der Mundhöhle hatten nahezu keinen, Änderungen im Pharynx einen positiven Effekt. Hier wurde die pulmonale Dosis durch Einengung auf bis zu 12 % erhöht, was sich durch niedrigere Turbulenzen im Bereich erklären ließ.

Nach Untersuchung der einzelnen Einflussfaktoren, wurden Szenarien mit multiplen Einengungen konstruiert und an diesen die Depositionsmuster sowohl beim DPI als auch beim pMDI evaluiert. Abhängig vom verwendeten Device konnte eine Einschätzung getroffen werden, welche Konstriktionskombinationen am kritischsten für den Therapieerfolg sind. Vor allem die Kombination aus dem Bereich Larynx + Trachea zeigte eine der niedrigsten Lungendosen.

Die Versuche konnten zeigen, dass ein Therapieerfolg nicht allein über die Charakterisierung des Inhalators abzuleiten ist. Am Beispiel des DPI wurde beobachtet, dass eine unzureichende Kapselrotation einen starken Einfluss auf die PD (und IVLD) hat. Es wirft sich die Frage auf, ob alle Inhalatoren bei allen Patientengruppen und Krankheiten eingesetzt werden können.

Als zweiter Teil der Arbeit wurde der Einsatz von vaporisiertem CBD für eine mögliche Anwendung in der infantilen Epilepsitherapie evaluiert. Dafür wurde eine Machbarkeitsstudie hinsichtlich der Vaporisierbarkeit des Arzneistoffs durchgeführt und die Basis für einen neuartigen Inhalator gelegt. Optimale Verdampfungsparameter konnten festgelegt werden, darunter die Temperatur (380 °C), Zeit (60 s), das Trägermaterial (Aluminium), Trägerdicke (0,3 mm), Imprägniervolumen (100 – 200 µL), Dosis (30 – 50 mg), Schichtanzahl (1) und Konstitution (Lösung). Es konnte gezeigt werden, dass mit den vorgegebenen Bedingungen reproduzierbar und dosiergenau CBD verdampft werden konnte (im Durchschnitt 72,3 % mit einer Standardabweichung von 1,44 %). Anhand der gewonnenen Erkenntnisse konnte das vaporisierte CBD aerodynamisch in den erstellten Rachenmodellen beurteilt werden.

Dabei lag die Methode des Vaporisierens hinsichtlich des MMAD (2 µm) und der PD (15 %) zwischen den Werten des DPI und pMDI. Des Weiteren wurden zum Vergleich die Worst-case-Modelle ebenfalls evaluiert, wo eine parallele Einengung von Larynx und Trachea und dem Worst-case wie beim pMDI und DPI als ungünstigste Kombination herausgestellt wurde.

Die Verwendung von pädiatrischen Rachenmodellen erwies sich als vorteilhaft gegenüber einer rechtwinkligen Einlassgeometrie und sollte im Arzneibuch ebenfalls zur Verwendung von Inhalatoren mit Zulassungen für das Kindesalter etabliert werden. Durch die Nutzung des 3DP konnten schnell und effizient anatomische Variabilitäten abgebildet werden. Über die Versuche konnte gezeigt werden, inwieweit strukturelle Änderungen einen Einfluss auf die Deposition von Arzneistoffen und den Therapieerfolg haben können.

Des Weiteren konnte erfolgreich CBD dosiergenau und reproduzierbar verdampft und aerodynamisch bewertet werden, was sich als potenzielle Therapieoption bei infantiler Epilepsie erweisen könnte.

Die Erkenntnisse können genutzt werden, um andere Arzneistoffe über Sublimation inhalativ verfügbar zu machen. Als Beispiel könnte die Anwendung von Tetrahydrocannabinol (THC) zur Therapie bei Multipler Sklerose oder neuropathischen Schmerzen sein, bei der eine sichere inhalative Gabe weiterhin gefordert ist und wird.

5 Experimenteller Teil

5.1 Materialien

5.1.1 Arzneistoffe

Substanz	Charge	Bezugsquelle
Ibuprofen	497063	Janssen, D-Neuss
Salbutamolsulfat	SS 130803	FDC, IN-Maluj
Salbutamolsulfat CRS	000BC2	EDQM, F-Straßburg
Cannabidiol	1902NAS0137.0412	Optima Formula, N-Mijnsheerenland
Cannabidiol Referenz	15533	PhytoLab, D-Vestenbergsreuth

5.1.2 Hilfsstoffe

Substanz	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
Dicalcium-phosphat-Anhydrat	DI-CAFOS A60	C60915B	Chemische Fabrik Budenheim, D-Budenheim
Magnesium-aluminometasilikat	Neusilin® US2 Granulat	912054	Fuji Chemical Industries, J-Tokio
Hochdisperses Siliciumdioxid	Aerosil A 200	19102803	Caesar & Loretz, D-Hilden
Hochdisperses Siliciumdioxid	Aerosil® R 972 Pharma	1030100511	Azelis Deutschland, D-St. Augustin
Siliciumdioxid auf Aluminium	DC Kieselgel 60	HX74258153	Merck, D-Darmstadt
Siliciumdioxid auf Aluminium	DC Kieselgel 60 W	HX87932487	Merck, D-Darmstadt
Magnesiumstearat	Ligamed MF-2-V	SIS02249	Peter Greven Nederland, NL-Venlo

5.1.3 Fertigarzneimittel

Arzneimittel	Charge	PZN	Hersteller
Cyclocaps® Salbutamol 200µg	170608C	02418011	PB Pharma, D-Meerbusch
SalbuHEXAL® N	LE3151	01417707	Hexal, D-Hofkirchen

5.1.4 Metalle

Substanz	Charge	Bezugsquelle
Aluminium	-	Conrad Electronic, D-Hirschau
Bronze	-	
Kupfer	-	
Messing	-	
Edelstahl	-	

5.1.5 Polymere

Substanz	Abkürzung	Bezugsquelle
Polylactid	PLA	Bavaria Filaments, D-Freilassing
Polyethylen-terephthalat-Glykol	PET-G	
Acrylnitril-Butadien-Styrol	ABS	
Acryl-Styrol-Acrylnitril	ASA	
Thermoplastisches Polyurethan	TPU	Kulzer, D-Hanau
Xantopren® H green/ L blue	-	

5.1.6 Weitere Substanzen

Substanz	Charge	Bezugsquelle
Aceton $\geq 99,8\%$	1926071	Fisher Chemical, GB-Loughborough
Acetonitril	L0130	Honeywell, D-Seelze
Brij 35® pract.	170202	Serva Electrophoresis, D-Heidelberg
Dichlormethan	1744809	Fisher Chemical, GB-Loughborough
Ethanol	L0770	Honeywell, D-Seelze
Ethylacetat	1726052	Fisher Chemical, GB-Loughborough
Glycerol $\geq 99\%$	1989559	Fisher Chemical, GB-Loughborough
Isopropanol	STBJ6920	Merck, D-Darmstadt
Methanol	19H284016	VWR International, F-Fontenay-sous-Bois
Natriumdihydrogen- phosphat-Monohydrat	0001736321	AppliChem, D-Darmstadt
Orthophosphorsäure	1878688	Fisher Chemical, GB-Loughborough
Thioharnstoff	A0368616	Fisher Chemical, GB-Loughborough
Triethylamin	1870047	Fisher Chemical, GB-Loughborough
Wasser, gereinigtes	-	<i>In House</i>

5.1.7 Geometrien als Probeneinlass

Um die Depositionsverhalten in den unterschiedlichen Rachenmodellen zu untersuchen, wurden die selbst modifizierten Modelle (siehe dazu Kapitel 5.2.6) mit drei Standardgeometrien verglichen: dem Standardprobeneinlass nach Ph. Eur. (SIP), dem idealisierten adulten Modell (MA) basierend auf Stapleton et al.¹⁸⁰ und dem idealisierten pädiatrischen Modell nach Bickmann u. Wachtel (MP).¹⁸³ Die Geometrien sind in Abbildung 77 veranschaulicht; die zugehörigen Dimensionen sind in Tabelle 14 hinterlegt. Dabei handelt es sich bei MA um das publizierte *Alberta-throat*-Modell, welches über Literaturdaten, CT-Scans von 10 Patienten ohne pathophysiologischen Befund und fünf weiteren Patienten erstellt wurde. Das MP-Modell beruht auf CT-Scans zweier vier- bis fünfjähriger Kinder. Der SIP reflektiert die physiologische Gegebenheit einer Richtungsänderung, wie sie im menschlichen Rachen vorkommt.

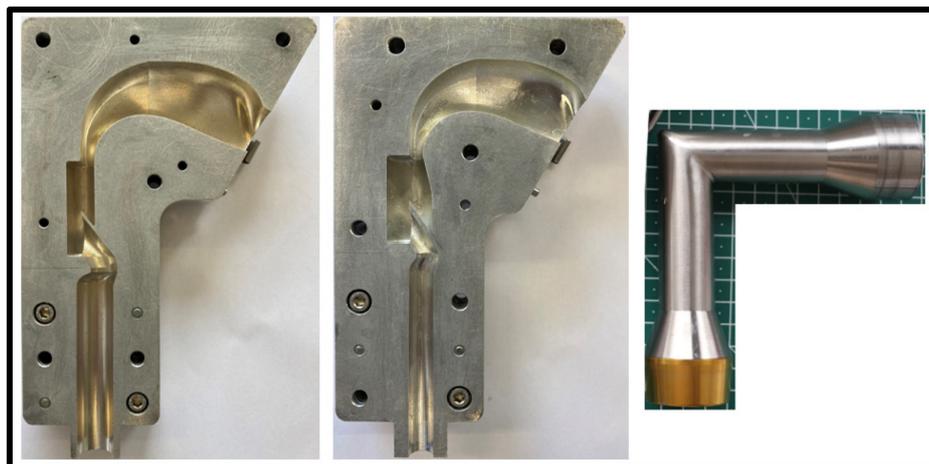


Abbildung 77 - Standardgeometrien (von links nach rechts: idealisiertes adultes Modell, idealisiertes pädiatrisches Modell, Standardprobeneinlass nach Ph. Eur.10).

Tabelle 14 - Dimensionen der Standardgeometrien.

Dimension	MA	MP	SIP
Länge der Mundhöhle [mm]	73,2	61,5	n.a.
Höhe des Pharynx [mm]	41,8	36,0	n.a.
Breite des Pharynx [mm]	12,05	18,05	n.a.
Durchmesser des Larynx [mm]	11,75	9,0	n.a.
Durchmesser der Trachea [mm]	16,0	10,0	n.a.
Außendurchmesser [mm]	n.a.	n.a.	38,0
Innendurchmesser [mm]	n.a.	n.a.	19,0

MA: adultes Metallmodell, MP: pädiatrisches Metallmodell, SIP: Standardprobeneinlass

5.2 Methoden

5.2.1 Methoden zur Charakterisierung inhalativer Arzneiformen

5.2.1.1 Bestimmung der enthaltenen/ abgegebenen Dosis

5.2.1.1.1 DPI

Statt der Arzneibuchprüfung zur „Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis“ (Zubereitungen zur Inhalation, Ph. Eur.) wurde die enthaltene Arzneistoffmenge einer Kapsel bestimmt. Über dieses Verfahren konnten Rückschlüsse über den zurückbleibenden Arzneistoffrest während der Inhalation auf unzureichende inspiratorische Flussraten gezogen werden. Dafür wurden Kapseln entleert, jeweils in mobiler Phase A zu 50,0 mL gelöst und per Methode 5.2.5.1.1 per HPLC vermessen. Es erfolgte eine Zehnfach-Bestimmung; der Mittelwert betrug gerundet **0,27 ± 0,01 mg** (MW ± s; n = 10) und diente als Bezugswert für jegliche Versuche der Rachenmodelle mit dem Pulverinhalator.

5.2.1.1.2 pMDI

Um eine abgegebene Dosis, die der „enthaltenen“ Dosis des Pulverinhalators nahekommt, bestimmen zu können, wurden 20 Sprühstöße des Dosieraerosols über einen Glastrichter in einen 50 mL - Messkolben abgegeben. Zwischen den Sprühstößen wurde jeweils 5 s zur Gewährleistung des Absetzens gewartet. Um einen Rückstoß des Aerosols aus dem Trichter heraus zu vermeiden, wurde ein individueller Adapter aus Silikon gefertigt. Nach Abgabe der Sprühstöße wurde das Mundstück des Inhalators, der Adapter und der Trichter mit mobiler Phase A in den Messkolben gespült und dieser auf 25,0 mL aufgefüllt und über die Methode (5.2.5.1.1) per HPLC vermessen. Es erfolgte eine Sechsfach-Bestimmung. Der Mittelwert betrug gerundet **2,46 ± 0,01 mg** (MW ± s; n = 6) und diente als Bezugswert für jegliche Versuche der Rachenmodelle mit dem Dosieraerosol.

5.2.1.1.3 Vaporisierte Arzneistoffe

Die Methode zur Bestimmung der abgegebenen Dosis wird unter *5.2.2 Vaporisierung von Cannabidiol* ausführlich beschrieben.

5.2.1.2 Aerodynamische Beurteilung

5.2.1.2.1 DPI

5.2.1.2.1.1 Allgemeiner Aufbau

Der experimentelle Aufbau zur aerodynamischen Beurteilung inhalativer Arzneiformen entsprach den Vorgaben des Ph. Eur. 10.0., Methode 2.9.18 und ist in Abbildung 78 dargestellt. Die Charakterisierung erfolgt über eine Klassifizierung der Partikel oder Tröpfchen über den *Next Generation Impactor* (NGI, Gerät E, Ph. Eur. 10.0, Copley, Nottingham). Bei dem Gerät handelt es sich um einen Kaskadenimpaktor, bestehend aus sieben Stufen mit Öffnungen unterschiedlichen Durchmessers und Anzahl. Bei einer angelegten Flussrate werden Inhalativa einem Sägezahnmuster folgend durch das Gerät und dessen Stufen geleitet und ihre Partikel/ Tröpfchen nach ihrem aerodynamischen Durchmesser abgeschieden. Je höher die Stufe, desto mehr Löcher, desto kleinere Durchmesser und desto kleinere Partikel werden abgeschieden (siehe Abbildung 79). Abhängig von der Flussrate und der Partikel- bzw. Tröpfchengrößenverteilung ergeben sich unterschiedliche Abscheidemuster in den Schalen. Diese beruhen auf den unterschiedlichen Grenzdurchmessern der Stufen und können für jede Lochplatte und jede der angelegten Flussrate berechnet werden. In Tabelle 15 sind für alle in der Arbeit verwendeten Flussraten die Grenzdurchmesser und die zugrunde liegende Gleichung dargestellt. So können die abgeschiedenen Partikel hinsichtlich der oberen und unteren Partikelgrößengrenze charakterisiert werden. Bei einer Flussrate von 50,53 L/min werden bspw. auf Stufe 2 Partikel zwischen 4,88 und 8,84 μm abgeschieden.

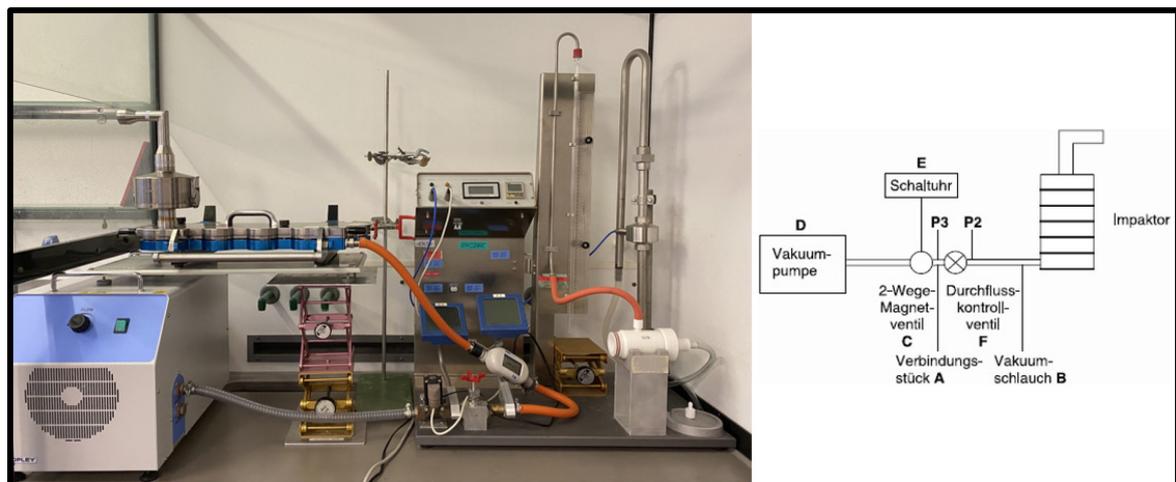


Abbildung 78 - Experimenteller Aufbau zur aerodynamischen Beurteilung inhalativer Arzneiformen (mit aufgesetztem Vorabscheider und SIP) (links) und schematisch nach Ph. Eur. (rechts).

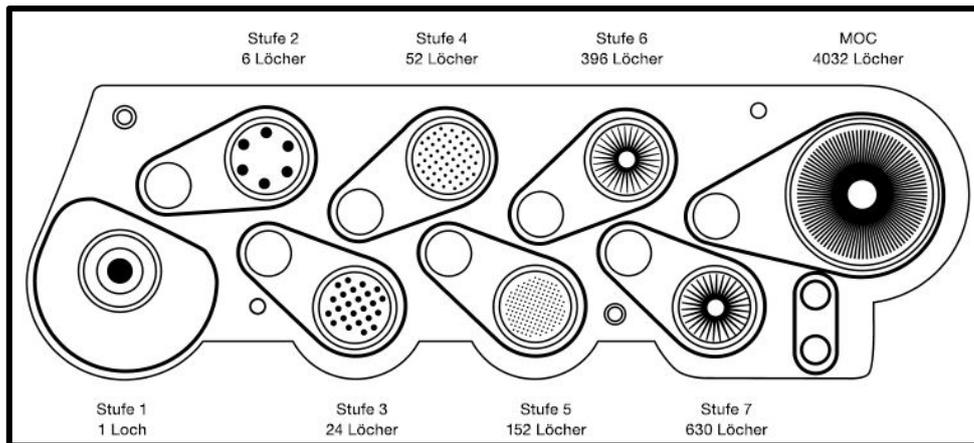


Abbildung 79 - Düsenanordnung im NGI (Ph. Eur., 10., 2.9.18).

Der genutzte Inhalator wurde über speziell gefertigte Silikonadapter [Xantopren® H und L, Kulzer, D-Hanau] an das entsprechende Rachenmodell oder den SIP gekoppelt und über den Vorabscheider mit dem NGI verbunden. Dieser war über ein Flussmessgerät [Flowmeter, TSI 4000, D-Aachen] und einer Steuereinheit, bestehend aus Magnetventil, Durchlasskontrollventil und Druckmesspunkten, an eine Pumpe [HCP5, Copley Scientific] angeschlossen (siehe Abbildung 78). Mithilfe der Pumpe konnte der nötige Volumenstrom V generiert werden. Reguliert wurde dieser über das Durchflusskontrollventil, welches über das Flussmessgerät auf den nötigen Fluss eingestellt und während des Messvorgangs kontrolliert wurde.

Tabelle 15 – Grenzdurchmesser (GD) der einzelnen Impaktorstufen für die verwendeten Flussraten.²⁸³

Impaktor- stufe	Gleichung zur Berechnung des GD	GD [μm] bei Flussrate Q [L/min]			
		30	30,53	50,53	70,53
Vor- abscheider	$d_{\text{VA}}=12,8-0,07(Q-60)$	14,90	14,86	13,46	12,06
1	$d_1=8,06*(60/Q)^{0,54}$	11,72	11,61	8,84	7,39
2	$d_2=4,46*(60/Q)^{0,52}$	6,40	6,34	4,88	4,10
3	$d_3=2,82*(60/Q)^{0,50}$	3,99	3,95	3,07	2,60
4	$d_4=1,66*(60/Q)^{0,47}$	2,30	2,28	1,80	1,54
5	$d_5=0,94*(60/Q)^{0,53}$	1,36	1,34	1,03	0,86
6	$d_6=0,55*(60/Q)^{0,60}$	0,83	0,82	0,61	0,50
7	$d_7=0,34*(60/Q)^{0,67}$	0,54	0,53	0,38	0,31
8	$d_8=0,14*(60/Q)^{1,36}$	0,36	0,35	0,18	0,11

Über die Steuereinheit konnte die Öffnungszeit festgelegt werden. Während dieser war das Magnetventil geöffnet und es bestand ein Volumenstrom, sodass hierüber das Inhalationsvolumen und die inspiratorische Flussrate variiert und simuliert werden konnten. Gleichung 3 (Gl. 3) beschreibt dabei die Zusammenhänge:

$$t[\text{s}] = \frac{V[\text{L}]}{Q[\text{L/s}]} \quad \text{Gl. 3}$$

V = Volumen, Q = Durchflussrate, t = Öffnungszeit

Das Produkt aus Öffnungszeit t und Volumenstrom Q entspricht dem simulierten Atemzugvolumen, der Quotient aus diesem und der Öffnungszeit entspricht dem inspiratorischen Fluss.

