

## A EINLEITUNG

Die pulmonale Applikation von Arzneistoffen gewinnt in der heutigen Zeit an Bedeutung. Sie ist vorteilhaft, wenn Wirkstoffe lokal in der Lunge zur Wirkung kommen sollen, denn es lassen sich im Vergleich zur systemischen Applikation niedrigere Dosierungen einsetzen und die Nebenwirkungen reduzieren. Andererseits kann in der systemischen Therapie eine niedrige Bioverfügbarkeit durch unzureichende Resorption z.B. wegen eines First-pass Effekts nach peroraler Gabe erhöht und rascher Wirkungseintritt erzielt werden.

Die pulmonale Applikation wird zunehmend mit Pulverinhalatoren realisiert. Gegenüber druckgasbetriebenen Dosieraerosolen besitzen sie den Vorteil, dass sie kein umweltschädigendes Treibgas enthalten, die Entstehung des Aerosols atemzugsinduziert ist und dass sie auch für Arzneistoffe, die in Flüssigkeit instabil sind, eingesetzt werden können.

Sowohl der Applikationsort Lunge als auch die Formulierung und die zugehörige Applikationshilfe stellen hohe Ansprüche an den Entwickler. Der Arzneistoff muss für die Abscheidung in den tieferen Teilen der Lunge eine optimale Partikelgröße aufweisen. Sie liegt bei einem aerodynamischen Durchmesser zwischen 0,5 und 5  $\mu\text{m}$ . Größere Partikel werden schon im Mund-Rachenraum abgeschieden, kleinere wieder ausgeatmet. Pulverförmige Partikel der gewünschten Größe sind stark kohäsiv, fließen schlecht und sind dadurch auch schlecht zu dosieren. Deshalb bedient man sich häufig interaktiver Mischungen, in denen der mikronisierte Arzneistoff auf grobe Trägerpartikel, meist Laktose, durch Mischen adhäsiv aufgebracht wird. Während des Einatmungsvorgangs müssen sich die Arzneistoffpartikel vom Träger separieren, um dann in den Alveolarraum zu gelangen. Dieser Dispergierprozess wird meist von der Applikationshilfe unterstützt.

Der Anteil an Arzneistoff, der sich vom Träger zu lösen vermag und als Feinanteil in die Lunge gelangt, hängt wesentlich von den Adhäsionskräften zwischen Träger und Arzneistoff der interaktiven Mischung ab. Einfluss auf die Adhäsionskräfte nehmen verschiedene Faktoren wie z.B. Partikelgröße, -form, -oberfläche und physiko-chemische Substanzeigenschaften. Die Höhe der

Wechselwirkungen muss genau angepasst sein. Zu niedrige Adhäsionskräfte können einerseits zum unvollständigen Entstehen einer interaktiven Mischung des Arzneistoffs mit dem Träger führen, es verbleiben also aufgrund der Kohäsion der Arzneistoffpartikel untereinander Agglomerate des Wirkstoffs, oder andererseits auch spätere Entmischungsprozesse zur Folge haben. Beides würde sowohl die Mischungsgüte als auch die Dosierungsgenauigkeit des Inhalates verschlechtern. Daneben können zu niedrige Adhäsionskräfte auch ein vorzeitiges Ablösen des Arzneistoffs im Inhalator verursachen und somit die abgegebene Dosis reduzieren. In zu hohen Adhäsionskräften hingegen liegt begründet, dass sich der Arzneistoff während des Einatmungsvorgangs nicht vom Träger ablöst und sich mit dem Trägerpartikel im Mund-Rachenraum des Patienten abscheidet. Sowohl zu niedrige als auch vor allem zu hohe Adhäsionskräfte verursachen Wirkstoffverluste. Diese stellen genauso wie bei Dosieraerosolen ein Problem dar, da meist nur ein Drittel der abgemessenen Dosis an ihren Wirkort gelangt.