Nach Arzneibuchvorgabe musste sichergestellt werden, dass in dem Durchflusskontrollventil ein „kritischer Durchfluss“ herrschte. Hierfür wurden die beiden Absolutdrücke an den Druckmesspunkten P2 und P3 gemessen und miteinander ins Verhältnis gesetzt. Wenn dieses $\leq 0,5$ entsprach, galt die Prüfung als bestanden.

Unmittelbar vor der Messung wurde der Vorabscheider mit 15 mL mobiler Phase A befüllt, die Abscheideplatten mit 0,02 mL (Stufe 2-7) bzw. 0,06 mL (Stufe 1 und 8) mit der Lösung aus 5.2.4.1 beschichtet, um ein sicheres Abscheiden der Partikel zu gewährleisten.

Der genutzte Pulverinhalator Cyclocaps® Salbutamol 200 µg wurde jeweils bei drei unterschiedlichen Flussraten und Atemzugvolumina vermessen. Für jede Probe erfolgte eine Sechsfachbestimmung.

Der abgeschiedene Arzneistoff wurde in der mobilen Phase A (siehe 5.2.5.1.1) aufgenommen, die Schalen ein zweites Mal gespült und in einem Messkolben auf 10,0 mL aufgefüllt. Rachenmodelle/ SIP inklusive Mundstückadapter sowie der Vorabscheider wurden dreifach gespült und die Probe zu jeweils 50,0 mL aufgefüllt. Um bei dem vorliegenden geringen Arzneistoffgehalt die Bestimmungsgrenze (LOQ) zu überschreiten, wurden für jede Probe der Inhalt von zehn Kapseln hintereinander abgegeben. Diese wurden im Anschluss in mobiler Phase A zu 25,0 mL gelöst. Alle Proben wurden im Anschluss über HPLC (siehe Methode 5.2.5.1.1) quantitativ analysiert.

5.2.1.2.1.2 Bestimmung der extrathorakalen Deposition, der pulmonalen Deposition und der In-vitro-Lungendosis

Wichtige Kenngrößen zur Differenzierung der Einlassgeometrien sind die extrathorakale (ETD) und pulmonale Deposition (PD) sowie die In-vitro-Lungendosis (IVLD). Als ETD wurde die Gesamt-Arzneistoffmenge definiert, die sich im oropharyngealen Modell (oder SIP), in seinem Mundstückadapter und dem Vorabscheider befand. Die PD hingegen war die Menge an Arzneistoff, die sich in den Schalen des NGIs wiederfand wohingegen der Anteil an Partikel/ Tröpfchen, welcher einen aerodynamischen Durchmesser von $\leq 5 \mu\text{m}$ aufwies, als IVLD bezeichnet wurde. Diese wurde rechnerisch ermittelt: die kumulierte abgeschiedene Arzneistoffmasse wurde gegen den Grenzdurchmesser aufgetragen und der Anteil $\leq 5 \mu\text{m}$ durch Interpolation ermittelt. Die Messwerte der Fraktionen wurden prozentual auf die in 5.2.1.1.1 beschriebene enthaltene Dosis bezogen.

5.2.1.2.1.3 Berechnung des massenmedianen aerodynamischen Durchmessers (MMAD) und der geometrischen Standardabweichung (GSD)

Aerosolpartikel lassen sich durch eine logarithmische Normalverteilung beschreiben. Dabei ergibt der Logarithmus des aerodynamischen Durchmessers (AD) eine Gerade. Der D_{50} -Wert wird als massenmedianer aerodynamischer Durchmesser (MMAD) bezeichnet und beschreibt den AD, welcher 50 % der abgeschiedenen Masse repräsentiert. Die geometrische Standardabweichung (GSD) ist der Quotient aus D_{84} und D_{50} . Ist dieser unter 1,2, so kann von einer monodispersen Verteilung ausgegangen werden. Beide Kenngrößen wurden für die Deposition bei den jeweiligen Rachenmodellen ermittelt.

5.2.1.2.1.4 Bestimmung des spezifischen Strömungswiderstandes

Nach Ph. Eur. - Vorgabe muss bei Prüfungen mit DPIs die Messflussrate, bei welcher ein Druckabfall von 4,0 kPa (40,8 cm Wassersäule) im Inhalator herrscht, im Vorfeld experimentell ermittelt werden. Dafür wurde ein Probensammelrohr über ein 2-Wege-Magnet- und ein Durchflusskontrollventil an eine Vakuumpumpe geschaltet. An das Sammelrohr wurde ein Differenzdruck-Messinstrument angeschlossen und mit einer Wassersäule verbunden (siehe Abbildung 80). Nachdem der aktivierte Inhalator in das Probensammelrohr eingebracht wurde, wurde ein Fluss angelegt.

Über acht unterschiedliche Flussraten konnte der Druckabfall und die Wassersäulenhöhe gemessen werden ($n = 3$). Per linearer Korrelation konnte anschließend rechnerisch die Flussrate bei einem Druckabfall von 4,0 kPa ermittelt werden.

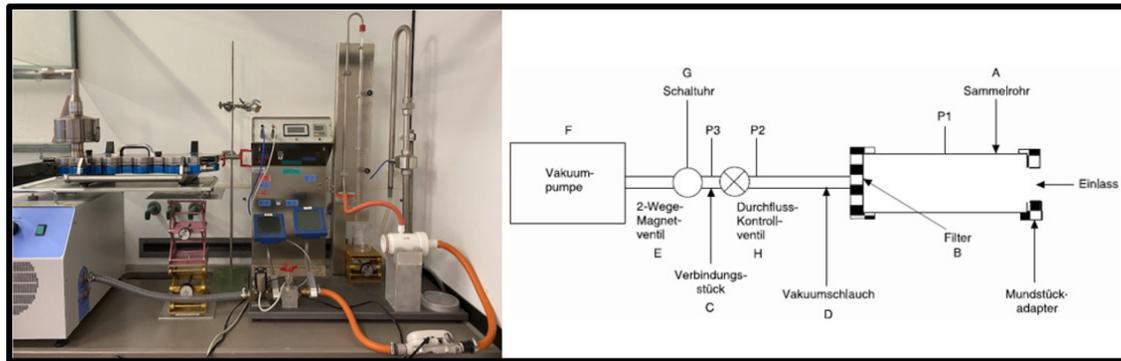


Abbildung 80 - Experimenteller Aufbau zur Bestimmung des spezifischen Strömungswiderstandes (rechts) und nach Ph. Eur. (rechts).

5.2.1.2.2 pMDI

Für die Charakterisierung der Rachenmodelle mit dem Dosieraerosol SalbuHEXAL® 100 µg/ Dosis wurde der Aufbau aus 5.2.1.2.1.1, jedoch ohne Vorabscheider, verwendet. Ein entsprechender Silikonmundstückadapter wurde hergestellt. Die Flussrate betrug 30 L/min; entsprechend angepasste Berechnungen zum Grenzdurchmesser finden sich in 5.2.1.2.1.1.. Statt einer Menge von 10 Kapseln wurden 20 Sprühstöße abgegeben, um die Vergleichbarkeit der Dosen zu gewährleisten. ETD, PD, IVLD und MMAD bzw. GSD wurden analog zu den DPIs bestimmt und berechnet. Die Messwerte der Fraktionen wurden prozentual auf die in 5.2.1.2 beschriebene enthaltene Dosis bezogen.

5.2.1.2.3 Vaporisierte Arzneistoffe

Der Aufbau zur Messung der Rachenmodelle mit vaporisierten Arzneistoffen entsprach einem Hybridmodell aus dem Aufbau aus 5.2.1.2.1.1 und 5.2.2 (siehe Abbildung 81). Dem NGI mit entsprechender Einlassgeometrie wurde ein Glaszylinder per speziell gefertigtem Silikonadapter und Glasolive vorgeschaltet. Unter dem Glaszylinder befand sich eine Heizplatte [VWR Hotplate Advanced series 230 V], auf der der Träger mit immobilisiertem Arzneistoff erhitzt wurde. Nach 60 s bei 380 °C wurde ein Fluss von 50,53 L/min für 4,75 s angelegt. Dies entsprach einem Atemzugvolumen von 4 L.

Durch Verwendung einer höheren Dosis an Arzneistoff (40 mg CBD) wurden die entsprechenden Volumina an Lösemittel zum Ausspülen der jeweiligen Module angepasst. Der Glaszylinder wurde mit ACN gespült und zu 100,0 mL in einem Messkolben aufgefüllt.

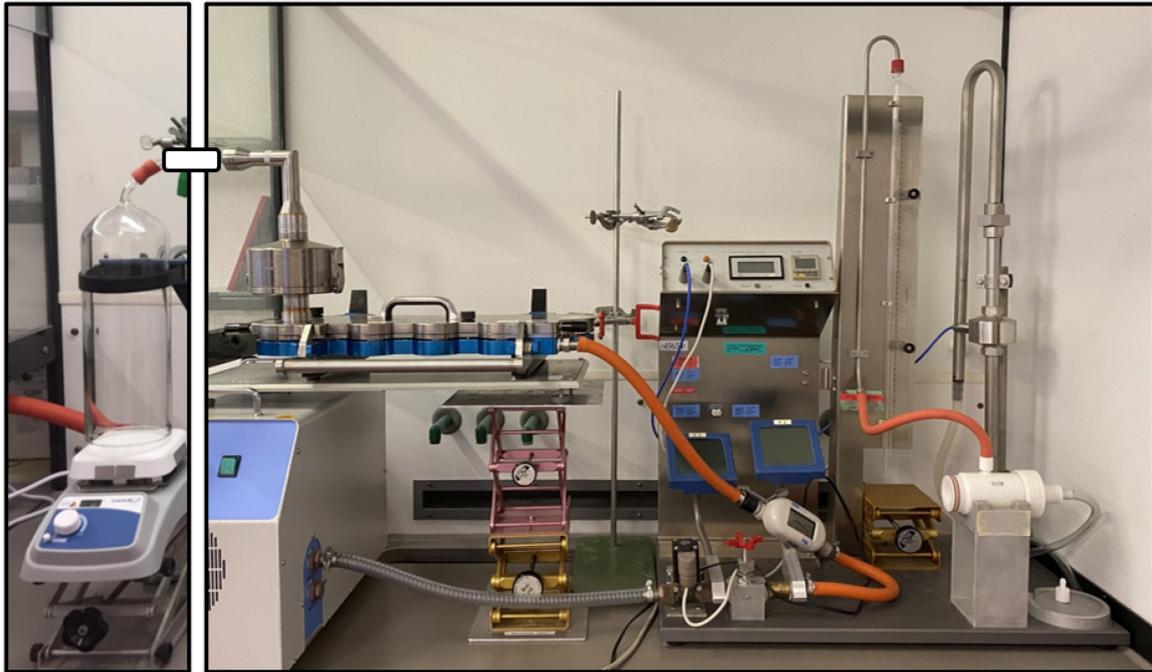


Abbildung 81 - Hybridmodell zur Testung der Rachenmodelle mit vaporisierten Arzneistoffen.

Anschließend wurde 1:10 verdünnt. Die abgeschiedene Menge in der Olive wurde zu 100,0 mL ACN, die in der Einlassgeometrie zu 50,0 mL Methanol gelöst, da die verwendeten Filamente der Rachenmodelle aus PLA bestanden und nicht kompatibel mit ACN waren. Die Schalen 1 bis 3 und 7 bis 8 wurden mit 10,0 mL ACN gespült, Schalen 4 bis 5 mit 25,0 mL.

Als Referenz wurden drei Platten mit derselben Arzneistofflösung wie die Proben beschichtet, unverändert am Messtag wieder abgespült, in 50,0 mL ACN gelöst und der Ansatz 1:10 verdünnt. Der Mittelwert wurde gebildet. Die gemessenen Werte der Proben wurden prozentual auf die Tagesreferenz bezogen.

Die Arzneistoffmenge, die sich im Zylinder und der Olive abgeschieden hat, wurde als „Nicht-inhalierbare Fraktion (NIF)“ definiert. Die ETD bezog sich nun auf die abgeschiedene Menge im Rachenmodell. PD, IVLD, MMAD und GSD wurden analog zu den DPIs bestimmt.

5.2.2 Vaporisierung von Cannabidiol

Um Cannabidiol zu vaporisieren und die vaporisierte Menge adäquat quantitativ zu analysieren, wurde ein entsprechender Aufbau konzipiert, der aus folgenden Modulen bestand: ein Glaszylinder (C) [In house], welcher über einer Heizplatte (H) [VWR Hotplate Advanced series 230 V] positioniert war, ein anschließendes Gassammelrohr (M), ein Durchflussmessgerät (F) [TSI, 4000 series], eine Steuerwand mit Durchflusskontroll- und Magnetventil (CW) [In house Boehringer Ingelheim] und einer Pumpe (P) [HCP5, Copley Scientific]. Der Arzneistoff (immobilisiert auf seinem Träger) wurde über der Heizplatte vaporisiert und von dem Glaszylinder gesammelt. Dieser leitete den Dampf in ein Gassammelrohr von 2000 mL Volumen weiter, welches zuvor für 20 s bei 120 L/min evakuiert und verschlossen wurde; durch Öffnen des entsprechenden Verbindungsventils konnte per Unterdruck das Gas eingesogen werden. Kontrolliert wurde die Flussrate durch die Steuerwand; der entsprechende Zug wurde durch die Pumpe aufgebracht. (siehe Abbildung 82).

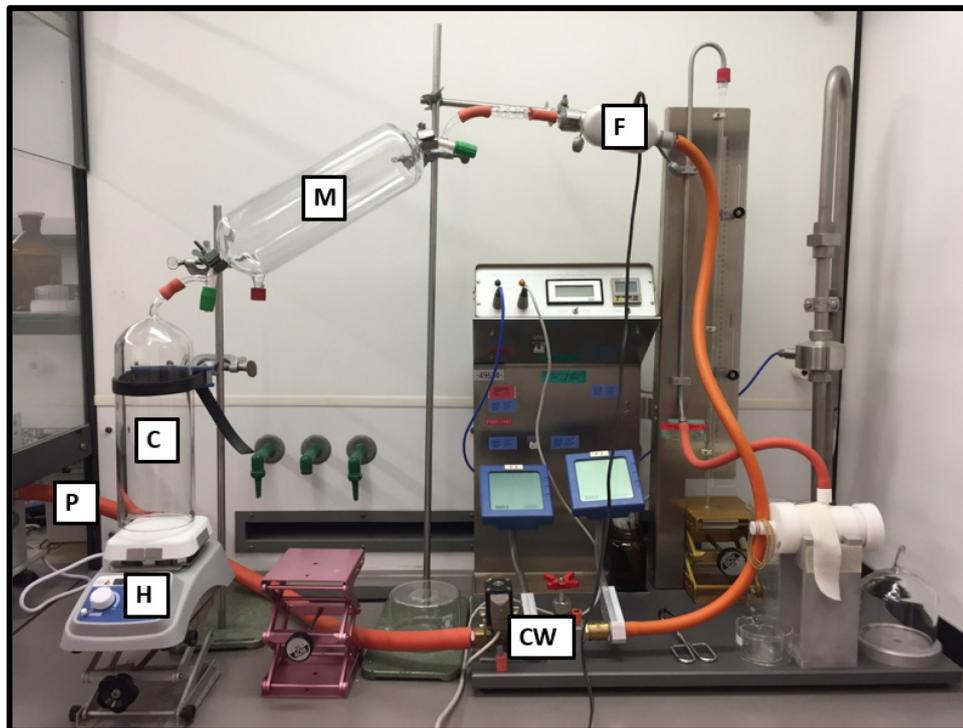


Abbildung 82 - Experimenteller Aufbau zur Vaporisierung von Arzneistoffen.

5.2.3 Trocknung

Um Einflüsse auf das Kristallisationsverhalten und den Abbau des Arzneistoffs auf dem Träger zu untersuchen, wurden Trocknungsstudien durchgeführt. Dazu wurden sowohl Trägermaterial als auch Lösemittel und Trocknungsbedingungen variiert (siehe Tabelle 16). Dafür wurden die Platten mit 100 µL einer Lösung aus 500 mg Cannabidiol pro 10 mL des entsprechenden Lösemittels beschichtet und so eine Masse von $5 \pm 0,02$ mg auf die Platten aufgebracht. Die Proben wurden über einen Zeitraum von 168 h getrocknet. Anschließend wurden die Träger mit dem jeweiligen Lösemittel abgespült und auf 50,0 mL aufgefüllt. Die quantitative Analyse des CBD erfolgte mithilfe der HPLC (5.2.5.1.2).

Tabelle 16 - Trocknungsverfahren zur Untersuchung der Trägereignung.

Parameter	Abkürzung	Einstellung
Trocknungsverfahren	T1	Trocknung an der Luft
	T2	Trocknung im Trockenschrank bei Normaldruck und 30 °C (Heraeus Vacutherm VT 6060M (D-Hanau))
	T3	Trocknung im Trockenschrank im Vakuum und 30 °C (Heraeus Vacutherm VT 6060M (D-Hanau))
	T4	Trocknung über Silika-Gel
Lösemittel	ACN	Acetonitril
	Iso	Isopropanol
	DCM	Dichlormethan
	Ac	Aceton
	MeOH	Methanol
Trägermaterial	CuSn6	Bronze
	Al	Aluminium
	SF-Cu	Kupfer
	CuZn37	Messing
	SiO ₂	Glas

5.2.4 Herstellungsmethoden

5.2.4.1 Herstellung der Beschichtungslösung

Die Beschichtungslösung bestand aus 3 g Polyoxyethylenlaurylether (Brij® 35), 20 mL Ethanol und 100 g Glycerol (wasserfrei).

5.2.4.2 Herstellung der Imprägnierlösungen

Für die Standard-Imprägnierlösung wurden 400 mg Cannabidiol in 2 mL Dichlormethan (DCM) gelöst und die Platten mit 200 µL beschichtet, um eine Arzneistoffbeladung von 40 mg zu erreichen. Bei der Untersuchung zum Einfluss der Plattendimensionen (3.2.1.11) wurde diese in einem Volumen von 100 µL aufgetragen, um ein Überlaufen über den Plattenrand zu verhindern (Arzneistoffbeladung 20 mg). Um den Einfluss des „Layering“ und der aufgetragenen Schichthöhe zu untersuchen wurden ebenfalls Trägerplatten zweimalig mit 100 µL beschichtet. Des Weiteren wurde bei der Untersuchung des Einflusses des Imprägnier Volumens eine Zieldosis von 20 mg CBD gewählt, damit die Löslichkeit im direkten Vergleich verschiedener Volumina keinen limitierenden Faktor darstellte. Es wurden hierfür 1000, 500 und 250 mg Arzneistoff in 5 mL DCM gelöst und als 100, 200 und 400 µL auf den Träger aufgetragen. Um den Einfluss der aufgetragenen Dosis herauszustellen wurden 200 µL einer Lösung aus 250, 750 und 1250 mg in 5 mL DCM aufgetragen. Die Zieldosis entsprach dementsprechend 10, 30 und 50 mg.

5.2.4.3 Herstellung der anorganischen Träger

Mithilfe eines Kompaktionssimulators (STYL'One Evo, F-Medelpharm) wurden rechteckige anorganische Träger für die Vaporisierung kompaktiert. Der Kompaktionssimulator war mit einem rechteckigen planen Euro D - Stempel mit einer Fläche von 20 x 10 mm ausgestattet. Die Befüllung der Matrize erfolgte manuell und es wurde extern mit Magnesiumstearat geschmiert. Es wurden unter klimatisierten Bedingungen (21 °C und 45% r.F.) zwei anorganische Substanzen verpresst: Dicalciumphosphat A60 (DCPA) und Neusilin® US2 in Form eines Granulates (NUS2). Die Kompressionsgeschwindigkeit beim Tablettieren von DCPA betrug 15 mm/s. Die Dosierhöhe war 6 mm, dies ergab eine resultierende Schülplattenhöhe von 3 mm. Verpresst wurde mit einer Kraft von 25 kN (125 MPa). NUS2 wurde ebenfalls bei 15 mm/s mit einer Dosierhöhe von 6 mm tablettiert. Eingestellte Tablettierhöhe war 2 mm, welche in einer Höhe von 0,8 mm resultierte. Die eingestellte Presskraft war 20 kN (100 MPa). Die Prozessparameter konnten mit der bereitgestellten Gerätesoftware (ANALIS, Version 2.07.2, F-Medelpharm) adaptiert werden.

5.2.5 Analytische Methoden

5.2.5.1 Gehaltsbestimmungen mittels HPLC

5.2.5.1.1 Salbutamolsulfat

Die Methode zur quantitativen Bestimmung des Salbutamolsulfat-Gehalts wurde in Anlehnung an die im Arzneibuch beschriebenen Reinheitsbestimmung entwickelt und validiert. Die genutzte HPLC-Anlage [Agilent 1260 Infinity series, Agilent Technologies, USA] war ausgestattet mit einem automatischen Probengeber [1260 ALS], einem Säulenofen [1260 TCC], einer binären Pumpe [1260 Bin Pump] und einem UV/VIS-Detektor [1260 DAD]. Die Auswertung erfolgte über die OpenLAB CDS Software [Agilent Technologies USA].

Die chromatographische Auftrennung der Analyten erfolgte bei einem isokratischen Fluss von 1 mL/min. Die Absorption wurde bei einer Wellenlänge von 273 nm detektiert. Als stationäre Phase diente eine EC 250/4 Nucleosil 100-5 C18 Säule [Macherey-Nagel, D-Düren], die auf 30,0 °C temperiert wurde. Das Fließmittel bestand aus einem Phosphat-Puffer (3,45 g NaH₂PO₄ gelöst in 1000,0 mL einer 0,05 %-igen Triethylamin-Lösung, angesäuert auf pH 3 mit 10 %-iger H₃PO₄; Mobile Phase A) und Methanol und ACN (35:65; Mobile Phase B) in einem Volumenverhältnis von 90:10. Die Trennung erfolgte isokratisch über eine Methodenlaufzeit von 7 min. Die Proben wurden zu definierten Volumina (siehe 5.2.1.2.1.1) im Phosphatpuffer gelöst. Das Injektionsvolumen betrug 80 µL. Die Retentionszeit von Salbutamolsulfat betrug 4,4 min.

Die beschriebene Methode wurde nach der ICH Guideline Q2 (R1)²⁸⁴ und der „Reviewer Guidance – Validation of Chromatographic Methods“²⁸⁵ in einem Konzentrationsbereich von 0,0012 – 0,12 mg/mL hinsichtlich Linearität, Wiederholbarkeit, Präzision und Spezifität validiert.

Zur Bestimmung der Linearität wurden drei Kalibriergraden, beschrieben durch sechs unterschiedliche Konzentrationen (0,01 – 0,06 mg/mL; in äquidistanten Abständen) hergestellt und vermessen. Das Bestimmtheitsmaß betrug 0,9998 bis 0,9999.

Des Weiteren wurde die LOQ (Bestimmungsgrenze) bei 0,0005 mg/mL und die LOD (Nachweisgrenze) bei 0,0002 mg/mL bestimmt. Dafür wurde die geringste Konzentration 1: 10 verdünnt und sechsmal hintereinander vermessen.

Mithilfe der Standardabweichung ($s = 1,26$), der Steigung der Geraden ($m = 23880,55$) und den Gleichungen Gl. 4 und Gl. 5 konnten die Grenzen ermittelt werden.

$$LOD = 3,3 * \frac{SD}{m} \quad \text{Gl. 4}$$

$$LOQ = 10 * \frac{SD}{m} \quad \text{Gl. 5}$$

Zur Bestimmung der Wiederholpräzision wurden Lösungen drei verschiedener Konzentrationen hergestellt und jeweils dreimal vermessen; die RSD lag mit 0,09 %, 0,92 % und 0,66 % < 2 %. Zur Überprüfung der Injektionspräzision wurde eine 0,001 mg/mL-konzentrierte Lösung sechsmal in Folge injiziert. Die RSD betrug 0,14 %.

Die Spezifität der Methode konnte durch die Messung der CRS-Substanz, des Fertigarzneimittels (SalbuHEXAL®) und des reinen Fließmittels bei 273 nm gezeigt werden. Außer des spezifischen Arzneistoffpeaks wurden keine weiteren Peaks im Chromatogramm detektiert. Ein Beispielchromatogramm zeigt Abbildung 83.

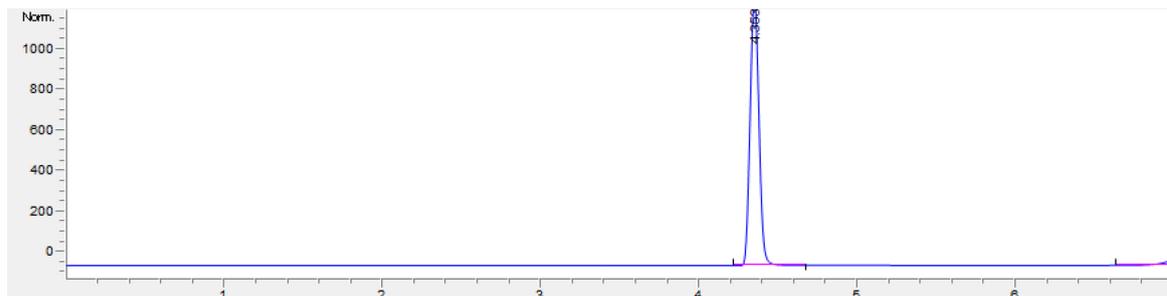


Abbildung 83 – Beispielchromatogramm der Salbutamolsulfat CRS-Substanz in einer Konzentration von 0,1 mg/mL.

Zum Überprüfen, ob eine mögliche Filteradsorption, verursacht durch das Material, stattfindet und nachfolgende HPLC-Messungen beeinflusst, wurde ein Filteradsorptionstest durchgeführt. Dafür wurden 10 mL einer Lösung von 0,1 mg/mL Salbutamolsulfat in Fließmittel A durch einen Polypropylenfilter (PP) der Porengröße 0,45 µm, 0,2 µm und einen Nylonfilter von 0,45 µm filtriert. Jeder aufgefangene Milliliter wurde einfach vermessen (siehe Abbildung 84). Da sowohl Polypropylen- als auch Nylonfilter bei den Messungen benutzt wurden, wurden die ersten 3 mL verworfen.

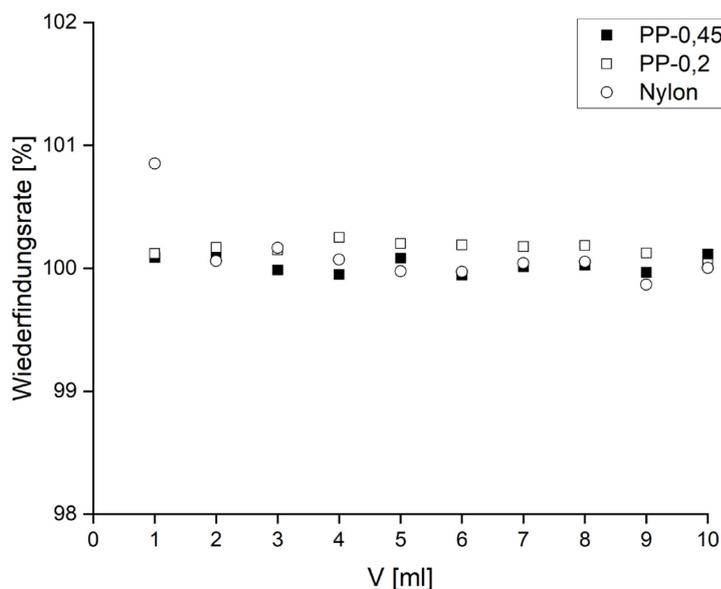


Abbildung 84 - Wiederfindungsrate einer 0,1 mg/mL Salbutamolsulfatlösung nach Filtration durch unterschiedliche Filter (n = 1) (PP: Polypropylen).

5.2.5.1.2 Cannabidiol

Die Methode zur quantitativen Bestimmung des Cannabidiol-Gehalts wurde neu entwickelt und ebenfalls nach der ICH-Guideline Q2 (R1)²⁸⁴ und der „Reviewer Guidance“²⁸⁵ in einem Konzentrationsbereich von 0,001 - 0,1 mg/mL hinsichtlich Linearität, Wiederholbarkeit, Präzision und Spezifität validiert. Die HPLC-Anlage [Hitachi VWR, Deutschland], welche genutzt wurde, war ausgestattet mit einem automatischen Probengeber [L2200], einem Säulenofen [L2300], einer Pumpe [L2130] und einem UV/VIS-Detektor [L2400]. Die Auswertung erfolgte über die EZChrome Elite - Software [VWR International, LLC, USA].

Die Auftrennung erfolgte mithilfe einer ODS Hypersil™ 150 mm x 4 mm – 3 µm EC 250/4 Nucleosil 100-5 C18 Säule [Macherey-Nagel, D-Düren] als stationäre Phase, die auf 30,0 °C temperiert wurde. Die Flussrate wurde auf 1 mL/min eingestellt, die Detektion erfolgte bei 225 nm mit einem Injektionsvolumen von 10 µL. Die Trennung erfolgte in 14 min über eine Gradientenelution mit in Tabelle 17 gezeigtem Schema. Die Totzeit einer Thioharnstoff-Lösung (0,1 mg/mL) wurde bei 1,24 min bestimmt und lag damit vor der Retentionszeit des CBD. Die Linearität wurde mithilfe von drei Kalibriergraden sechs unterschiedlicher Konzentrationen zwischen 0,001 - 0,01 mg/mL untersucht. Das Bestimmtheitsmaß betrug 0,9990 bis 0,9991. Um die LOD und LOQ festzulegen, wurde die geringste Konzentration der Linearitätslösung 1:10 verdünnt und sechsmal vermessen.

Tabelle 17 - Gradientenschema Cannabidiol – Methode.

Zeit [min]	Wasser demin. [%]	ACN
0-2	35	65
2-4	35 → 2	65 → 98
4-8	2	98
8-10	2 → 35	98 → 65
10-14	35	65

Über Gl. 4 und Gl. 5, sowie $m = 92253747$ und $SD = 4206$ konnten die Werte für LOD und LOQ berechnet werden.

Die Präzision der Methode wurde hinsichtlich der Wiederholpräzision (dreifache Injektion von drei Lösungen unterschiedlicher Konzentration: 0,0005, 0,0010, 0,0603 mg/mL) und der Injektionspräzision (Sechsfach-Injektion einer Lösung von 0,0005 mg/mL). Die relative Standardabweichung der Wiederholpräzision lag zwischen 0,2 und 0,7 %, die der Injektionspräzision bei 4,7%. Zuletzt wurde die Spezifität anhand der Injektion des Fließmittels, der Substanz und der vaporisierten Substanz gezeigt. Cannabidiol konnte bei 225 nm basisliniengetrennt detektiert werden. Die Retentionszeit von CBD betrug 5,7 min. Ein Beispielchromatogramm ist in Abbildung 85 dargestellt. Auch beim CBD wurde ein Filteradsorptionstest über die Filtrierung einer 0,1 mg/mL - CBD-Lösung durch einen Nylonfilter (0,45 μm) durchgeführt. Aus Abbildung 86 wird ersichtlich, dass kein Filtrat verworfen werden muss.

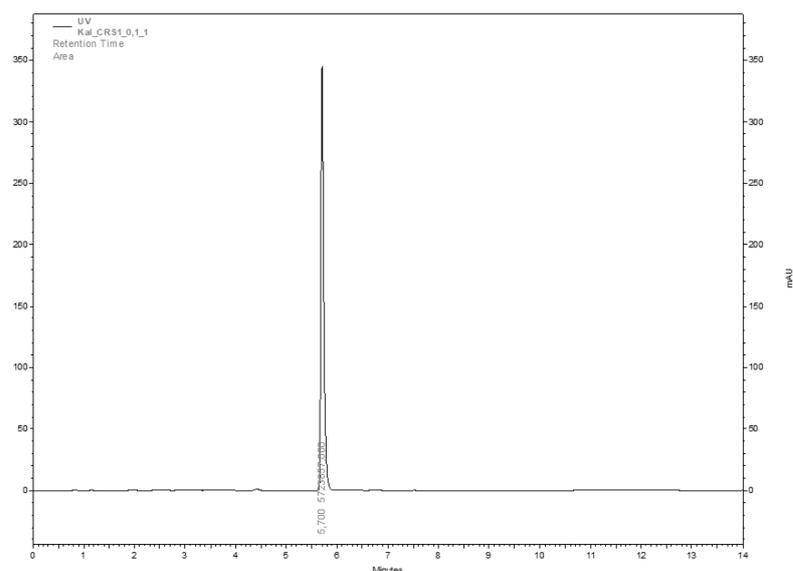


Abbildung 85 - Beispielchromatogramm der Cannabidiol Referenzsubstanz in einer Konzentration von 0,1 mg/mL.

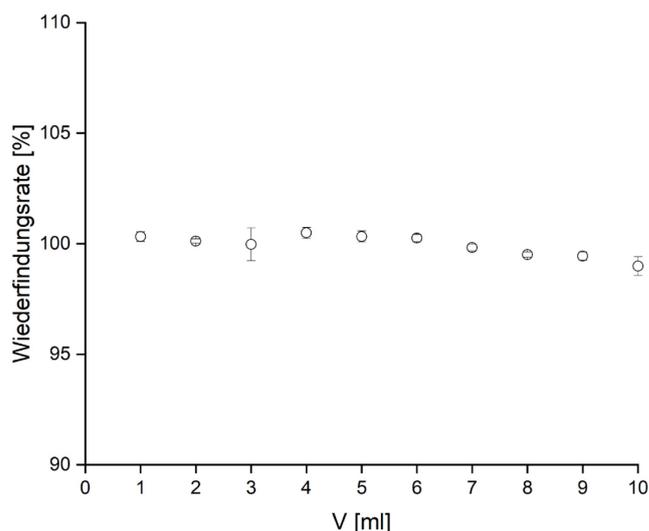


Abbildung 86 - Wiederfindungsrate einer 0,1 mg/mL -CBD Lösung in ACN filtriert durch einen Nylon-Filter (0,45 µm).

5.2.5.2 Partikelgröße

Zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung (PSD) vom Fertigarzneimittel Cyclocaps® Salbutamol 200 µg und Reinstoff Salbutamolsulfat Fagron wurde ein Laserdiffraktometer mit der Trockendispergiereinheit Aero S [Mastersizer 3000, GB-Malvern Panalytical] verwendet. Ein Dispergierdruck von 3 bar. wurde angelegt, um die Partikel der interaktiven Pulvermischung zu desagglomerieren. Über die zugehörige Software konnten die Beugungsmuster ausgewertet und damit die x_{50} - und x_{90} - Werte bestimmt werden (Tabelle 18).

Tabelle 18 - x_{50} - und x_{90} - Werte bei einem Dispergierdruck von 3 bar.

Probe	Cyclocaps®	Salbutamolsulfat Fagron
X_{50} [µm]	59,75	6,29
X_{90} [µm]	117,69	25,65

5.2.5.3 Polarisationsmikroskopie

Mithilfe des Polarisationsmikroskops [Leica DMLB, Leica Microsystems, Deutschland], ausgestattet mit einem Polarisationsfilter, wurde die Kristallinität der Arzneistoffe bei einer 20-fachen Vergrößerung untersucht. Alle Bilder wurden mit einer 20-fachen Vergrößerung aufgenommen.

5.2.5.4 REM

Mithilfe des Rasterelektronenmikroskops [NL-Phenom G2 pro, Phenom-World] wurden Bilder der Arzneistoffe Salbutamolsulfat und Cannabidiol aufgenommen. Nach Besputtern der Proben mit Gold (Schichtdicke 14 nm) [Automatic Sputter Coater MSC 1T, Ingenieurbüro Peter Liebscher, Deutschland] wurden die Proben unter Vakuum bei einer Arbeitsspannung zwischen 5 und 10 kV vermessen.

5.2.5.5 Kontaktwinkel

Um die Benetzbarkeit der verschiedenen Metalle zu vergleichen, wurde die Tropfendeformation bei Benetzung mit Hilfe des Drop Shape Analyzers [DSA100, Krüss, D-Hamburg] untersucht. Dafür wurden 15 µL einer 0,2 mg/mL - Arzneistofflösung in Dichlormethan mithilfe einer vertikal befestigten Glasspritze [1750 TLL, 500 µL, Hamilton, CH-Bonaduz] auf den Metallträger aufgebracht. Nach 10 s konnten über die unterstützende Software [Drop Shape Analysis DSA1 Version 1.90, Krüss, D-Hamburg] der Kontaktwinkel bestimmt werden. Es wurde für jedes Metall eine Dreifachbestimmung durchgeführt und der Mittelwert ermittelt.

5.2.5.6 Temperaturmessungen

Um den Verlauf der Temperaturwerte zu untersuchen, wurde ein Digitalthermometer GMH 3250 [Greisinger electronic, Deutschland], ausgestattet mit einem Kontaktfühler, eingesetzt. Die Temperaturmessungen wurden dreimal durchgeführt und ein Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet.

5.2.5.7 Reinheitsuntersuchung via LC-MS

Die Reinheit von CBD [NL-Optima Formula] wurde mithilfe der Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS) zu **91,79 %** bestimmt (Abbildung 87). Dafür wurde das LC-MS-System Brucker Elute SP (HPG 700) verwendet. Es war mit einer Elektrosprayionisation (ESI (+)) mit Ionenfalle und einem automatischen Probengeber (D-Rheinstetten) ausgestattet. Als stationäre Phase diente eine Intensity Solo 2 C18 RP – Säule (100 x 2,1 mm). Eluiert wurde über einen Wasser (A)/ Acetonitril (B) - Gradienten, angesäuert mit 0,1 % Ameisensäure (A: 0-4 min 98 %, 4-5 min 95 %, 5-9 min 95 %, 9-16 min 5 %, 16-17 min 0 %).

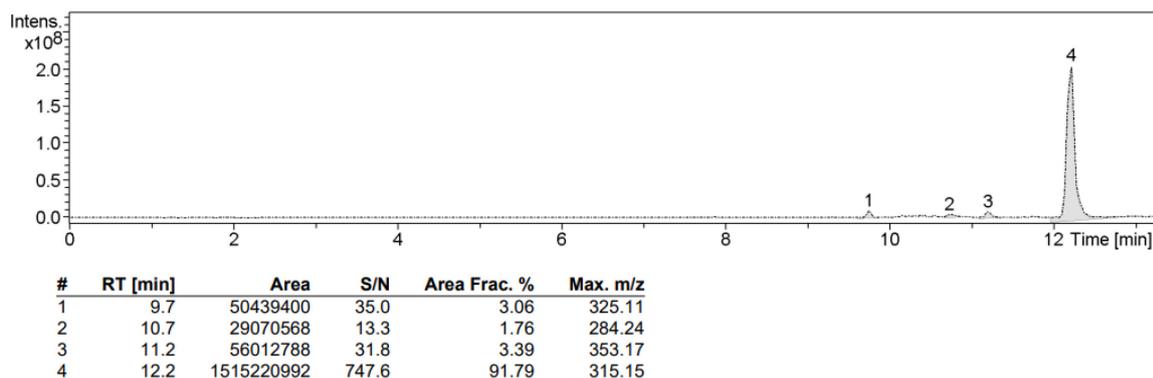


Abbildung 87 - LC-MS-Chromatogramm der CBD-Substanz.

Die Laufzeit betrug 13 min bei 0,3 mL/min. Temperiert wurde auf 50 °C. Detektiert wurde mit dem Massenspektrometer Bruker amaZon speed (D-Rheinstetten) mit ESI, m/z-Spannweite: 80-1200, Ultrascan-Modus mit alternierender Ionisierung.