Zur Charakterisierung der Adhäsionskräfte stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Für die Bewertung eines Partikelkollektivs dienen zum Beispiel die „Impact-Separation“-Methode, die Vibrationsmethode oder die Zentrifugalmethode, diese wurde schon in Bezug auf interaktive Mischungen für Pulverinhalatoren eingesetzt. Daneben ist die Bestimmung einzelner Partikelkontakte mit der „Spring-Balance“-Methode oder der Rasterkraftmikroskopie möglich. Letztere gewinnt immer mehr an Bedeutung, auch für die Bewertung von interaktiven Mischungen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, Methoden, die zur Charakterisierung der Kohäsion zwischen Pulverpartikeln dienen, so abzuwandeln, dass sie auch für Adhäsionsmessungen eingesetzt werden können wie zum Beispiel die Zugspannungsmessungen. Diese und die Rasterkraftmikroskopie sollen hinsichtlich ihrer Handhabung und Eignung in Bezug auf die Bewertung interaktiver Mischungen getestet werden. Als zusätzliche Einflussgröße auf die Wechselwirkungen wird die Oberflächenenergie der Feststoffe beschrieben. Die inverse Gaschromatographie ermöglicht ihre Bestimmung.

Neben der Quantifizierung der Adhäsionskräfte sind verschiedene Ansätze zu deren Modifikation und damit zur Erhöhung des wirksamen Feinanteils des Pulverinhalates in der Literatur beschrieben. Die Vorschläge, von denen einige auch in dieser Arbeit getestet werden sollen, beziehen sich auf die Glättung der Träger und Zugabe eines Feinanteils an Trägermaterial [173, 174] sowie die Zugabe anderer Hilfsstoffe wie z.B. Magnesiumstearat [173]. Auch an der Veränderung der physiko-chemischen Eigenschaften der Wirkstoffpartikel durch unterschiedliche Kristallisationsverfahren [129] wird gearbeitet. Daneben werden alternative Trägermaterialien wie in dieser Arbeit Mannitol auf ihre Eignung getestet [154].

Die Entwicklung von interaktiven Mischungen erfolgt bislang über empirische Verfahren. Nach der Herstellung wird mittels aufwändiger Impaktormessungen die Performance der interaktiven Mischung *in vitro*, beschrieben durch die lungengängige Dosis des Arzneistoffs, die so genannte **Fine Particle Dose** (FPD), bzw. der lungengängige Anteil, die **Fine Particle Fraction** (FPF), bezogen auf die im Impaktor gefundenen Arzneistoffmenge, bestimmt. Die Charakterisierung der Adhäsionskräfte soll helfen, die Vorgänge innerhalb der interaktiven Mischung besser zu verstehen, die Adhäsionskräfte im Voraus zu quantifizieren und somit eine effektive Entwicklung von Pulverinhalaten zu ermöglichen.

## **B EINFÜHRUNG**

### **1. Inhalative Therapie**

Die pulmonale Applikation von Arzneistoffen hat in den vergangenen Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Überwiegend kommt sie bei der lokalen Therapie von Atemwegserkrankungen zum Einsatz, hier vor allem in der Therapie von Asthma bronchiale und anderen chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. Die Arzneistoffe gelangen direkt an den Wirkort, und es kommt zu einem schnellen Wirkungseintritt. Die benötigte Dosis und das Ausmaß der Nebenwirkungen sind geringer als bei systemischer Therapie.

Zunehmend erforscht wird die pulmonale Applikation auch für die systemische Therapie, besonders von Peptidarzneistoffen, Hormonen und Antibiotika [75]. Hierbei ist vorteilhaft, dass die Lunge ein Organ mit sehr großer Oberfläche, bei einem Erwachsenen von ca. 100 m<sup>2</sup>, und einer hochpermeablen Membran darstellt. Die Applikation ist einfach und schmerzfrei, und man umgeht das Problem einer ungenügenden Resorption und den First-pass-Effekt nach peroraler Applikation. Damit steigt die Bioverfügbarkeit für diese Wirkstoffe.