5.2.5.8 Reinheitsuntersuchung via $^1\text{H-NMR}$

Zur Untersuchung der Reinheit der CBD-Reinsubstanz und zur Überprüfung eines Isomerisierungsvorganges dieser wurde ein $^1\text{H-NMR}$ - mit einem Bruker Avance III 300 bzw. 600 Spektrometer (D-Rheinstetten) aufgenommen. Die Proben wurden in deuteriertem Lösungsmittel (DMSO-d_6) gelöst. Angegeben wurde die chemische Verschiebung in ppm (δ) bezogen auf das Lösungsmittelsignal als internen Standard. Abbildung 88 zeigt das Spektrum von CBD.

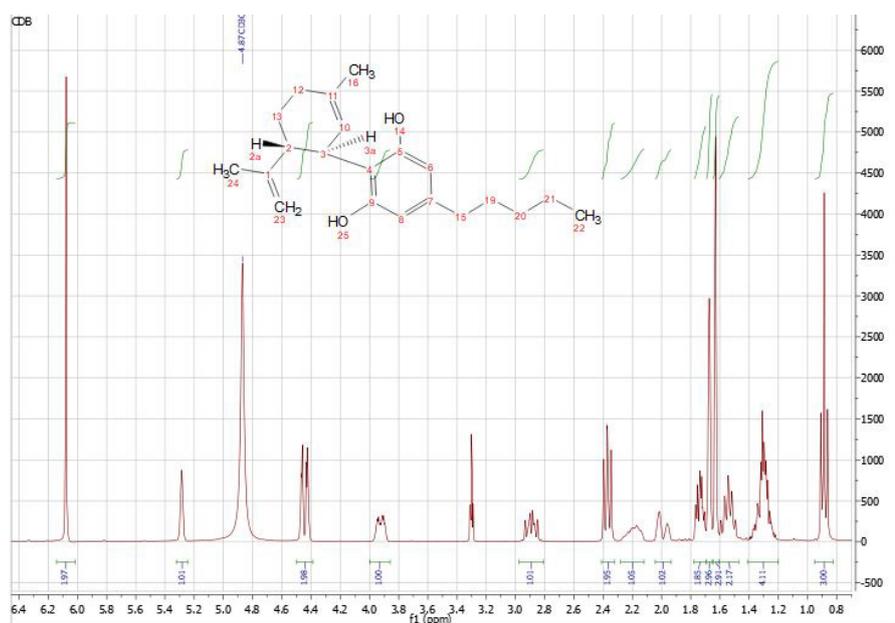


Abbildung 88 - $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der CBD-Substanz.

5.2.5.9 Reinheitsuntersuchung via Massenspektrometrie

Zur Reinheitsuntersuchung wurde außerdem ein Massenspektrum mit einem Expression CMS Massenspektrometer (Advion, USA-Ithaca) aufgenommen. Zur Ionisation diente eine APCI-Einheit, gemessen wurde im positiv (APCI (+)) und negativ (APCI (-)) Modus. Die Angabe der Messdaten erfolgte mit Angabe des Masse-zu-Ladung-Verhältnisses (m/z) sowie der Art des detektierten Ions (Bsp.: $[M+H]^+$) und der Reinheit (%) (siehe Abbildung 89)

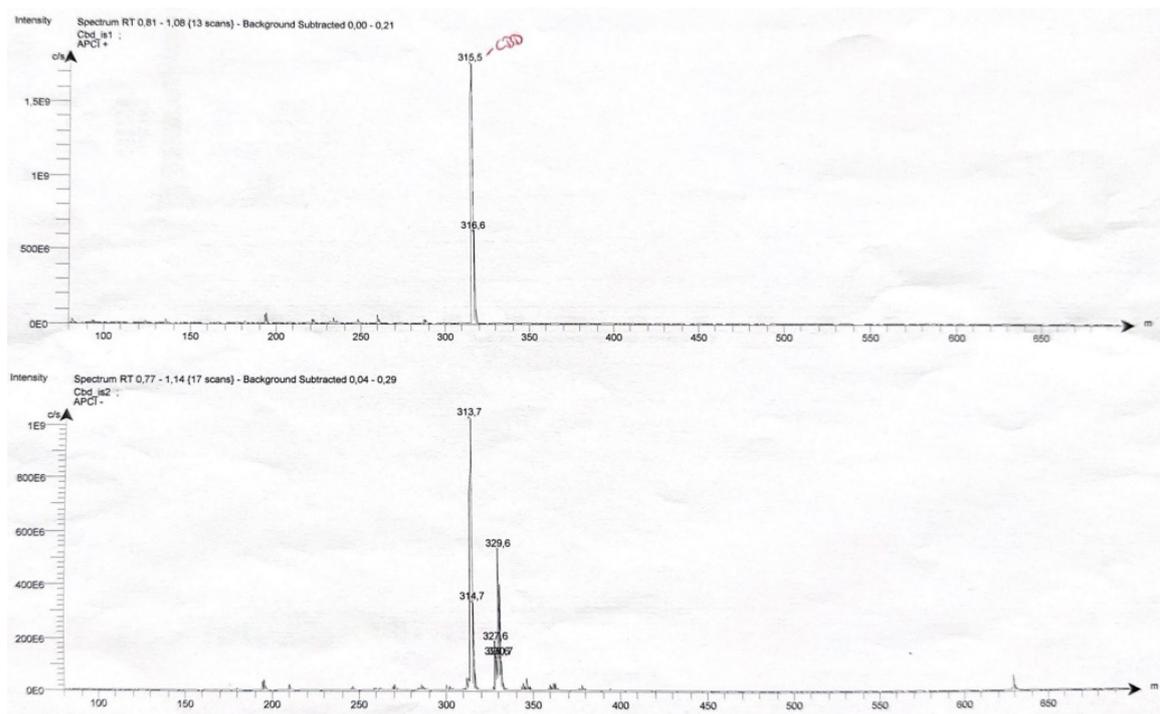


Abbildung 89 - Massenspektrum der CBD-Substanz.

5.2.5.10 Schmelz- und Siedepunktanalyse

Die Bestimmung der Schmelz- und Siedepunkte erfolgte mit einem Büchi M-564 Schmelzpunktmessgerät (D-Essen). Es wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt und ein Mittelwert gebildet.

5.2.6 Rapid Prototyping zur Konstruktion und Realisierung von Rachenmodellen

5.2.6.1 Umwandlung des idealisierten pädiatrischen Modells nach Bickmann u. Wachtel

Das pädiatrische idealisierte Modell nach Bickmann u. Wachtel (PP) (Volumen $\sim 50,3 \text{ cm}^3$) sollte systematisch verändert werden, eine Aussage treffen zu können, ob und in welchem Ausmaß kleinste Veränderungen einen Einfluss auf die Arzneistoffdeposition zur Folge haben. Dafür wurde das PP-Modell per CAD verändert. Eine *.easm*-Datei (=“eassembly“) wurde zur Verfügung gestellt von *RDD Online* und konnte über den Export als *.stl*-Datei (Stereolithographie) über nachfolgende Generierung von Netzen und Netzkörpern bearbeitet werden. Das aus Metall gefertigte Rachenmodell (MP), sowie das adulte Pendant (MA) lag zu Vergleichsuntersuchungen vor. Über das *.stl*-Format werden Netzkoordinaten bereitgestellt, die essentiell für nachfolgende Fertigungsschritte sind. Hierbei handelt es sich jedoch lediglich um Informationen über die Oberfläche eines Objekts, nicht aber über das Volumen. Daher wurde, wie im Nachfolgenden detailliert beschrieben, das Modell in ein 3D-bearbeitbares umgewandelt. Als Werkzeug wurde die Software Autodesk Fusion 360 © 2020 [Autodesk®, USA-San Rafael] verwendet. Dabei wurde sich die Funktion der Generierung eines äußeren Fluidvolumens zunutze gemacht.

Die Umwandlung gliederte sich in 3 Schritte:

- Erstellen eines Negativs in Form eines BREP-Netzes
- Füllen mit Fluid
- Ausblenden des Negativs

Zuerst wurde die Datei als Netz in Autodesk Fusion 360 © im sog. Netz-Arbeitsbereich eingefügt. Um Änderungen an diesem zuzulassen, wurde die Erfassung des Konstruktionsverlaufs deaktiviert. Anschließend wurde das Modell über die Änderungs-Funktion in ein BREP-Netz (engl.: *Boundary Representation*, Begrenzungsdarstellung) konvertiert, welches über Facetten die Oberfläche und somit das dadurch eingeschlossene Volumen abdeckt. Aufgrund der Bildung zu vieler Facetten musste das Modell über die Funktion „Reduzieren“ vereinfacht werden. Die Facetten wurden zu Flächen zusammengefasst und somit die Anzahl der beschreibenden Dreiecke reduziert.

Anschließend wurde ein neues BREP-Netz gebildet (Dichte: 0,20; Adaptiv, Umrandungen aktiviert) (siehe Abbildung 90).

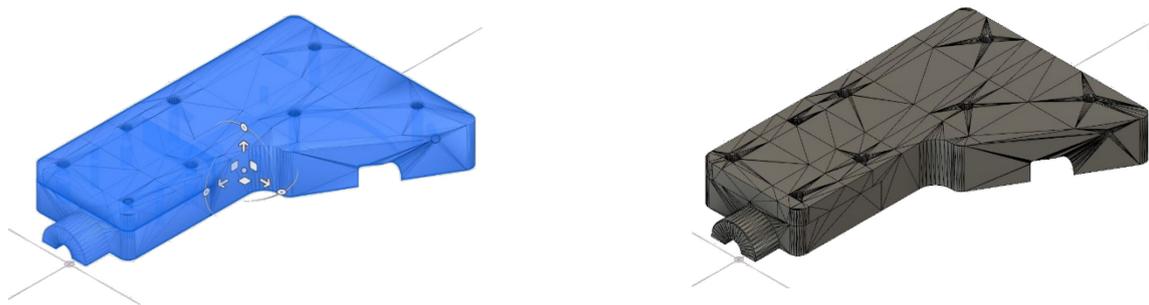


Abbildung 90 - Erstellung eines BREP-Netzes (links: Netzmodell, rechts: BREP-Netzmodell).

Als nächster Schritt wurde ein äußerer Mantel gebaut, der das Rachenmodell einschloss und mit virtuellem Fluid füllte. Er bildete das Negativ (siehe Abbildung 91).

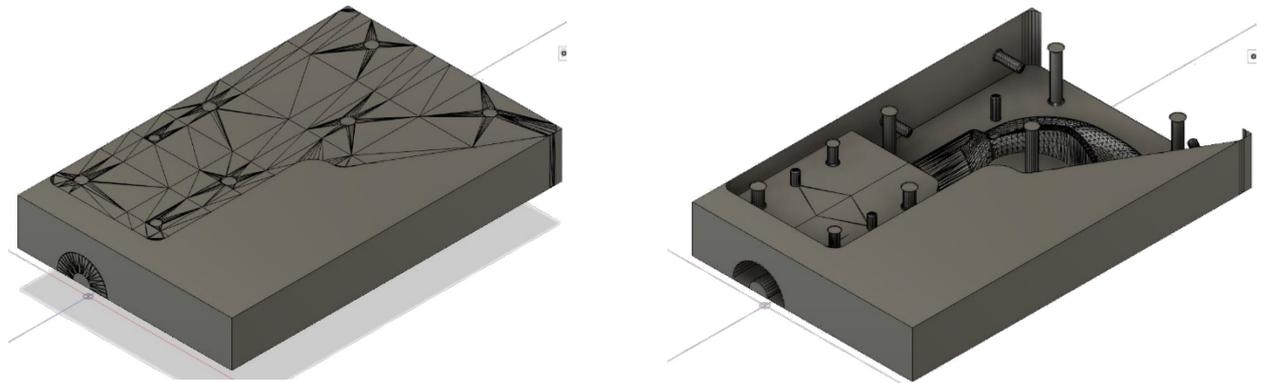


Abbildung 91 - Erzeugung eines Negativs (links) und Ausblenden des Positivs (rechts).

Das eigentliche Rachenmodell, das Positiv, wurde ausgeblendet. Die Aussparungen des äußeren Hohlkörpers wurden nun ebenfalls mit virtuellem Fluid gefüllt und das äußere Fluidvolumen ausgeblendet; ein Netzkörper vom inneren Fluid lag nun vor (siehe Abbildung 92).

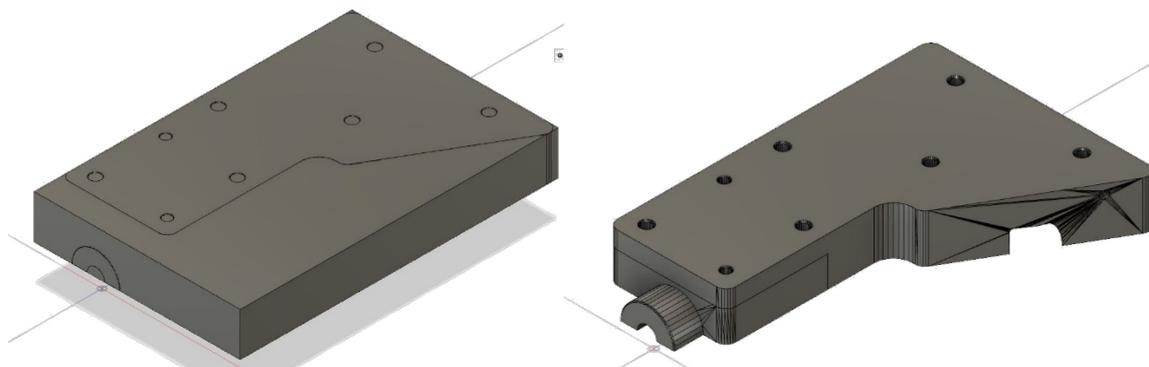


Abbildung 92 - Füllen mit virtuellem Fluid (links) und Ausblenden des Negativs (rechts).

5.2.6.2 Konstruktion der Einengungen

Um das pädiatrische Rachenmodell zu modifizieren, wurde die Software Autodesk Fusion 360 © 2020 [Autodesk®, USA-San Rafael] verwendet. Mithilfe dieser wurden Einsätze, welche im Nachhinein in das Rachenmodell eingesetzt und mit diesem verschmolzen wurden, konstruiert. Die entsprechende CAD-Datei wurde als *.stl*-Datei gespeichert und wie in Kapitel 5.2.6.4 beschrieben verwendet.

5.2.6.2.1 Konstruktion der Trachea-Einengung

Zur Konstruktion der Trachea-Einsätze wurde in einem Kreis mit einem Durchmesser von 10 mm zentral ein Innenkreis mit 4, 6 oder 8 mm (a) gesetzt. Die sich ergebene Ringfläche wurde vertikal zur Fläche um eine Strecke von 5, 10 oder 20 mm (b) extrudiert. Ein Hohlzylinder entstand (Abbildung 93).

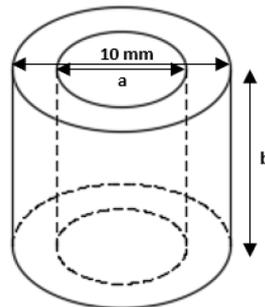


Abbildung 93 – Trachea-Einsatz mit variierendem Innendurchmesser (a) und Länge (b).

5.2.6.2.2 Konstruktion der Epiglottis-Einengung

Ähnlich wie in 5.2.6.2.1 wurde über eine äußere Ellipse mit den Dimensionen 11,06 mm (a), 13,67 mm (b) und einer inneren Ellipse mit 9,06 mm, 7,06 mm und 5,06 mm (c) und 11,67 mm, 9,67 mm und 7,67 mm (d) eine Ringfläche konstruiert. Diese wurde mithilfe der „Sweeping“-Funktion in einem Winkel von 34° extrudiert (Abbildung 94).

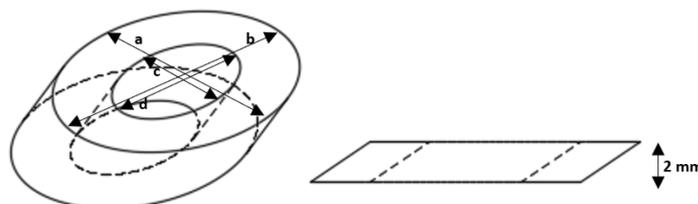


Abbildung 94 - Epiglottis-Einsatz mit variierenden Ellipsendimensionen (c, d).

5.2.6.2.3 Konstruktion der Larynx- Einengung

Zur Konstruktion der Larynx-Einsätze wurde eine Ellipse mit 9,06 mm und 7,3 mm erstellt, in welcher zentral ein Trapez mit den Dimensionen 1,27 bzw. 0,45 mm (a), 4 bzw. 2,78 mm (b) und einer Höhe von 6,776 bzw. 5,776 mm (c) platziert. Die sich ergebende Fläche wurde um 1 mm extrudiert (siehe Abbildung 95).

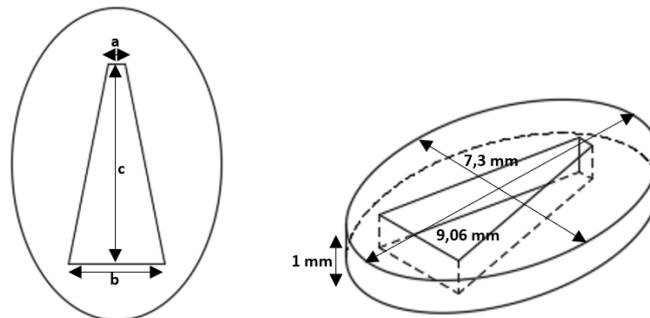


Abbildung 95 - Larynx-Einsatz mit variierender Trapezhöhe (c) und -seiten (a, b).

5.2.6.2.4 Konstruktion der Pharynx- Einengung

Die Grundfläche der Pharynx-Einsätze s ist sichelförmig mit einer Länge von 23,3 mm und einer Wandstärke von 2, 4 oder 6 mm (a). Diese wurde um eine Strecke von 36 mm extrudiert (Abbildung 96).

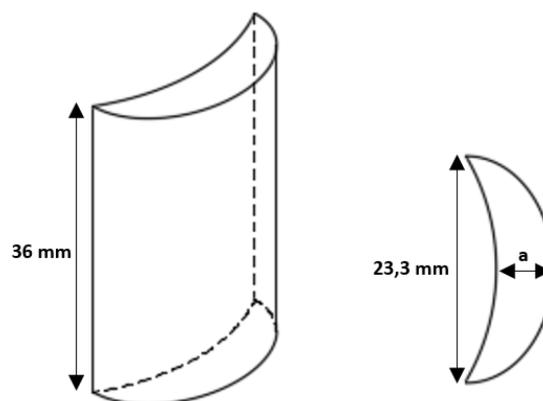


Abbildung 96 - Pharynx-Einsatz mit variierender Wandstärke (a).

5.2.6.2.5 Konstruktion der Zungen-Einengungen

Die variierende Dimension hierbei war das zusätzliche Zungenvolumen. Dabei wurde die Zunge um 5050, 8000 und 10200 mm³ vergrößert. Daraus ergaben sich folgende Dimensionen (Abbildung 97):

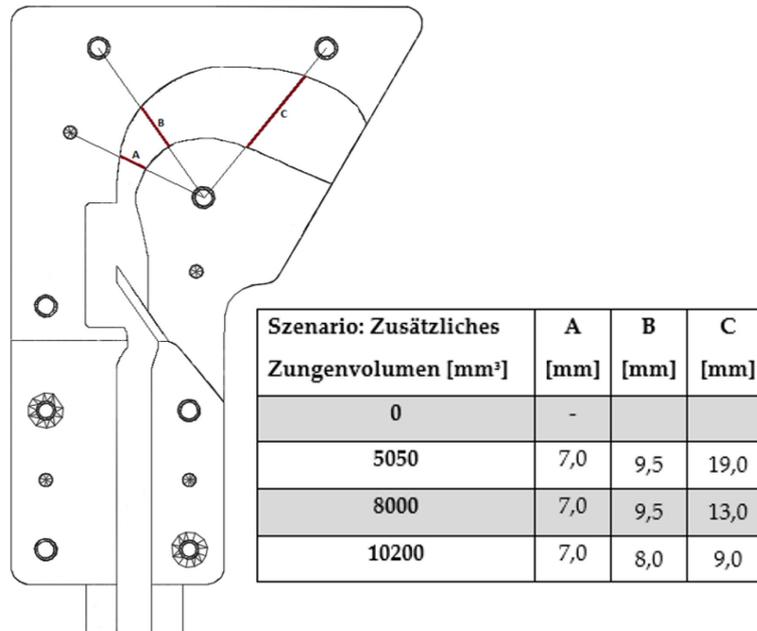


Abbildung 97 - Dimensionen des zusätzlichen Zungenvolumens.

5.2.6.3 Konstruktion eines Rachenmodells mit multiplen Einengungen

Für die Konstruktion eines Rachenmodells, welches multiple Einengungen in verschiedenen Szenarien aufweist, wurden ausgewählte Einsätze aus 5.2.6.2 in einem Modell zusammengeführt. Tabelle 19 fasst die Kombinationen dieser Einsätze zusammen.

Tabelle 19 - Übersicht verwendeter Einsätze zur Darstellung multipler Einengungen.

Einsatz / Szenario	Zunge V [mm ³]	Pharynx WS [mm]	Epiglottis ID [mm]	Larynx Th [mm]	Trachea ID [mm] / L [mm]
1				5,776	4 / 75,5
2	10200	6			
3		6			4 / 75,5
4	10200	6	7,67	5,776	4 / 75,5

ID: Innendurchmesser, L: Länge, Th: Trapezhöhe, V: zusätzliches Volumen, WS: Wandstärke

5.2.6.4 Modellverschmelzung und Slicing

Die erhaltenen *.stl*-Dateien des Rachenmodell und des Einsatzes werden im Slic3r (Prusa Slic3r 2.2.0+win 64, Tschechien) zusammengeführt, vereinigt und danach prozessiert.

Dafür wurde das Rachenmodell zuerst in den Slic3r geladen und anschließend über die Funktion „add part“ der jeweilige Einsatz dem oberen oder unteren Teil des Rachenmodells hinzugefügt; zugehörige Koordinaten finden sich in Tabelle 21. Im Fall der Worst Case Simulation bzw. der multiplen Einengung wurden über gleiche Weise zwei oder mehrere Einsätze eingefügt. Durch anschließendes sogenanntes „Slicen“ wurden die Teile miteinander vereinigt (siehe Abbildung 98). Dabei wird das Modell Schicht für Schicht in ein kinematisches Modell umgewandelt, welches die nötigen Koordinaten und Druckparameter für jede Schicht in einem „G-Code“ bereitstellt.

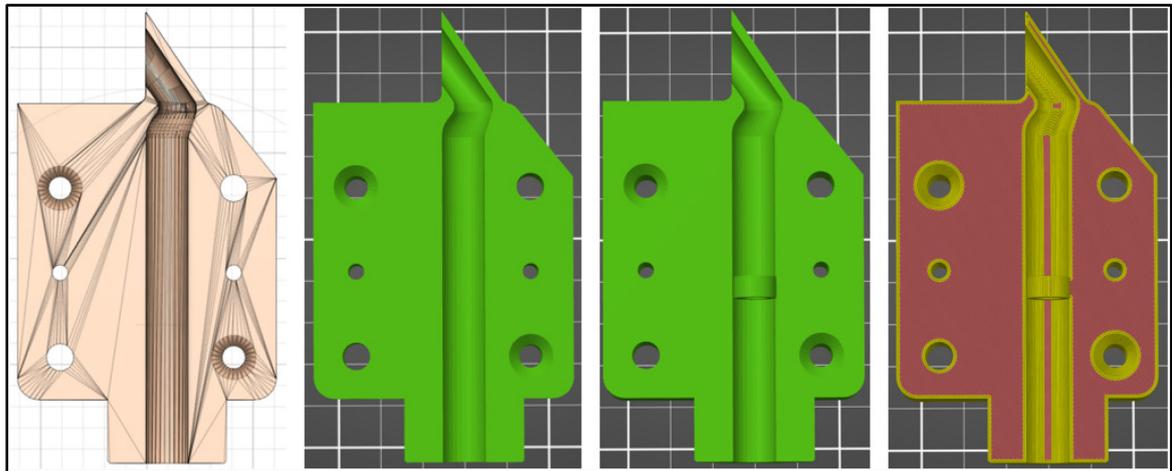


Abbildung 98 - Verschmelzungsprozess: Vom CAD-Modell (links) über das Slicer-Modell ohne (2. von links) und mit Einsatz (3. von links) zum verschmolzenen, geslicten Modell (rechts).

Die Einstellungen für die Reprozessierung der Rachenmodelle in Kombination mit dem jeweiligen Einsatz finden sich in Tabelle 20 und Tabelle 21 im Anhang A.

5.2.6.5 3D-Druck (3DP)

Alle (modifizierten) Rachenmodelle wurden mithilfe der Schmelzschtichtung als Methode des 3D-Druckes (FDM™-Druck) realisiert. An zwei Prusa I3MK3-Geräten (Abbildung 99) [Prusa Research, CZ-Prag], ausgestattet mit Messingdüsen von 0,4 mm Durchmesser und flexiblen Federstahlblechen mit doppelseitiger Polyetherimid (PEI)-Beschichtung, wurden die Rachenmodelle gedruckt (siehe auch Kapitel 1.2). Dafür wurde kommerzielles Filament der Firma *Bavaria filaments* in verschiedenen Farben verwendet, um die Variation der Modelle besser zu visualisieren. Die jeweiligen Druckeinstellungen finden sich in Tabelle 20. Unabhängig vom verwendeten Polymer wurden Filamente mit einem Durchmesser von 1,75 mm benutzt.

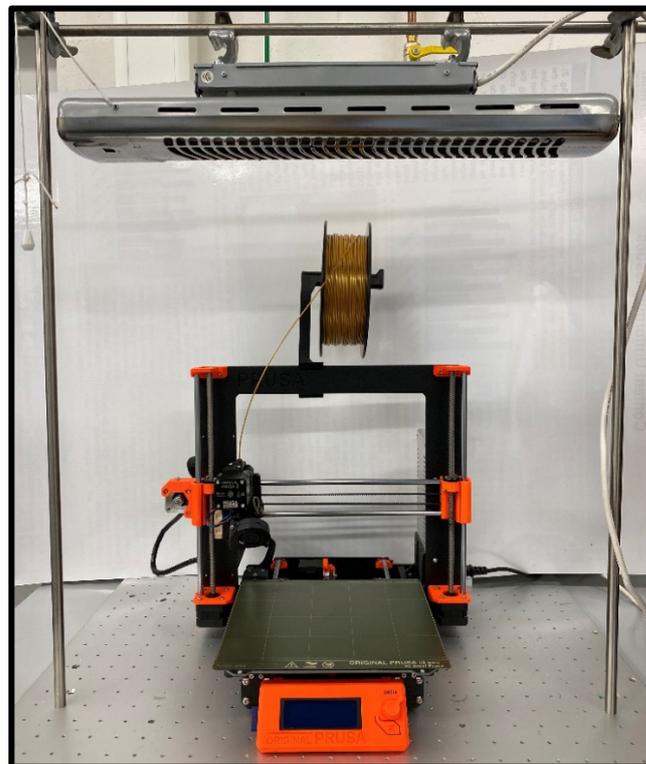


Abbildung 99 - PRUSA I3MK3-Gerät mit Heizstrahler.

5.2.6.5.1 PLA und PET-G

Polylactid (PLA)- und Polyethylterephthalat-Glykol (PETG)-Filamente stellen relativ unproblematisch druckbare Filamente dar, bei denen kein beheizbarer Druckraum nötig ist und verhalten sich hinsichtlich ihrer Druckeigenschaften ähnlich. Sie wurden im für den 3DP niedrigen Temperaturbereich gedruckt; das Druckbett wurde dabei auf nur 70 °C zur besseren Haftung aufgeheizt. Der Druck erfolgte ohne Hilfsstoff direkt auf die PEI-Platte (Tabelle 22, Anhang B).

5.2.6.5.2 ABS, ASA und TPU 98

Im Gegensatz zu den unter 5.2.6.5.1 genannten Polymeren mussten die Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS)-, Acryl-Styrol-Acrylnitril (ASA)- und Thermoplastisches Polyurethan (TPU 98; die Zahl 98 steht für die Shore-Härte) -Filamente gesondert behandelt werden, da sie höhere Erweichungszeiten aufweisen. Da eine Temperaturreduktion während des Druckes ein Ablösen und Verziehen des Modells zur Folge hat und die verwendeten Prusa-Geräte nicht über einen beheizbaren Druckraum verfügen, wurde ein zusätzlicher Heizstrahler (reer, Modell 1901.06) über einem der Drucker in einem Abstand von 46 cm angebracht (siehe Abbildung 99). Dieser erzeugte eine Temperatur von 62 °C über der Druckplatte. Zusätzlich wurde die automatische Lüftung deaktiviert. Des Weiteren wurde ein Klebstoff auf wässriger Basis (*tesa Easy Stick*®) aus polymeren Harzen und Natriumstearat auf der Kontaktfläche zwischen Rachenmodell und PEI-Beschichtung aufgetragen, um während des Druckes die Adhäsion des Polymers zu erhöhen und die Ablösbarkeit nach dem Druck von der Platte zu verbessern. Die Einstellungen sind in Tabelle 23 Anhang B zu finden.

5.2.6.6 Post-Processing

Um die Auswirkung der Oberflächenrauigkeit zu untersuchen, wurden, neben der Variation der Schichthöhe während des Drucks, die inneren Luftwege des pädiatrischen Bickmann u. Wachtel-Modells (PLA, Schichthöhe: 0,15 mm) nach vorherigem Vermessen mit einem Harz behandelt. Dafür wurde das Epoxid Harz XTC-3D® (Smooth-On) auf die Innenwandungen des Modells aufgetragen und für 24h getrocknet.

5.2.7 Statistische Methoden und graphische Darstellungen

Die statistische Auswertung inklusive Varianzanalyse wurde mit Microsoft® Excel® 2012 [Microsoft Corporation, USA-Redmond] durchgeführt. Dabei wurden die Einflüsse der physiologischen und anatomischen Parameter in Bezug auf die extrathorakale und pulmonale Deposition sowie der IVLD untersucht. F- und t-Test wurden für ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ für jeden Vergleich durchgeführt. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels Origin®Pro 2020 [OriginLab Corporation, USA-Northampton]. Die chemischen Strukturen der Arzneistoffe wurden mithilfe der Software Chemdraw Professional 19.1.1 [Perkin Elmer, USA-Waltham] gezeichnet. Gemessene und vorhergesagte H^1 -NMR-Spektren wurden per MestReNova-Software 14.2.0 [Mestrelab Research, ES-Santiago de Compostela] erhalten.

6 Literatur

1. Henning, A., Hein, S. & Schneider, M. Pulmonary drug delivery: medicines for inhalation. in *Drug Delivery. Handbook of Experimental Pharmacology* (ed. Schäfer-Korting, M.) 171–192 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2009).
2. Sanders, M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim. Care Respir. J.* **16**, 71–81 (2007).
3. Bennet, C. *Theatri tabidorum vestibulum: seu exercitationes dianoeticae cum historiis et experimentis demonstratives*. (Newcomb, 1654).
4. Mudge, J. *A radical and expeditious cure for a recent catarrhus cough*. (Allen, E., 1778).
5. Aiache, J. Aerosol Spa Therapy in France. *J. Aerosol Med. Depos. Clear. Eff. Lung* **3**, 85–120 (1990).
6. Schindler, E. Respirationstrakt. *Pschyrembel online* www.pschyrembel.de/Respirationstrakt/K0JQF (2018).
7. Amirav, I., Newhouse, M., Minocchieri, S., Castro-Rodriguez, J. & Schüepf, K. Factors that affect the efficacy of inhaled corticosteroids for infants and young children. *J. Allergy Clin. Immunol.* **125**, 1206–1211 (2010).
8. Groneberg, D. A., Witt, C., Wagner, U., Chung, K. F. & Fischer, A. Fundamentals of pulmonary drug delivery. *Respir. Med.* **97**, 382–387 (2003).
9. Brandes, R., Lang, F. & Schmidt, R. F. *Physiologie des Menschen*. (Springer Verlag, 2019).
10. Voshaar, T. Bedeutung der Feinpartikeldosis und der kleinen Atemwege für die Therapie des Asthma bronchiale mit Fixkombinationen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **134**, 390–393 (2009).
11. Zubereitungen zur Inhalation. in *European Pharmacopeia 1419–1426* (Deutscher Apotheker Verlag, 2020).
12. Zhou, Q. T., Leung, S. S. Y., Tang, P., Parumasivam, T., Loh, Z. H. & Chan, H. K. Inhaled formulations and pulmonary drug delivery systems for respiratory infections. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **85**, 83–99 (2014).
13. Blasi, F., Carnovale, V., Cimino, G., Lucidi, V., Salvatore, D., Messori, B., Bartezaghi, M., Muscianisi, E. & Porpiglia, P. Treatment compliance in cystic fibrosis patients with chronic pseudomonas aeruginosa infection treated with tobramycin inhalation powder: the FREE study. *Respir. Med.* **138**, 88–94 (2018).
14. Shoyele, S. A. & Slowey, A. Prospects of formulating proteins/peptides as aerosols for pulmonary drug delivery. *Int. J. Pharm.* **314**, 1–8 (2006).
15. LiCalsi, C., Christensen, T., Bennett, J. V., Phillips, E. & Witham, C. Dry powder inhalation as a potential delivery method for vaccines. *Vaccine* **17**, 1796–1803 (1999).

16. Webb, J., Rees, J. & Clark, T. . A comparison of the effects of different methods of administration of β -2-sympathomimetics in patients with asthma. *Br. J. Dis. Chest* **76**, 351–357 (1982).
17. Geller, D., Weers, J. & Heuerding, S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **24**, 175–182 (2011).
18. Komase, Y., Asako, A., Kobayashi, A. & Sharma, R. Ease-of-use preference for the ELLIPTA® dry powder inhaler over a commonly used single-dose capsule dry powder inhaler by inhalation device-naïve Japanese volunteers aged 40 years or older. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **9**, 1365–1375 (2014).
19. Rangaraj, N., Pailla, S. & Sampathi, S. Insight into pulmonary drug delivery: Mechanism of drug deposition to device characterization and regulatory requirements. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **54**, 1–21 (2019).
20. Laube, B. L., Janssens, H. M., de Jongh, F. H., Devadason, S. G., Dhand, R., Diot, P., Everard, M. L., Horvath, I., Navalesi, P., Voshaar, T. & Chrystyn, H. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* **37**, 1308 LP – 1417 (2011).
21. Kaur, R., Garg, T., Rath, G. & Goyal, A. Advanced aerosol delivery devices for potential cure of acute and chronic diseases. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **31**, 495–530 (2014).
22. Newman, S. P. Aerosol physiology, deposition, and metered dose inhalers. *Allergy Proc.* **12**, 41–45 (1991).
23. Below, A. Modelluntersuchungen zur Partikeldeposition inhalativer Arzneiformen bei Kindern und Erwachsenen. (Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 2013).
24. Newman, S. P. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* **88**, 152S-160S (1985).
25. Ederle, K., Adolph, J., Alschner, G., Askar, B., Asten, S., Bachfischer, H., Bamberg, R., Bästlein, S., Baumann, E., Becher, G., Beck, E., Bergmann, M., Beuing, H., Bezler, A., Blum, H. C., Bock, A., Böge, K., Botzen, U., Brachmann, I., *et al.* Improved control of asthma symptoms with a reduced dose of HFA-BDP extrafine aerosol: An open-label, randomised study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **7**, 45–55 (2003).
26. Heyder, J., Gebhart, J., Rudolf, C. & Schiller, F. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005 - 15 μ m. *J. Aerosol Sci.* **17**, 811–825 (1986).
27. Dolovich, M. A., MacIntyre, N. R., Anderson, P. J., Camargo, J., Chew, N., Cole, C. H., Dhand, R., Fink, J. B., Gross, N. J., Hess, D. R., Hickey, A. J., Kim, C. S., Martonen, T. B., Pierson, D. J., Rubin, B. K. & Smaldone, G. C. Consensus statement: aerosols and delivery devices. *Respir. Care* **45**, 589–596 (2000).
28. Pritchard, J. N. The influence of lung deposition on clinical response. *J. Aerosol Med.* **14**, 19–26 (2001).
29. Stahlhofen, W., Gebhart, J., Heyder, J. & Scheuch, G. New regional deposition data

- of the human respiratory tract. *J. Aerosol Sci.* **14**, 186–188 (1983).
30. Hamid, Q., Song, Y., Kotsimbos, T. C., Minshall, E., Bai, T. R., Hegele, R. G. & Hogg, J. C. Inflammation of small airways in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **100**, 44–51 (1997).
 31. Kraft, M., Djukanovic, R., Wilson, S., Holgate, S. T. & Martin, R. J. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **154**, 1505–1510 (1996).
 32. Roche, W. R. Inflammatory and structural changes in the small airways in bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **157**, 1–4 (1998).
 33. Donnell, D. & Anderson, R. Comparative particle size of inhaled corticosteroids. in *ACAAI* (2001).
 34. Wiedmann, T., Bhatia, R. & Wattenberg, L. Drug solubilization in lung surfactant. *J. Control. Release* **65**, 43–47 (2000).
 35. Heyder, J. Particle transport onto human airway surfaces. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* **119**, 29–50 (1982).
 36. Olsson, B., Bondesson, E., Borgström, L., Edsbäcker, S., Ekelund, K., Gustavsson, L. & Hegelund-myrbäck, T. Pulmonary drug metabolism, clearance and absorption. in *Controlled Pulmonary Drug Delivery. Advances in Delivery Science and Technology* (eds. Smyth, H. & Hickey, A.) 21–50 (Springer, New York, NY, 2011).
 37. Murnane, D., Hutter, V. & Harang, M. Pharmaceutical aerosols and pulmonary drug delivery. in *Aerosol Science: Technology and Applications* (eds. Colbeck, I. & Lazaridis, M.) 221–269 (John Wiley & Sons, Ltd, 2013).
 38. Burger, J. L., Cape, S. P., Braun, C. S., McAdams, D. H., Best, J. A., Bhagwat, P., Pathak, P., Rebits, L. G. & Sievers, R. E. Stabilizing Formulations for Inhalable Powders of Live-Attenuated Measles Virus Vaccine. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **21**, 25–34 (2008).
 39. Kleemann, E., Neu, M., Jekel, N., Fink, L., Schmehl, T., Gessler, T., Seeger, W. & Kissel, T. Nano-carriers for DNA delivery to the lung based upon a TAT-derived peptide covalently coupled to PEG–PEI. *J. Control. Release* **109**, 299–316 (2005).
 40. Gil, E., Garcia-Alonso, F., Boldeanu, A. & Baleeiro Teixeira, T. Safety and efficacy of self-administered inhaled loxapine (ADASUVE) in agitated patients outside the hospital setting: protocol for a phase IV, single-arm, open-label trial. *BMJ Open* **8**, e020242 (2018).
 41. Lipp, M. M., Batycky, R., Moore, J., Leinonen, M. & Freed, M. I. Preclinical and clinical assessment of inhaled levodopa for OFF episodes in Parkinson’s disease. *Sci. Transl. Med.* **8**, 360ra136 (2016).
 42. Rosenstock, J., Cefalu, W. T., Hollander, P. A., Belanger, A., Eliaschewitz, F. G., Gross, J. L., Klioze, S. S., St. Aubin, L. B., Foyt, H., Ogawa, M. & Duggan, W. T. Two-year pulmonary safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **31**, 1723–1728 (2008).