#### **1.1 Partikelabscheidung im Respirationstrakt**

Durch den anatomischen Aufbau der Lunge kommt es zu verschiedenen Abscheidungsmechanismen, die sowohl von physikalischen Parametern der Formulierung wie der Partikelgröße, -dichte und -form als auch von der Anatomie des Respirationstrakts und den atemphysiologischen Bedingungen wie Atemzugvolumen, Atemfrequenz und Atemfluss abhängig sind [47]. Zusätzlich spielen die Art des Applikators und die Koordination zwischen Auslösung des Sprühstoßes und Inspiration [85, 139] eine Rolle.

In Abbildung 1 ist eine schematische Darstellung des Atemwegssystems gegeben, die zeigt, dass der Durchmesser der einzelnen Abschnitte der Lunge sich zunehmend verjüngt. Damit steigen die Anzahl der Aufzweigungen und die Oberfläche in den einzelnen Abschnitten.

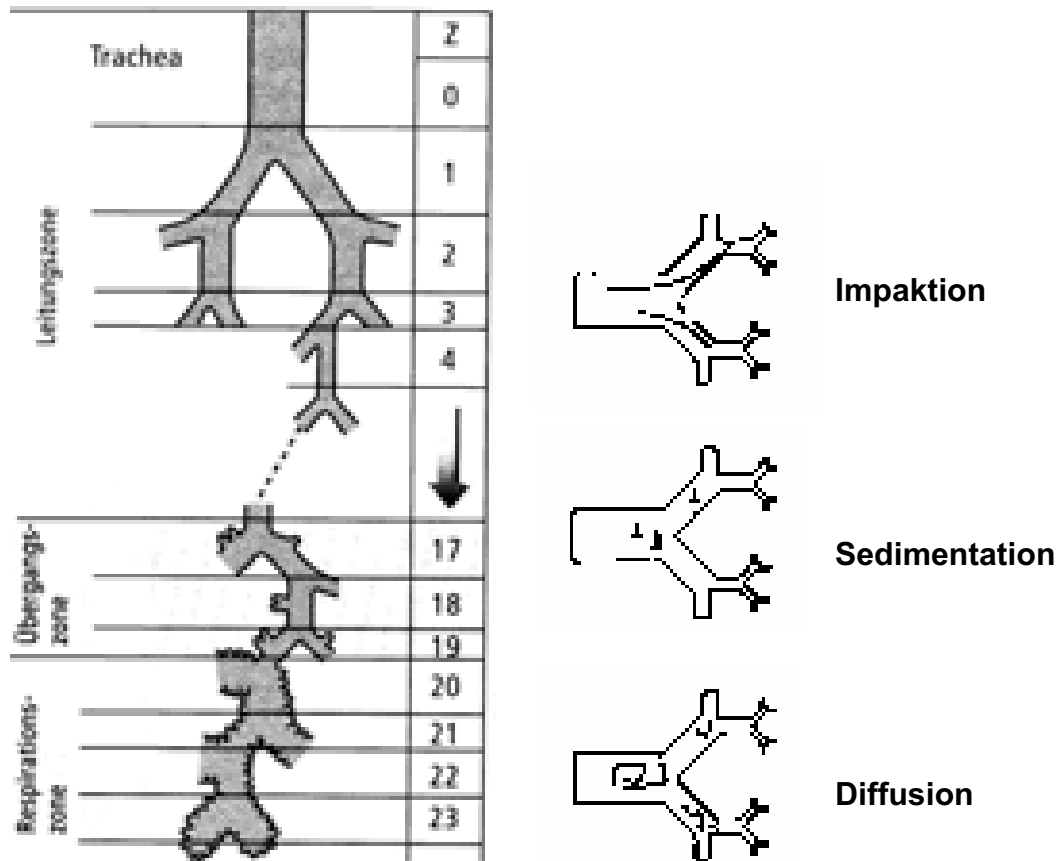


Abb. 1: Aufzweigungen des Atemwegssystems und Darstellung der Abscheidungsmechanismen [85, 159]

Als Abscheidungsmechanismen (Deposition) im menschlichen Respirationstrakt unterscheidet man Impaktion, Sedimentation und Diffusion.

Unter **Impaktion** versteht man die Abscheidung der Teilchen aufgrund ihrer Massenträgheit. Sie können der Strömungsrichtung des Luftstroms nicht folgen. Dieser Abscheidungsmechanismus findet hauptsächlich im Mund-Rachenraum und in den Bronchien statt und führt zur Deposition von Partikeln größer als  $10\ \mu\text{m}$ , wobei das Ausmaß der Deposition proportional zur Geschwindigkeit der Partikel im Luftstrom ist. Die Impaktion wird bei der Messung des aerodynamischen Teilchendurchmessers ausgenutzt.

Die **Sedimentation** führt überwiegend zur meist erwünschten Abscheidung von Teilchen mit einem Durchmesser von  $0,5\text{-}5\ \mu\text{m}$  in den mittleren und kleinen Bronchien und der Alveolarregion. Sie ist abhängig von der Atemfrequenz und der Atemhaltezeit des Patienten. Die Sedimentationsgeschwindigkeit folgt dem

Stokes-Cunningham-Gesetz, nach dem die Sedimentationsgeschwindigkeit mit dem Quadrat des Radius der Partikel verknüpft ist.

Teilchen kleiner als  $1\ \mu\text{m}$  unterliegen der durch die Brownsche Molekularbewegung hervorgerufenen **Diffusion** und können dadurch abgeschieden werden. Diese Teilchen leisten jedoch nur einen geringen Beitrag zur therapeutischen Wirkung, da sie aufgrund ihrer Größe meist nur einen geringen Teil der Dosis transportieren. Darüber hinaus können sie zwar bis in die Alveolen vordringen, werden aber zu einem großen Teil wieder ausgeatmet. Auch durch eine längere Atemhaltezeit wird hier die Masse an abgeschiedenem Arzneistoff nicht merklich erhöht.

Die optimale Partikelgröße für die pulmonale Applikation wird mit  $0,5\text{-}5\ \mu\text{m}$  beschrieben. Sie ist aber zusätzlich abhängig vom Arzneistoff und dem dafür optimalen Depositionsort [82].

## 1.2 Pulmonale Applikation

Um eine effiziente Therapie zu gewährleisten, stehen verschiedene Systeme zur Verfügung [83]. Man unterscheidet Vernebler, Dosieraerosole und Pulverinhalatoren, jeweils in unterschiedlichen Ausführungen.

### 1.2.1 Vernebler

Vernebler erzeugen kontinuierlich ein Aerosol. Sie benutzen Druckluft oder Ultraschall für die Zerstäubung der Arzneistofflösungen oder -suspensionen.

Druckluftbetriebene Vernebler besitzen meist eine modifizierte Zweistoffdüse mit einer Prallplatte. Durch den Sogeffekt der durch die Düse strömenden Druckluft wird die Arzneistofflösung angesaugt und durch Entspannung beim Verlassen der Düse in Tröpfchen zerrissen. Feine Aerosoltröpfchen werden mit dem Luftstrom mitgeführt, zu große Teilchen an der Prallplatte z.T. in kleinere Teilchen zerteilt oder abgeschieden.

Die Ultraschallvernebler bedienen sich meist eines piezoelektrischen Kristalls, auf den eine oszillierende elektrische Schwingung übertragen wird. Diese Bewegung überträgt sich auf die Flüssigkeit. Die damit eingebrachte Energie

sorgt dafür, dass sich an der Oberfläche der Flüssigkeit Kapillaren ausbilden, die bei genügendem Energieeintrag in kleine Tröpfchen reißen. Je nach angelegter Frequenz und Eigenschaften der Flüssigkeit kann die Tröpfchengröße variiert werden.

Von Vorteil für beide Arten von Verneblern ist, dass die Arzneistoffzufuhr individuell an den Bedarf des Patienten angepasst werden kann. Nachteilig ist jedoch, dass immer nur eine sehr kleine Menge der Arzneistofflösung vernebelt wird und so die Inhalationszeit bis zum Erreichen der benötigten Dosis sehr lang sein kann. Zusätzlich kommt es durch die kontinuierliche Arbeitsweise zu hohen Arzneistoffverlusten. Diesem Nachteil wird durch neuere Entwicklungen begegnet, bei denen die Aerosolgeneration von der Inspiration bzw. vom Atmungsmuster abhängig ist.