43. Hitzman, C. J., Elmquist, W. F., Wattenberg, L. W. & Wiedmann, T. S. Development of a Respirable, Sustained Release Microcarrier for 5-Fluorouracil I: In Vitro Assessment of Liposomes, Microspheres, and Lipid Coated Nanoparticles. *J. Pharm. Sci.* **95**, 1114–1126 (2006).
44. Tonnis, W. F., Lexmond, A. J., Frijlink, H. W., de Boer, A. H. & Hinrichs, W. L. J. Devices and formulations for pulmonary vaccination. *Expert Opin. Drug Deliv.* **10**, 1383–1397 (2013).
45. Flume, P. & Klepser, M. E. The rationale for aerosolized antibiotics. *Pharmacotherapy* **22**, 71S–79S (2002).
46. Olschewski, H., Walmrath, D., Schermuly, R., Ghofrani, A., Grimminger, F. & Seeger, W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann. Intern. Med.* **124**, 820–824 (1996).
47. Klonoff, D. C. Inhaled insulin. *Diabetes Technol. Ther.* **1**, 307–313 (1999).
48. Gao, J. Vaccination with CanSinoBIO's inhaled COVID-19 vaccine has begun in China. *J. Biosaf. Biosecurity* **4**, 163 (2022).
49. Twycross, R., Prommer, E., Mihalyo, M. & Wilcock, A. Fentanyl (transmucosal). *J. Pain Symptom Manage.* **44**, 131–149 (2012).
50. Amado, M. & Portnoy, J. Diagnosing asthma in young children. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **6**, 101–105 (2006).
51. Taube, C. & Kovacs, Z. Asthma bronchiale und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD). in *Therapie-Handbuch - Pneumologie* (eds. Vogelmeier, C. F., Behr, J., Böing, S., Criée, C., Diel, R., Frank, W., Frye, B. C., Herkenrath, S. D., Kirschbaum, A., Köhler, D., Kovacs, Z., Loddenkemper, R., Magdorf, K., Melichar, V., Müller-Quernheim, J., Nilius, G., J. Randerath, W., Rietschel, E., Rosewich, M., et al.) 56–77 (Urban & Fischer, 2022).
52. Elias, J. A., Zhu, Z., Chupp, G. & Homer, R. J. Airway remodeling in asthma. *J. Clin. Invest.* **104**, 1001–1006 (1999).
53. Lahzami, S. & King, G. G. Targeting small airways in asthma: The new challenge of inhaled corticosteroid treatment. *Eur. Respir. J.* **31**, 1145–1147 (2008).
54. Schulz, M., Martin, E., Dalhoff, K., Schäfer, H., Alsdorf, E., Köhler, M., Worth, H., Crilée, C., Weber, M., Hellmann, A., Lommatzsch, M., Taube, C., Schneider, A., Freitag, M., Nowak, D., Kraus, T., Ochmann, U. & Kainer, F. *Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung*. (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2020).
55. Zainudin, B. M., Biddiscombe, M., Tolfree, S. E., Short, M. & Spiro, S. G. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurised metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution. *Thorax* **45**, 469–473 (1990).
56. Son, Y.-J. & McConville, J. T. Advancements in dry powder delivery to the lung.

- Drug Dev. Ind. Pharm.* **34**, 948–959 (2008).
57. Telko, M. & Hickey, A. Dry Powder Inhaler Formulation. *Respir. Care* **50**, 1209 LP – 1227 (2005).
 58. Barry, P. W. & O’Callaghan, C. The influence of inhaler selection on efficacy of asthma therapies. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **55**, 879–923 (2003).
 59. Dolovich, M., Ahrens, R., Hess, D., Anderson, P., Dhand, R., Rau, J. L., Smaldone, G. C. & Guyatt, G. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* **127**, 335–371 (2005).
 60. Labiris, N. R. & Dolovich, M. B. Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **56**, 600–612 (2003).
 61. Myrdal, P. B., Sheth, P. & Stein, S. W. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development. *AAPS PharmSciTech* **15**, 434–455 (2014).
 62. Rogueda, P., Lallement, A., Traini, D., Iliev, I. & Young, P. Twenty years of HFA pMDI patents: facts and perspectives. *J. Pharm. Pharmacol.* **64**, 1209–1216 (2012).
 63. Vega, J. C. & Toneguzzo, F. Non-ozone depleting medicinal formulations with low greenhouse effect. *Dtsch. Patent- und Markenamt DE* **10 2012**, (2011).
 64. Corr, S. & Noakes, T. J. Composition comprising salbutamol sulphate. *Eur. Pat. Off. EP* **2 766 0**, (2015).
 65. Stein, S. W. & Myrdal, P. B. The Relative Influence of Atomization and Evaporation on Metered Dose Inhaler Drug Delivery Efficiency. *Aerosol Sci. Technol.* **40**, 335–347 (2006).
 66. Bell, J. H., Hartley, P. S. & Cox, J. S. G. Dry powder aerosols I: A new powder inhalation device. *J. Pharm. Sci.* **60**, 1559–1564 (1971).
 67. Steckel, H. Technologie: Moderne Pulverinhalate. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **143**, 61 (2003).
 68. Newman, S., Malik, S., Hirst, P., Pitcairn, G., Heide, A., Pabst, J., Dinkelaker, A. & Fleischer, W. Lung deposition of salbutamol in healthy human subjects from the MAGhaler dry powder inhaler. *Respir. Med.* **96**, 1026–1032 (2002).
 69. Ganderton, D. General factors influencing drug delivery to the lung. *Respir. Med.* **91**, 13–16 (1997).
 70. Ganderton, D. Targeted delivery of inhaled drugs: Current challenges and future goals. *J. Aerosol Med. Depos. Clear. Eff. Lung* **12**, 3–8 (1999).
 71. Iwanaga, T., Tohda, Y., Nakamura, S. & Suga, Y. The Respimat® Soft Mist Inhaler: Implications of Drug Delivery Characteristics for Patients. *Clin. Drug Investig.* **39**, 1021–1030 (2019).
 72. Denyer, J., Pavia, D. & Zierenberg, B. New liquid drug aerosol devices for inhalation therapy. *Eur. Respir. Rev.* **10**, 187–191 (2000).

73. Vincken, W., Bantje, T., Middle, M., Gerken, F. & Moonen, D. Long-Term Efficacy and Safety of Ipratropium Bromide plus Fenoterol via Respimat((R)) Soft Misttrade mark Inhaler (SMI) versus a Pressurised Metered-Dose Inhaler in Asthma. *Clin. Drug Investig.* **24**, 17–28 (2004).
74. Kilfeather, S., Ponitz, H., Beck, E., Schmidt, P., Lee, A., Bowen, I. & Hesse, C. Improved delivery of ipratropium bromide/fenoterol from Respimat Soft Mist Inhaler in patients with COPD. *Respir. Med.* **98**, 387–397 (2004).
75. von Berg, A., Jeena, P., Soemantri, P., Vertruyen, A., Schmidt, P., Gerken, F. & Razzouk, H. Efficacy and safety of ipratropium bromide plus fenoterol inhaled via Respimat Soft Mist Inhaler vs. a conventional metered dose inhaler plus spacer in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.* **37**, 264–272 (2004).
76. Dahl, R. & Kaplan, A. A systematic review of comparative studies of tiotropium Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with chronic obstructive pulmonary disease: does inhaler choice matter? *BMC Pulm. Med.* **16**, 135 (2016).
77. Brand, P., Hederer, B., Austen, G., Dewberry, H. & Meyer, T. Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **3**, 763–770 (2008).
78. Dalby, R., Spallek, M. & Voshaar, T. A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler. *Int. J. Pharm.* **283**, 1–9 (2004).
79. Pavia, D. & Moonen, D. Preliminary data from phase II studies with Respimat, a propellant-free soft mist inhaler. *J. Aerosol Med.* **12**, S33-9 (1999).
80. Smaldone, G., Fuhrer, J., Steigbigel, R. & McPeck, M. Factors determining pulmonary deposition of aerosolized pentamidine in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* **143**, 727–737 (1991).
81. Drăgănescu, D., Lupuliasa, D., Dragomiroiu, G. B., Roșca, A., Hîncu, L. & Cioacă, D. 3D printing pharmaceutical formulation of drugs in personalized therapy. *Farmacia* **67**, 1–9 (2019).
82. Vulfsons, S., Ognitz, M., Bar-Sela, G., Raz-Pasteur, A. & Eisenberg, E. Cannabis treatment in hospitalized patients using the SYQE inhaler: Results of a pilot open-label study. *Palliat. Support. Care* **18**, 12–17 (2020).
83. Aviram, J., Atzmony, D. & Eisenberg, E. Long-term effectiveness and safety of medical cannabis administered through the metered-dose Syqe Inhaler. *Pain Reports* **7**, E1011 (2022).
84. Dinh, K., Myers, D. J., Glazer, M., Shmidt, T., Devereaux, C., Simis, K., Noymer, P. D., He, M., Choosakul, C., Chen, Q. & Cassella, J. V. In vitro aerosol characterization of Staccato® Loxapine. *Int. J. Pharm.* **403**, 101–108 (2011).
85. Noymer, P., Myers, D., Glazer, M., Fishman, R. & Cassella, J. The Staccato System: Inhaler Design Characteristics for Rapid Treatment of CNS Disorders. in *Respiratory Drug Delivery* 11–20 (2010).
86. Spyker, D., Munzar, P. & Cassella, J. Pharmacokinetics of loxapine following

- inhalation of a thermally generated aerosol in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* **50**, 169–179 (2010).
87. European Medicines Agency. Adasuve. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adasuve>.
88. Rabinowitz, J. D., Wensley, M., Lloyd, P., Myers, D., Shen, W., Lu, A., Hodges, C., Hale, R., Mufson, D. & Zaffaroni, A. Fast Onset Medications through Thermally Generated Aerosols. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **309**, 769 (2004).
89. Myers, D. J., Timmons, R. D., Lu, A. T., Hale, R. L., Solas, D. W., Soni, P. & Rabinowitz, J. D. The Effect of Film Thickness on Thermal Aerosol Generation. *Pharm. Res.* **24**, 336–342 (2007).
90. Dinh, K., Myers, D. J., Glazer, M., Shmidt, T., Devereaux, C., Simis, K., Noymer, P. D., He, M., Choosakul, C., Chen, Q., Cassella, J. V & Keating, G. M. Loxapine Inhalation Powder: A Review of its Use in the Acute Treatment of Agitation in Patients with Bipolar Disorder or Schizophrenia. *Int. J. Pharm.* **403**, 101–108 (2011).
91. Dinh, K., Myers, D., Noymer, P. & Cassella, J. In vitro aerosol deposition in the oropharyngeal region for Staccato® loxapine. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **23**, 253–260 (2010).
92. Stahlhofen, W., Gebhart, J. & Heyder, J. Biological variability of regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **5**, 348–352 (1981).
93. Yu, C. P. & Diu, C. K. A probabilistic model for intersubject deposition variability of inhaled particles. *Aerosol Sci. Technol.* **1**, 355–362 (1982).
94. Yeates, D., Gerrity, T. & Garrard, C. Characteristics of tracheobronchial deposition and clearance in man. *Ann. Occup. Hyg.* **26**, 245–257 (1982).
95. Rubin, B. K. & Fink, J. B. Aerosol therapy for children. *Respir. Care Clin. N. Am.* **7**, 175–213, v (2001).
96. Gotz, M. The development of the lungs and the lung-function from infancy to adolescence. in *Atemwege- und Lungenkrankheiten* 110–118 (1984).
97. Reid, L. The Embryology of the Lung. *Dev. lung* **1**, 97–122 (1967).
98. Dunnill, M. . Postnatal Growth of the Lung. *Thorax* **17**, 329–333 (1962).
99. Willson, H. Postnatal development of the lung. *Am. J. Anat.* **41**, (1928).
100. Emery, J. L. & Mithal, A. The number of alveoli in the terminal respiratory unit of man during late intrauterine life and childhood. *Arch. Dis. Child.* **35**, 544–547 (1960).
101. Amirav, I. & Newhouse, M. T. Deposition of small particles in the developing lung. *Paediatr. Respir. Rev.* **13**, 73–78 (2012).
102. Alderson, P., Secker-Walker, R., Strominger, D., Markham, J. & Hill, R. Pulmonary deposition of aerosols in children with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* **84**, 479–484 (1974).

103. MacGregor, J. *Introduction to the Anatomy and Physiology of Children*. (Routledge, 2008).
104. Chua, H. L., Collis, G. G. & Newbury, A. . The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* **7**, 2185–2191 (1994).
105. Becquemin, M., Swift, D., Bouchikhi, A., Roy, M. & Teillac, A. Particle deposition and resistance in the noses of adults and children. *Eur. Respir. J.* **4**, 694–702 (1991).
106. Stoelting, R. & Miller, R. *Basics of Anesthesia*. (Churchill Livingstone, 1989).
107. Crawford, D. Understanding childhood asthma and the development of the respiratory tract. *Nurs. Child. Young People* **23**, 25–34 (2011).
108. Allen, G., Shortall, B., Gemci, T., Corcoran, T. & Chigier, N. . Computational simulations of airflow in an in vitro model of the pediatric upper airways. *J. Biomech. Eng.* **126**, 604–613 (2004).
109. Fitch, W. & Giedd, J. Morphology and development of the human vocal tract: a study using magnetic resonance imaging. *J. Acoust. Soc. Am.* **106**, 1511–1522 (1999).
110. Stuart, B. Deposition of Inhaled Aerosols. *Arch. Intern. Med.* **131**, 60–73 (1973).
111. Dixon, M., Crawford, D., Teasdale, D. & Murphy, J. *Nursing the Highly Dependent Child or Infant: A Manual of Care*. (John Wiley & Sons, Inc., 2009).
112. Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C. P. M., Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D. C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R., Viegi, G. & Wagner, J. Standardisation of Spirometry. *Eur. Respir. J.* **26**, 319–338 (2005).
113. Piccioni, P., Tassinari, R., Carosso, A., Carena, C., Bugiani, M. & Bono, R. Lung function changes from childhood to adolescence: A seven-year follow-up study. *BMC Pulm. Med.* **15**, 1–8 (2015).
114. Ehtezazi, T., Horsfield, M. A., Barry, P. W. & Goodenough, P. Effect of Device Inhalational Resistance on the Three-Dimensional Configuration of the Upper Airway. *J. Pharm. Sci.* **94**, 1418–1426 (2005).
115. Brand, P., Häussinger, K., Meyer, T., Scheuch, G., Schulz, H., Selzer, T. & Heyder, J. Intrapulmonary distribution of deposited particles. *J. Aerosol Med.* **12**, 275–284 (1999).
116. Ehtezazi, T., Horsfield, M., Barry, P. & O'Callaghan, C. Dynamic change of the upper airway during inhalation via aerosol delivery devices. *J. Aerosol Med. Depos. Clear. Eff. Lung* **17**, 325–334 (2004).
117. Grgic, B., Finlay, W. H., Burnell, P. K. P. & Heenan, A. F. In vitro intersubject and intrasubject deposition measurements in realistic mouth–throat geometries. *J. Aerosol Sci.* **35**, 1025–1040 (2004).
118. Svartengren, K., Lindestad, P. A., Svartengren, M., Bylin, G., Philipson, K. & Camner, P. Deposition of inhaled particles in the mouth and throat of asthmatic

- subjects. *Eur. Respir. J.* **7**, 1467–1473 (1994).
119. Zimmermann, T. Asthma bronchiale bei Kindern. in *Therapie-Handbuch - Pneumologie* (eds. Vogelmeier, C. F., Behr, J., Böing, S., Criée, C., Diel, R., Frank, W., Frye, B. C., Herkenrath, S. D., Kirschbaum, A., Köhler, D., Kovacs, Z., Loddenkemper, R., Magdorf, K., Melichar, V., Müller-Quernheim, J., Nilius, G., J. Randerath, W., Rietschel, E., Rosewich, M., et al.) 78–87 (Urban & Fischer, 2022).
120. Lourenço, R. V., Loddenkemper, R. & Carton, R. W. Patterns of distribution and clearance of aerosols in patients with bronchiectasis. *Am. Rev. Respir. Dis.* **106**, 857–866 (1972).
121. Newman, S. P., Pavia, D., Garland, N. & Clarke, S. W. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* **119**, 57–65 (1982).
122. Dolovich, M., Ruffin, R. E., Roberts, R. & Newhouse, M. T. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* **80**, 911–915 (1981).
123. Crompton, G. K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* **119**, 101–104 (1982).
124. Newman, S., Pavia, D. & Morén, F. Deposition of Pressurized Aerosols in the Human Respiratory Tract. *Thorax* **36**, 52–55 (1981).
125. Dolovich, M. Characterization of medical aerosols: Physical and clinical requirements for new inhalers. *Aerosol Sci. Technol.* **22**, 392–399 (1995).
126. Wolsdorf, J., Swift, D. & Avery, M. Mist therapy reconsidered; an evaluation of the respiratory deposition of labelled water aerosols produced by jet and ultrasonic nebulizers. *Pediatrics* **43**, 799–808 (1969).
127. Wachtel, H., Bickmann, D., Breitzkreutz, J. & Langguth, P. Can pediatric throat models and air flow profiles improve our dose finding strategy? *Respir. Drug Deliv.* 195–204 (2010).
128. Janssens, H., Krijgsman, A., Verbraak, T., Hop, W., De Jongste, J. & Tiddens, H. Determining Factors of Aerosol Deposition for Four pMDI-Spacer Combinations in an Infant Upper Airway Model. *J. Aerosol Med. Depos. Clear. Eff. Lung* **17**, 51–61 (2004).
129. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *National Heart, Lung and Blood Institute, NIH Publication No. 97-4051* at (2007).
130. de Boer, A., Winter, H. . & Lerk, C. Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers Part 1. Inhalation characteristics, work of breathing and volunteers' preference in dependence of the inhaler resistance. *Int. J. Pharm.* **130**, 231–244 (1996).
131. Malton, A., Sumbly, B. & Dandiker, Y. A comparison of in-vitro drug delivery from salbutamol Diskus and terbutaline Turbobaler inhalers. *J. Pharm. Med.* **6**, 35–48 (1996).

132. Meakin, B., Caine, J. & Woodcock, P. Simulated 'in-use' and 'mis-use' aspects of the delivery of terbutaline sulphate from Bricanyl Turbohaler™ dry powder inhalers. *Int. J. Pharm.* **119**, 103–108 (1995).
133. Palander, A., Mattila, T., Karhu, M. & Muttonen, E. In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers. *Clin. Drug Investig.* **20**, 25–33 (2000).
134. Tarsin, W., Assi, K. & Chrystyn, H. In-vitro intra- and inter-inhaler flow rate-dependent dosage emission from a combination of budesonide and eformoterol in a dry powder inhaler. *J. Aerosol Med.* **17**, 25–32 (2004).
135. Phalen, R., Oldham, M. & Mautz, W. Aerosol deposition in the nose as a function of body size. *Health Phys.* **57**, 299–305 (1989).
136. Janssens, H. M. & Tiddens, H. A. W. M. Aerosol therapy: The special needs of young children. *Paediatr. Respir. Rev.* **7**, 83–85 (2006).
137. Salmon, B., Wilson, N. M. & Silverman. How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers? *Arch. Dis. Child.* **65**, 401–403 (1990).
138. Lähelmä, S., Kirjavainen, M., Kela, M., Herttuainen, J., Vahteristo, M., Silvasti, M. & Ranki-Pesonen, M. Equivalent lung deposition of budesonide in vivo: a comparison of dry powder inhalers using a pharmacokinetic method. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 167–173 (2005).
139. Pedersen, S., Hansen, O. & Fuglsang, G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler. *Arch. Dis. Child.* **65**, 308–310 (1990).
140. Zhou, Y. & Cheng, Y. Particle deposition in a cast of human tracheobronchial airways. *Aerosol Sci. Technol.* **39**, 492–500 (2005).
141. Anderson, M., Philipson, K., Svartengren, M. & Camner, P. Human Deposition and Clearance of 6- μm Particles Inhaled with an Extremely Low Flow Rate. *Exp. Lung Res.* **21**, 187–195 (1995).
142. Köbrich, R., Rudolf, G. & Stahlhofen, W. A Mathematical Model of Mass Deposition in Man. *Ann. Occup. Hyg.* **38**, 15–23 (1994).
143. Melchor, R., Biddiscombe, M., Mak, V., Short, M. & Spiro, S. Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction. *Thorax* **48**, 506–511 (1993).
144. Karhu, M., Kuikka, J., Kauppinen, T., Bergström, K. & Vidgren, M. Pulmonary deposition of lactose carriers used in inhalation powders. *Int. J. Pharm.* **196**, 95–103 (2000).
145. Longest, P. W. & Holbrook, L. T. In silico models of aerosol delivery to the respiratory tract - Development and applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **64**, 296–311 (2012).
146. Martonen, T. & Katz, I. Deposition patterns of polydisperse aerosols within human lungs. *J. Aerosol Med.* **6**, 251–274 (1993).

147. Bailey, A. The inhalation and deposition of charged particles within the human lung. *J. Electrostat.* **42**, 25–32 (1997).
148. Broday, D. & Georgopoulos, P. Growth and deposition of hygroscopic particulate matter in the human lungs. *Aerosol Sci. Technol.* **34**, 144–159 (2001).
149. Ferron, G., Oberdörster, G. & Henneberg, R. Estimation of the deposition of aerosolized drugs in the human respiratory tract due to hygroscopic growth. *J. Aerosol Med. Depos. Clear. Eff. Lung* **2**, 271–284 (1989).
150. Martonen, T., Schroeter, J. & Fleming, J. 3D In silico modeling of the human respiratory system for inhaled drug delivery and imaging analysis. *J. Pharm. Sci.* **96**, 603–617 (2007).
151. Finlay, W. H. & Martin, A. R. Recent advances in predictive understanding of respiratory tract deposition. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **21**, 189–206 (2008).
152. Asgharian, B., Hofmann, W. & Bergmann, R. Particle deposition in a multiple-path model of the human lung. *Aerosol Sci. Technol.* **34**, 332–339 (2001).
153. Ferziger, J. & Peric, M. *Computational methods for fluid dynamics*. (Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2002).
154. Wilcox, D. *Turbulence modeling for CFD*. (DCW Industries, 2006).
155. Lambert, A., Shaughnessy, P., Tawhai, M., Hoffman, E. & Lin, C. Regional Deposition of Particles in an Image-Based Airway Model: Large-Eddy Simulation and Left-Right Lung Ventilation Asymmetry. *Aerosol Sci. Technol.* **45**, 11–25 (2011).
156. Zhang, Z. & Kleinstreuer, C. Airflow structures and nano-particle deposition in a human upper airway model. *J. Comput. Phys.* **198**, 178–210 (2004).
157. Xi, J. & Longest, P. Transport and deposition of micro-Aerosols in realistic and simplified models of the oral airway. *Ann. Biomed. Eng.* **35**, 560–581 (2007).
158. Phalen, R., Oldham, M. & Nel, A. Tracheobronchial particle dose considerations for in vitro toxicology studies. *Toxicol. Sci.* **92**, 126–132 (2006).
159. Martonen, T., Musante, C., Segal, R., Schroeter, J., Hwang, D., Dolovich, M., Burton, R., Spencer, R. & Fleming, J. Lung models: strengths and limitations. *Respir. Care* **45**, 712–736 (2000).
160. Phalen, R., Mendez, L. & Oldham, M. New developments in aerosol dosimetry. *Inhal. Toxicol.* **22**, 6–14 (2010).
161. Coates, M., Chan, H., Fletcher, D. & Raper, J. Influence of air flow on the performance of a dry powder inhaler using computational and experimental analyses. *Pharm. Res.* **22**, 1445–1453 (2005).
162. Longest, P. & Hindle, M. Quantitative analysis and design of a spray aerosol inhaler . Part 1 : effects of dilution air inlets and flow paths. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **22**, 271–283 (2009).
163. International Comitee on Radiological Protection. ICRP publication 66: Human

- respiratory tract model for radiological protection. 492 at (1994).
164. Swift, D. Inspiratory inertial deposition of aerosols in human nasal airway replicate casts: implication for the proposed NCRP lung model. *Radiat. Prot. Dosimetry* **38**, 29–34 (1991).
 165. Swift, D., Montassier, N., Hopke, P., Karpen-Hayes, K., Cheng, Y., Su, Y., Yeh, H. & Strong, J. Inspiratory deposition of ultrafine particles in human nasal replicate cast. *J. Aerosol Sci.* **23**, 65–72 (1992).
 166. Cheng, K., Swift, D. & Yeh, H. Deposition of ultrafine aerosols and thoron progeny in replicas of nasal airways of young children. *Aerosol Sci. Technol.* **23**, 541–552 (1995).
 167. Zhou, Y., Guo, M., Xi, J., Irshad, H. & Cheng, Y. Nasal deposition in infants and children. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **27**, 110–116 (2014).
 168. Golshahi, L., Finlay, W. H., Olfert, J. S., Thompson, R. B. & Noga, M. L. Deposition of Inhaled Ultrafine Aerosols in Replicas of Nasal Airways of Infants. *Aerosol Sci. Technol.* **44**, 741–752 (2010).
 169. Golshahi, L., Noga, M. L., Thompson, R. B. & Finlay, W. H. In vitro deposition measurement of inhaled micrometer-sized particles in extrathoracic airways of children and adolescents during nose breathing. *J. Aerosol Sci.* **42**, 474–488 (2011).
 170. Storey-Bishoff, J., Noga, M. & Finlay, W. H. Deposition of micrometer-sized aerosol particles in infant nasal airway replicas. *J. Aerosol Sci.* **39**, 1055–1065 (2008).
 171. Golshahi, L., Noga, M., Thompson, R. & Finlay, W. In vitro deposition measurement of inhaled micrometer-sized particles in extrathoracic airways of children and adolescents during nose breathing. *J. Aerosol Sci.* **42**, 474–488 (2011).
 172. Zhou, Y., Xi, J., Simpson, J., Irshad, H. & Cheng, Y. Aerosol deposition in a nasopharyngolaryngeal replica of a 5-year-old child. *Aerosol Sci. Technol.* **47**, 275–282 (2013).
 173. Golshahi, L., Noga, M. & Finlay, W. Deposition of inhaled micrometer-sized particles in oropharyngeal airway replicas of children at constant flow rates. *J. Aerosol Sci.* **49**, 21–31 (2012).
 174. Cheng, Y., Yamada, Y., Yeh, H. & Swift, D. Diffusional deposition of ultrafine aerosols in a human nasal cast. *J. Aerosol Sci.* **19**, 741–751 (1988).
 175. Häußermann, S., Bailey, A., Bailey, M., Etherington, G. & Youngman, M. The influence of breathing patterns on particle deposition in a nasal replicate cast. *J. Aerosol Sci.* **33**, 923–933 (2002).
 176. Minocchieri, S., Burren, J. M., Bachmann, M. A., Stern, G., Wildhaber, J., Buob, S., Schindel, R., Kraemer, R., Frey, U. P. & Nelle, M. Development of the premature infant nose throat-model (PrINT-Model): an upper airway replica of a premature neonate for the study of aerosol delivery. *Pediatr Res* **64**, 141–146 (2008).
 177. Golshahi, L., Vehring, R., Noga, M. & Finlay, W. In vitro deposition of micrometer-

- sized particles in the extrathoracic airways of children during tidal oral breathing. *J. Aerosol Sci.* **57**, 14–21 (2013).
178. Bickmann, D., Kamin, W., Sharma, A., Wachtel, H., Moroni-Zentgraf, P. & Zielen, S. In Vitro Determination of Respimat® Dose Delivery in Children: An Evaluation Based on Inhalation Flow Profiles and Mouth–Throat Models. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **29**, 76–85 (2016).
179. Lin, T. C., Breyse, P. N., Swift, D. L. & Laube, B. L. Mouthpiece diameter affects deposition efficiency in cast models of the human oral airways. *J. Aerosol Med. Depos. Clear. Eff. Lung* **14**, 335–341 (2001).
180. Stapleton, K. W., Guentsch, E., Hoskinson, M. K. & Finlay, W. H. On the suitability of k - ϵ turbulence modeling for aerosol deposition in the mouth and throat: a comparison with experiment. *J. Aerosol Sci.* **31**, 739–749 (2000).
181. Golshahi, L. & Finlay, W. An idealized child throat that mimics average pediatric oropharyngeal deposition. *Aerosol Sci. Technol.* **46**, i–iv (2012).
182. Javaheri, E., Golshahi, L. & Finlay, W. An idealized geometry that mimics average infant nasal airway deposition. *J. Aerosol Sci.* **55**, 137–148 (2013).
183. Bickmann, D., Wachtel, H., Kroger, R. & Langguth, P. Examining inhaler performance using a child’s throat model. *Respiratory Drug Delivery* 565–569 at (2008).
184. Berkenfeld, K., Bernauer, M., McConville, J. T. & Lamprecht, A. Investigating cascade impactor performance using a modified 3D printed induction port. *Int. J. Pharm.* **535**, 402–409 (2018).
185. Zhang, Y., Finlay, W. & Matida, E. Particle deposition measurements and numerical simulation in a highly idealized mouth-throat. *J. Aerosol Sci.* **35**, 789–803 (2004).
186. Janssens, H. M., De Jongste, J. C., Fokkens, W. J., Robben, S. G. F., Wouters, K. & Tiddens, H. A. W. M. The Sophia anatomical infant nose-throat (saint) model: A valuable tool to study aerosol deposition in infants. *J. Aerosol Med. Depos. Clear. Eff. Lung* **14**, 433–441 (2001).
187. Gardan, J. Additive manufacturing technologies: state of the art and trends. *Int. J. Prod. Res.* **54**, 3118–3132 (2016).
188. Jacob, S., Nair, A., Patel, V. & Shah, J. 3D printing technologies: recent development and emerging applications in various drug delivery systems. *AAPS PharmSciTech* **21**, (2020).
189. Wong, K. V. & Hernandez, A. A review of additive manufacturing. *ISRN Mech. Eng.* **2012**, 1–10 (2012).
190. Berman, B. 3-D printing: the new industrial revolution. *Bus. Horiz.* **55**, 155–162 (2012).
191. Ligon, S. C., Liska, R., Stampfl, J., Gurr, M. & Mülhaupt, R. Polymers for 3D printing and customized additive manufacturing. *Chem. Rev.* **117**, 10212–10290 (2017).

192. Casey, L. Prototypes pronto. *Packag. Dig.* **46**, 54–56 (2009).
193. Kruth, J. P. Material in excess manufacturing by rapid prototyping techniques. *CIRP Ann. - Manuf. Technol.* **40**, 603–614 (1991).
194. Windolf, H., Chamberlain, R. & Quodbach, J. Predicting drug release from 3D printed oral medicines based on the surface area to volume ratio of tablet geometry. *Pharmaceutics* **13**, 1453 (2021).
195. Rahman-Yildir, J., Fischer, B. & Breitzkreutz, J. Development of sustained-release drug-loaded intravesical inserts via semi-solid micro-extrusion 3D-printing for bladder targeting. *Int. J. Pharm.* 121849 (2022) doi:10.1016/j.ijpharm.2022.121849.
196. Kempin, W., Franz, C., Koster, L., Schneider, F., Bogdahn, M., Weitschies, W. & Seidlitz, A. Assessment of different polymers and drug loads for fused deposition modeling of drug loaded implants. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **115**, 84–93 (2017).
197. Niese, S., Breitzkreutz, J. & Quodbach, J. Development of a dosing device for individualized dosing of orodispersible warfarin films. *Int. J. Pharm.* **561**, 314–323 (2019).
198. Tabe, R., Rafee, R., Valipour, M. S. & Ahmadi, G. Investigation of airflow at different activity conditions in a realistic model of human upper respiratory tract. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* **0**, 1–15 (2020).
199. Kavanagh, K. R., Cote, V., Tsui, Y., Kudernatsch, S., Peterson, D. R. & Valdez, T. A. Pediatric laryngeal simulator using 3D printed models: a novel technique. *Laryngoscope* **127**, 1–6 (2017).
200. Prasad, L. & Smyth, H. 3D printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **42**, 1019–1031 (2016).
201. Mallick-Searle, T. & St. Marie, B. Cannabinoids in Pain Treatment: An Overview. *Pain Manag. Nurs.* **20**, 107–112 (2019).
202. Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. . & Bonner, T. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* **346**, 561–564 (1990).
203. Munro, S., Thomas, K. L. & Abu-Shaar, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* **365**, 61–65 (1993).
204. Di Marzo, V., Bifulco, M. & De Petrocellis, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**, 771–784 (2004).
205. Summers, T., Hanten, B., Peterson, W. & Burrell, B. Endocannabinoids have opposing effects on behavioral responses to nociceptive and non-nociceptive stimuli. *Sci. Rep.* **7**, 1–9 (2017).
206. Radwan, M. M., ElSohly, M. A., El-Alfy, A. T., Ahmed, S. A., Slade, D., Husni, A. S., Manly, S. P., Wilson, L., Seale, S., Cutler, S. J. & Ross, S. A. Isolation and pharmacological evaluation of minor cannabinoids from high-potency cannabis sativa. *J. Nat. Prod.* **78**, 1271–1276 (2015).

-
207. Hanuš, L. O., Meyer, S. M., Muñoz, E., Tagliabatella-Scafati, O. & Appendino, G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat. Prod. Rep.* **33**, 1357–1392 (2016).
208. Kreuter, M., Nowak, D., Rütger, T., Hoch, E., Thomasius, R., Vogelberg, C., Brockstedt, M., Hellmann, A., Gohlke, H., Jany, B. & Loddenkemper, R. Cannabis – Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). *Pneumologie* **70**, 87–97 (2016).
209. Englund, A., Freeman, T., Murray, R. M. & McGuire, P. Can we make cannabis safer? *The Lancet Psychiatry* **4**, 643–648 (2017).
210. Scuderi, C., De Filippis, D., Iuvone, T., Blasio, A., Steardo, A. & Esposito, G. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phyther. Res.* **23**, 597–602 (2009).
211. Mueller, A. Method for producing an extract from cannabis plant matter, containing a tetrahydrocannabinol and a cannabidiol and cannabis extracts. *United States Pat. US00889507*, (2014).
212. Niesink, R. J., Rigter, S., Koeter, M. W. & Brunt, T. M. Potency trends of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005-15. *Addiction* **110**, 1941–1950 (2015).
213. Gaoni, Y. & Mechoulam, R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1646–1647 (1964).
214. Thomas, B. F., Compton, D. R. & Martin, B. R. Characterization of the lipophilicity of natural and synthetic analogs of delta 9-tetrahydrocannabinol and its relationship to pharmacological potency. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **255**, 624–630 (1990).
215. Nahler, G., Grotenhermen, F., Zuardi, A. W. & Crippa, J. A. A conversion of oral cannabidiol to delta9-tetrahydrocannabinol seems not to occur in humans. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2**, 81–86 (2017).
216. Curran, H. V., Freeman, T. P., Mokrysz, C., Lewis, D. A., Morgan, C. J. & Parsons, L. H. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* **17**, 293–306 (2016).
217. Morgan, C. J., Schafer, G., Freeman, T. P. & Curran, H. V. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *Br. J. Psychiatry* **197**, 285–290 (2010).
218. Merrick, J., Lane, B., Sebree, T., Yaksh, T., O'Neill, C. & Banks, S. L. Identification of psychoactive degradants of cannabidiol in simulated gastric and physiological fluid. *Cannabis Cannabinoid Res.* **1**, 102–112 (2016).
219. Wilson, D. M., Peart, J., Martin, B. R., Bridgen, D. T., Byron, P. R. & Lichtman, A. H. Physicochemical and pharmacological characterization of a Δ^9 -THC aerosol generated by a metered dose inhaler. *Drug Alcohol Depend.* **67**, 259–267 (2002).
220. Segal, B. & Duffy, L. K. Biobehavioral effects of psychoactive drugs. in *Drugs of abuse and addiction* 40 (CRC Press, 1998).

221. Miller, H. P., Bonawitz, S. C. & Ostrovsky, O. The effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on inflammation: a review. *Cell. Immunol.* **352**, 104111 (2020).
222. Stella, N. THC and CBD: similarities and differences between siblings. *Neuron* **111**, 302–327 (2023).
223. Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H., Chagas, M. H., de Oliveira, D. C. G., De Martinis, B., Kapczinski, F., Quevedo, J., Roesler, R., Schröder, N., Nardi, A. E., Martín-Santos, R., Hallak, J. E., Zuardi, A. W. & Crippa, J. A. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* **36**, 1219–1226 (2011).
224. Leweke, F. M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C. W., Hoyer, C., Klosterkötter, J., Hellmich, M. & Koethe, D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl. Psychiatry* **2**, e94 (2012).
225. Das, R. K., Kamboj, S. K., Ramadas, M., Yogan, K., Gupta, V., Redman, E., Curran, H. V. & Morgan, C. J. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. **226**, 781–792 (2013).
226. Horlemann, J. & Schürmann, N. *DSG-Praxisleitlinie. Cannabis in der Schmerzmedizin*. (Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V., 2018).
227. Smith, P. Will medicinal cannabinoids prove to be useful clinically? *Curr. Drug ther.* **2**, 143–150 (2008).
228. Fankhauser, M. Cannabis als Arznei. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **155**, 36 (2015).
229. Steigerwald, S., Wong, P. O., Khorasani, A. & Keyhani, S. The form and content of cannabis products in the united states. *J. Gen. Intern. Med.* **33**, 1426–1428 (2018).
230. Degenhardt, L., Whiteford, H. A., Ferrari, A. J., Baxter, A. J., Charlson, F. J., Hall, W. D., Freedman, G., Burstein, R., Johns, N., Engell, R. E., Flaxman, A., Murray, C. & Vos, T. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **382**, 1564–1574 (2013).
231. Morean, M. E., Kong, G., Camenga, D. R., Cavallo, D. A. & Krishnan-Sarin, S. High school students' use of electronic cigarettes to vaporize cannabis. *Pediatrics* **136**, 611–616 (2015).
232. Benowitz, N. L. Emerging nicotine delivery products. Implications for public health. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **11**, 231–235 (2014).
233. Lee, D. C., Crosier, B. S., Borodovsky, J. T., Sargent, J. D. & Budney, A. J. Online survey characterizing vaporizer use among cannabis users. *Drug Alcohol Depend.* **159**, 227–233 (2016).
234. Knapp, A. A., Lee, D. C., Borodovsky, J. T., Auty, S. G., Gabrielli, J. & Budney, A. J. Emerging Trends in Cannabis Administration Among Adolescent Cannabis Users. *J. Adolesc. Heal.* **64**, 487–493 (2019).

-
235. Arrazola, R. A., Singh, T., Corey, C. G., Husten, C. G., Neff, L. J., Apelberg, B. J., Bunnell, R. E., Choiniere, C. J., King, B. A., Cox, S., McAfee, T. & Caraballo, R. S. Tobacco use among middle and high school students - United States, 2011-2014. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **64**, 381–385 (2015).
236. Mattes, R. D., Shaw, L. M., Edling-Owens, J., Engelman, K. & Elsohly, M. A. Bypassing the first-pass effect for the therapeutic use of cannabinoids. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **44**, 745–747 (1993).
237. Perlin, E., Smith, C. G., Nichols, A. I., Almirez, R., Flora, K. P., Craddock, J. C. & Peck, C. C. Disposition and bioavailability of various formulations of tetrahydrocannabinol in the rhesus monkey. *J. Pharm. Sci.* **74**, 171–174 (1985).
238. Cone, E. J. & Huestis, M. A. Relating blood concentrations of tetrahydrocannabinol and metabolites to pharmacologic effects and time of marijuana usage. *Ther. Drug Monit.* **15**, 527–532 (1993).
239. Matthias, P., Tashkin, D. P., Marques-Magallanes, J. A., Wilkins, J. N. & Simmons, M. S. Effects of varying marijuana potency on deposition of tar and delta9-THC in the lung during smoking. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **58**, 1145–1150 (1997).
240. Henderson, R. L., Tennant, F. S. & Guerry, R. Respiratory manifestations of hashish smoking. *Arch. Otolaryngol.* **95**, 248–251 (1972).
241. Boyaji, S., Merkow, J., Elman, R. N., Kaye, A. D., Yong, R. J. & Urman, R. D. The role of cannabidiol (CBD) in chronic pain management: an assessment of current evidence. *Curr. Pain Headache Rep.* **24**, 2–7 (2020).
242. Fernández, Ó. THC:CBD in daily practice: available data from UK, germany and spain. *Eur. Neurol.* **75**, 1–3 (2016).
243. Javadi-Paydar, M., Kerr, T. M., Harvey, E. L., Cole, M. & Taffe, M. A. Effects of nicotine and THC vapor inhalation administered by an electronic nicotine delivery system (ENDS) in male rats. *Drug Alcohol Depend.* **198**, 54–62 (2019).
244. Nguyen, J. D., Aarde, S. M., Vandewater, S. A., Grant, Y., Stouffer, D. G., Parsons, L. H., Cole, M. & Taffe, M. A. Inhaled delivery of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) to rats by e-cigarette vapor technology. *Neuropharmacology* **109**, 112–120 (2016).
245. Lichtman, A. H., Peart, J., Poklis, J. L., Bridgen, D. T., Razdan, R. K., Wilson, D. M., Poklis, A., Meng, Y., Byron, P. R. & Martin, B. R. Pharmacological evaluation of aerosolized cannabinoids in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **399**, 141–149 (2000).
246. Rall, B. Cannabisblüten jetzt im Arzneibuch. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **157**, 22 (2017).
247. Müller-Vahl, K. & Grotenhermen, F. Medizinisches Cannabis: Die wichtigsten Änderungen. *Dtsch Arztebl Int.* **114**, A-352 (2017).
248. NRF-Rezepturvorschriften 22.12 Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung. in *Rezepturhinweise - Deutscher Arzneimittel-Codex®/Neues Rezeptur-Formularium® (DAC/NRF)* (Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2017).