Vernebler werden überwiegend in der inhalativen Therapie von Kleinkindern und Säuglingen oder auch älteren Menschen eingesetzt, da im Gegensatz zu den im Folgenden beschriebenen Dosieraerosolen und kein synchronisiertes Atemmanöver notwendig ist.

Neuere Entwicklungen wie z.B. der RespiMAT von Boehringer Ingelheim, bei denen die Arzneistofflösung unter hohem Druck durch ein feines Düsensystem gepresst wird, machen das Verneblungssystem noch geeigneter für die portable Anwendung und erzielen hohe lungengängige Anteile.

### **1.2.2 Dosieraerosole**

Dosieraerosole sind kompakte und portable Mehrdosenzubereitungen in Druckgaspackungen, in denen der Arzneistoff gelöst oder suspendiert vorliegt. Sie enthalten ein flüssiges Treibmittel, das für eine gleichmäßige Dosierung des Arzneistoffs über die gesamte Verwendungsdauer sorgt. Dabei handelt es sich um druckverflüssigbare Gase, deren kritische Temperatur oberhalb der Raumtemperatur liegt. Sie lassen sich also bei Raumtemperatur unter Anwendung von Druck verflüssigen und abfüllen. In dem Aerosolbehälter baut sich dadurch ein Gleichgewicht zwischen der flüssigen Phase und der Gasphase auf, das trotz fortschreitender Entleerung der Packung für einen gleichmäßigen Druck sorgt.

Als Treibmittel wurden bis vor einigen Jahren überwiegend Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) eingesetzt, die aber aufgrund ihrer umweltschädlichen Eigenschaften in Verruf geraten sind. Nach dem heutigen Stand müssen bis zum Ende des Jahres 2005 Dosieraerosole auf alternative Treibmittel wie Hydrofluorkohlenwasserstoffe (HFKW), z.B. Tetrafluorethan und Heptafluorpropan, sowie Kohlenwasserstoffe (KW) umgestellt werden. Sie weisen gegenüber den FCKWs höhere Dampfdrücke auf, so dass höhere Drücke nötig sind, um das Treibmittel im Behälter zu verflüssigen und haben oft andere Lösungseigenschaften für den Arzneistoff.

In der Anwendung wird der Arzneistoff über ein Dosierventil dosiert, das ein definiertes Volumen der Lösung bzw. Suspension abteilt. Dadurch wird eine definierte Menge des Arzneistoffs freigegeben und je nach Düsenaufbau dispergiert. Wichtig ist, dass der Patient sein Atemmanöver mit dem Auslösen des Aerosols koordiniert. Dies stellt sich manchmal als problematisch heraus. Eine Weiterentwicklung sind atemzugsinduzierte Dosieraerosole, deren Sprühstoß durch das Einatmen des Patienten ausgelöst wird.

Ein weiterer Nachteil ist die hohe Austrittsgeschwindigkeit der Aerosolteilchen aus der Düse, die zu einer übermäßigen Abscheidung des Arzneistoffs im Mund-Rachenraum führen kann. Zusätzlich erzeugt das im Rachen verdampfende Treibmittel einen Kältereiz und löst bei einigen Patienten Husten aus.

Aufgrund der hohen Dosiergenauigkeit, enger Tröpfchen- bzw. Partikelgrößenverteilung und einer weitgehend einheitlichen und einfachen Handhabung der Druckgaspackungen sind Dosieraerosole die am meisten verordnete Darreichungsform in der Inhalationstherapie.

### **1.2.3 Pulverinhalatoren**

Pulverinhalatoren gewinnen nach dem Verbot der FCKW-haltigen Druckgasaerosole und dem zunehmenden Wunsch nach pulmonaler Applikation von in Flüssigkeiten instabiler Arzneistoffe immer mehr an Bedeutung [92, 128]. In den meisten Pulverinhalatoren liegt der Arzneistoff als