-
249. NRF-Rezepturvorschriften 22.16 Ethanolische Dronabinol-Lösung 10 mg/mL zur Inhalation. in *Rezepturhinweise - Deutscher Arzneimittel-Codex®/Neues Rezeptur-Formularium® (DAC/NRF)* (Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2017).
250. NRF-Rezepturvorschriften Ölige Cannabidiol-Lösung 50 mg/mL / 100 mg/ml. in *Rezepturhinweise - Deutscher Arzneimittel-Codex®/Neues Rezeptur-Formularium® (DAC/NRF)* (Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2017).
251. Joy, J. E., Watson, S. J. J. & Benson, J. A. J. *Marijuana and medicine: assessing the science base*. (National Academies Press (US), 1999). doi:10.17226/6376.
252. Piscitelli, F. & Di Marzo, V. Cannabinoids: a class of unique natural products with unique pharmacology. *Rend. Lincei* **32**, 5–15 (2021).
253. Sirven, J. I. Cannabis, cannabidiol, and epilepsies: the truth is somewhere in the middle. *Epilepsy Behav.* **41**, 270–271 (2014).
254. Szaflarski, J. P. & Martina Bebin, E. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy — from receptors to clinical response. *Epilepsy Behav.* **41**, 277–282 (2014).
255. Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., *et al.* Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* **15**, 270–278 (2016).
256. Markle, M. & Nativio, D. G. Medical Marijuana in the Pediatric Population With Epilepsy — What You Should Know. *J. Pediatr. Heal. Care* **33**, 626–632 (2019).
257. FDA. FDA approves new indication for drug containing an active ingredient derived from cannabis to treat seizures in rare genetic disease. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-indication-drug-containing-active-ingredient-derived-cannabis-treat-seizures-rare#:~:text=Epidiolex was previously approved for,drug substance derived from cannabis.> (2020).
258. Xi, J., Yuan, J., Yang, M., Si, X., Zhou, Y. & Cheng, Y. Parametric study on mouth-throat geometrical factors on deposition of orally inhaled aerosols. *J. Aerosol Sci.* **99**, 94–106 (2016).
259. Ph. Eur. 2.9.18-Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen. in *European Pharmacopeia* 478–492 (Deutscher Apotheker Verlag, 2020).
260. Chrystyn, H. Closer to an ‘ideal inhaler’ with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler. *Clin. Drug Investig.* **26**, 175–183 (2006).
261. Kohler, D. The Novolizer®: overcoming inherent problems of dry powder inhalers. *Respir. Med.* **98**, 17–21 (2004).
262. Bennett, W. D. & Smaldone, G. C. Human variation in the peripheral air-space deposition of inhaled particles. *J. Appl. Physiol.* **62**, 1603–1610 (1987).

-
263. Dolovich, M., Ryan, G. & Newhouse, M. T. Aerosol penetration into the lung; influence on airway responses. *Chest* **80**, 834–836 (1981).
264. Lehnert, H. & Werdan, K. Beatmungsparameter. in *Innere Medizin - essentials*. 988–989 (Thieme Verlag KG, 2006). doi:10.1055/b-001-3197.
265. Kelly, J. T., Asgharian, B., Kimbell, J. S. & Wong, B. A. Particle deposition in human nasal airway replicas manufactured by different methods. Part I: inertial regime particles. *Aerosol Sci. Technol.* **38**, 1063–1071 (2004).
266. Schroeter, J. D., Garcia, G. J. & Kimbell, J. S. Effects of surface smoothness on inertial particle deposition in human nasal models. *J. Aerosol Sci.* **42**, 52–63 (2011).
267. Steffers, G. & Credner, S. Pulmologie. in *Allgemeine Krankheitslehre und Innere Medizin für Physiotherapeuten* (Georg Thieme Verlag, 2006).
268. Striteský, O., Prusa, J. & Bach, M. *Basics of 3D printing with Josef Prusa*. (Prusa Research a.s., 2020).
269. Lindert, S. Oropharyngeale und pulmonale Arzneistoffdeposition unter Verwendung einzeldosierter Pulverinhalatoren in altersspezifischen Inhalationsmodellen. (Diplomarbeit Universität Greifswald, 2012).
270. Netter, F. H. & Timmes, J. J. Krankheiten und pathologische Anatomie. in *Farbatlanten der Medizin - Band 4: Atmungsorgane* 111 (Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1982).
271. Kleppmann, W. *Versuchsplanung - Produkte und Prozesse optimieren*. (Carl Hanser Verlag München, 2016).
272. Takano, H., Nishida, N., Itoh, M., Hyo, N. & Najima, Y. Inhaled particle deposition in unsteady-state respiratory flow at a numerically constructed model of the human larynx. *J. Aerosol Med.* **19**, 314–328 (2006).
273. Burdett, E. & Mitchell, V. Anatomy of the larynx, trachea and bronchi. *Anaesth. Intensive Care Med.* **12**, 335–339 (2011).
274. Bailey, D. & Goldenberg, D. Surgical anatomy of the larynx. *Oper. Tech. Otolaryngol. - Head Neck Surg.* **30**, 232–236 (2019).
275. Carrigy, N. B., Ruzycki, C. A., Golshahi, L. & Finlay, W. H. Pediatric in vitro and in silico models of deposition via oral and nasal inhalation. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **27**, 149–169 (2014).
276. Hazekamp, A., Ruhaak, R., Zuurman, L., van Gerven, J. & Verpoorte, R. Evaluation of a vaporizing device (Volcano®) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *J. Pharm. Sci.* **95**, 1308–1317 (2006).
277. Sadeghbeigi, R. Refractory Lining Systems. in *Fluid Catalytic Cracking Handbook* (2012).
278. Guo, Z. & Shi, X. Temperature–Time Curve of Fire and the Equation of Heat Conduction. in *Experiment and Calculation of Reinforced Concrete at Elevated*

- Temperatures 76–90* (2011).
279. Gomeringer, R., Oesterle, S., Stenzel, A. & Kilgus, R. *Tabellenbuch Metall*. (Europa-Lehrmittel, 2019).
280. Müller, C. Epidiolex bei kindlicher Epilepsie - EU lässt CBD-Arzneimittel zu. *DAZ.online* www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/09/26-09-2019/eu-laesst-cbd-arzneimittel-zu (2019).
281. Gutowski, P. F. T. *Inhalable Cannabidiol*. (Dissertation, Universität Kiel, 2021).
282. Hinds, W. & Zhu, Y. *Aerosol technology: properties, behavior, and measurement of airborne particles*. (John Wiley & Sons, 2022).
283. Marple, V. A., Olson, B. A., Santhanakrishnan, K., Mitchell, J. P., Murray, S. C. & Hudson-Curtis, B. L. Next generation pharmaceutical impactor (a new impactor for pharmaceutical inhaler testing). part II: archival calibration. *J. Aerosol Med. Depos. Clear. Eff. Lung* **16**, 301–324 (2003).
284. International Conference on Harmonisation (ICH). ICH Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. (1995).
285. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Reviewer Guidance - Validation of chromatographic methods. (1994).

7 Anhang

Anhang A

Tabelle 20 - Slic3r - Einstellungen für die Reprozessierung der Rachenmodelle.

Reiter	Settings	PLA
Druckeinstellungen		
Schichten und Umfänge	Schichthöhe [mm]	0,15
	Höhe der ersten Schicht [mm]	0,20
	Konturen	2
	Horizontale Konturhüllen	
	- Decke	7
	- Boden	7
	Minimale Schalenstärke [mm]	
	- Decke	0,6
	- Boden	0,5
	Resultierende Schalenstärke [mm]	1,05
Nahtposition	Nächste	
Infill	Fülldichte [%]	30
	Füllmuster	Geradlinig
	Füllwinkel [°]	45
	Massives Infill Flächen Schwellwert [mm ²]	20
Schürze und Rand	Schleifen (minimal)	1
	Abstand vom Objekt [mm]	2
	Schürzenhöhe [Schichten]	3
	Minimale Filament Extrusionslänge [mm]	4
	Randbreite [mm]	0
Stützstrukturen	Stützstrukturen (automat. generiert)	An
	Stützstrukturen nur auf dem Druckbett	An
Druck- geschwindigkeit	Konturen [mm/s]	20
	Dünne Außenkonturen [mm/s]	20
	Infill [mm/s]	20
	Massives Infill [mm/s]	20
	Oberes massives Infill [mm/s]	40
	Stützstrukturen [mm/s]	50
	Schnittstellenmaterial zu den Stützstrukturen [%]	100
	Überbrückungen [mm/s]	30

Reiter	Settings	PLA
Druckeinstellungen		
	Lückenfüllung [mm/s]	40
	Erste Schicht [mm/s]	20
Extrusionsbreite	Standardextrusionsbreite [mm]	0,45
	Erste Schicht [mm]	0,42
	Konturen [mm]	0,45
	Außenkonturen [mm]	0,45
	Infill [mm]	0,45
	Massives Infill [mm]	0,45
	Oberes massives Infill [mm]	0,40
	Stützstrukturen [mm]	0,35
	Infill/ Konturüberlappung [%]	25
	Brückenflussverhältnis	0,8
Filamenteinstellungen		
Extruder-temperatur	Erste Schicht [°C]	215
	Andere Schichten [°C]	215
Druckbett-temperatur	Erste Schicht [°C]	70
	Andere Schichten [°C]	70
Lüftereinstellungen	Lüfter ständig laufen lassen	<i>An</i>
	Automatische Kühlung aktivieren	<i>An</i>

Anm.: die kursiven Einträge unterscheiden sich bei dem Vergleich der unterschiedlichen Schichthöhen und unterschiedlichen Filamentmaterialien (siehe 5.2.6.5.1 und 5.2.6.5.2)

Tabelle 21 - Koordinaten der jeweiligen Einsätze im Rachenmodell auf dem Druckbett.

Einsatz	X	Y	Z
Trachea			
Länge [mm] bei			
Position 0 mm			
5	4,75	50,85	8
15	4,75	45,85	8
25	4,75	40,85	8
Länge [mm] bei			
Position 25 mm			
5	25,85	50,85	-25
15	20,85	45,85	-25
25	15,85	40,85	-25

Einsatz	X	Y	Z
Länge [mm] bei Position 50 mm			
5	0,85	50,85	-50
15	-4,15	45,85	-50
25	-9,15	40,85	-50
Innendurchmesser [mm]			
4			
6	4,75	15,65	8
8			
Epiglottis			
ID [mm] bei H 2 mm			
11			
9	0,75	-41,17	7,5
7			
Larynx			
Th 5,7 mm	7,18	-30,56	8
Pharynx			
Ws 2, 4, 6 mm			
<i>Rechts oben</i>	-33,1	8,67	12
<i>Links oben</i>	33,1	8,67	12
Zunge			
$V_{add} 5050 \text{ mm}^3$			
$V_{add} 8000 \text{ mm}^3$			
$V_{add} 10200 \text{ mm}^3$			
Konstruktion im Modell; keine Positionierung im Slic3r			
Multiple Einengung			
Worst Case			
<i>Trachea (ID 4 mm)</i>	-4,75	-15,59	8,1
<i>Larynx (Th 5,8 mm)</i>	7,18	-30,56	8
<i>Epiglottis (ID 7 mm)</i>	0,75	-41,17	7,5
<i>Pharynx (WS 6 mm)</i>	(-) 33,1	8,67	12
<i>Zunge (10200 mm³)</i>		s.o.	
Trachea + Larynx			
<i>Trachea (ID 4 mm)</i>	-4,75	-15,59	8,1
<i>Larynx (Th 5,67 mm)</i>	7,18	-30,56	8

Anhang

Einsatz	X	Y	Z
Zunge + Pharynx			
<i>Zunge (10200 mm³)</i>		s.o.	
<i>Pharynx (WS 6 mm)</i>	(-) 33,1	8,67	12
Trachea + Pharynx			
<i>Trachea (ID 4 mm, L 75,5 mm)</i>	-4,75	-15,59	8,1
<i>Pharynx (WS 6 mm)</i>	(-) 33,1	8,67	12

Abkürzungen: Th = Trapezhöhe, Ws = Wandstärke, ID = Innendurchmesser, add = zusätzlich

Anhang B

Tabelle 22 - Filamenteinstellungen im Slic3r von PLA und PET-G.

Filamenteinstellungen	PLA	PETG
Farbe	Anthrazit/ grau	Braun
Extrudertemperatur [°C]		
Erste Schicht	215	225
Andere Schichten	215	225
Druckbetttemperatur [°C]		
Erste Schicht	70	70
Andere Schichten	70	70
Lüftereinstellungen		
Lüfter ständig laufen lassen	An	An
Automatische Kühlung aktivieren	An	An
Manuelle Druckraumbeheizung	Nein	Nein
Klebstoff-Einsatz	Nein	Nein

Tabelle 23 - Filamenteinstellungen im Slic3r von ASA, ABS und TPU 98.

Filamenteinstellungen	ABS	ASA	TPU 98
Farbe	Dunkelblau	Grau	Schwarz
Extrudertemperatur [°C]			
Erste Schicht	255	255	250
Andere Schichten	255	255	250
Druckbetttemperatur [°C]			
Erste Schicht	100	100	70
Andere Schichten	100	100	70
Lüftereinstellungen			
Lüfter ständig laufen lassen	Aus	Aus	Aus
Automatische Kühlung aktivieren	Aus	Aus	Aus
Manuelle Druckraumbeheizung	Ja	Ja	Ja
Klebstoff-Einsatz	Ja	Ja	Ja

8 Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz danke ich für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Möglichkeit, ein solch interessantes Thema zu bearbeiten. Danke, dass Sie für jedes noch so kleine oder große Problem ein offenes Ohr hatten und sich die Zeit genommen haben, zu diskutieren und zu brainstormen. Vor allem danke ich Ihnen für Ihren unendlichen Optimismus, der mich vor diversen depressiven Phasen gerettet hat.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde danke ich für seine Übernahme der Mentorenschaft und viele voranbringende Ideen in Fokusgruppen, Vorträgen und Seminaren. Durch Ihr „Um-die-Ecke-Denken“ haben sich mir viele Zusammenhänge während meiner Arbeit am Institut erschlossen.

Herrn Jun.-Prof. Dr. Michael Hacker danke ich für die Übernahme des Koreferats. Ebenso danke ich Ihnen für die vielen netten Gespräche und Anregungen zu jeder Zeit.

Allgemein möchte ich mich bei allen Professoren*innen herzlichst bedanken für die Möglichkeit der Weiterbildung neben der eigentlichen Promotion. Durch den Besuch von Konferenzen und Seminaren konnte ich mich nicht nur fachlich, sondern auch kulturell und privat weiterbilden. Ihre offene, freundliche und vor allem familiäre Art am Institut hat das Arbeiten dort zu etwas ganz Besonderem gemacht.

Dorothee Eikeler danke ich für zahlreiche Stunden Unterstützung im (immer gleichen) Ausspülen der Rachenmodelle. Du hast Dir niemals anmerken lassen, wie langweilig diese wiederholende Arbeit war und hast jede Stunde durch deine positive, lustige Art versüßt.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Stefan Stich. Jede meiner (noch so komischen) Ideen hast du ad hoc umgesetzt oder mir geholfen, diese bei Feinmechanik und Glasbläser zu realisieren. Dank Dir sind so (verrückte) Messaufbauten entstanden, die maßgeblich zu meiner Arbeit beigetragen haben.

Ebenso gebührt dem Team der Feinmechanik großer Dank. Ihr habt nahezu alles möglich gemacht, was ich benötigte.

Meinen WPP-Studenten*innen Abdulbadia Bentouhami, Leonie-Lara Uth, Linda Baron und Sara Ann Mayer danke ich für ihren Einsatz, der den Start in das Promotionsthema ermöglicht hat.

Die Zeit am Institut bleibt vor allem durch die Personen unvergesslich, die diese Zeit nicht nur durch fachliche Unterstützung geprägt haben.

Björn Fischer danke ich für jegliche lustige Gespräche und die Unterstützung hinsichtlich meines Promotionsthemas. Ich bin mir sicher, wir hätten mit unserem Vaporizer ein Imperium aufgebaut!

Den Jungs Martin Müller, Bastian Hahn und Philipp Kiefer danke ich für die ständige HPLC-Hilfe, wenn wieder mal ein Gerät kaputt war.

Ard Lura danke ich (neben der coolen Zeit im Studium) für die immer aufbauenden Worte und die entspannten Nachmittage in unserem Keller.

Marcel Kokott danke ich ebenfalls für viele lustige Stunden. Danke auch für Deine ständige Unterstützung meiner Arbeit in sämtlichen Belangen!

Bei Annika Wilms möchte ich mich für viele angenehme Stunden und Pauschen am Institut bedanken. In der Schule kennengelernt, während des Studiums aus den Augen verloren, in der Promotion wieder zusammengefunden. Durch Dich habe ich gelernt, dass die Liebe auch nur ein DoE mit vollfaktoriellem Design ist.

Bei Olga Kiefer möchte ich mich für eine tolle Freundschaft bedanken, die während der Promotion entstanden ist. Danke für deine Süßigkeiten- und Kaffeeverorgung und vor allem für unseren kleinen Alice-Trip. Ohne Dich hätte ich es sicher nicht mehr lebend nachts aus London geschafft.

Ein großer Dank geht an Sabrina Berkenkemper, die von einer Bürokollegin zu einer echten Freundin geworden ist. Ohne Dich wären die langen Auswerte-Freitage ohne Disney, Harry und Glühwein unerträglich gewesen. Durch Dich habe ich gelernt, dass Freunde das Leben *signifikant* verbessern.

Danksagung

Vor allem möchte ich meinen 3D-Druck-Mädels für die wunderbare Zeit am und außerhalb des Instituts danken. Ihr wart in jeder Situation da, habt unterstützt, aufgebaut und jede Stunde versüßt. In Euch habe ich wahre Freunde gefunden. #nieohnemeinteam Nicht unerwähnt dabei sollen die unzähligen tollen Frühstückstunden und ebenso unzähligen (weniger tollen) Stunden sein, die wir vor dem 3D-Drucker gehockt haben, Hellen Mazur. Ebenso wenig wie die Zeit, die wir am Basteln, Reparieren oder Konstruieren waren, Rebecca Chamberlain. Ich bin sehr dankbar, dass wir weiterhin zusammenarbeiten dürfen. Ihr seid nicht mehr wegzudenken!

Vielen Dank an Jhinuk Rahman-Yildir für Deine Hilfe und deine wunderbare Freundschaft. Durch Dich habe ich gelernt, dass es zwar immer noch schlimmer geht, aber wenn man Rasseln zur Hand hat, sich alles gleich viel besser ertragen lässt. #hetimperiumslaatterug

Deine Freundschaft möchte ich nie mehr missen.

Außerdem danke ich meiner besten Freundin Sina Schuch, dass Du mich (nicht nur) auf diesem Weg begleitet und aufgebaut hast. Durch Dich weiß ich, was wirklich wichtig ist im Leben.

Ein besonderer Dank geht an meine (immer größer werdende) Familie. Danke für Eure Ratschläge (fachlicher und persönlicher) Natur und Euren Rückhalt.

Meinen Eltern danke ich für das jahrelange „Rücken-Freihalten“, die grenzenlose Unterstützung und Liebe. Ohne Euch wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

Ebenfalls möchte ich meiner Schwester Julia danken. Danke, dass Du immer für mich da warst und bist und jegliche noch so unsinnige Idee von mir unterstützt.

Mein größter Dank geht an meinen Mann Markus. Über eine Zeit von nun mehr elf Jahren hast Du mich durch Höhen und Tiefen begleitet. Ohne Deine grenzenlose Unterstützung und Deinen immerwährenden Optimismus hätte ich weder die Promotion angefangen, noch hätte ich das erreicht, worüber ich heute am meisten stolz bin. Danke, dass Du immer an mich geglaubt hast und Teil meines Lebens geworden bist.

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt gemäß § 5 Abs. 1 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die vorliegende Arbeit wurde in dieser oder ähnlicher Form noch bei keiner anderen Fakultät eingereicht.

Düsseldorf, den

Laura Madeleine Falkenstein