

**1. Untersuchungen zur kontaktfreien Applikation von Medikamenten mittels
Mikrodosiersystemen**

**2. Untersuchungen zur Entwicklung eines computergestützten Arzneimittel-
Dosiersystems in der Ophthalmologie**



Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doktor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Frau Franziska Müller
geb. am 12.08.1968 in Cottbus

Gutachter:

1. Prof. Dr. R. Neubert
2. Prof. Dr.-Ing. J. Ulrich
3. Prof. Dr. K. Mäder

Halle (Saale), den 20.01.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000009747

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000009747>]

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Zielstellung	1
2.	Anatomie und Physiologie des menschlichen Auges	4
2.1.	Übersicht	4
2.2.	Augenlider	5
2.3.	Tränenapparat	6
2.4.	Bindehaut	7
2.5.	Hornhaut	8
3.	Medikamentöse Therapie von Augenerkrankungen	10
4.	Arzneimittel-Dosiersysteme in der Ophthalmologie	12
4.1.	Augentropfen	12
4.1.1.	Anforderungen an Augentropfen	12
4.1.2.	Behältnisse für Augentropfen	13
4.1.2.1.	Konservierungsmittelhaltige Mehrdosenbehältnisse	14
4.1.2.2.	Konservierungsmittelfreie Mehrdosenbehältnisse	15
4.1.2.3.	Einzeldosisbehältnisse	17
4.1.3.	Anwendung von Augentropfen	18
4.1.4.	Applikationshilfen für Augentropfen	21
4.2.	Augensprays	22
4.2.1.	Anforderungen an Augensprays	22
4.2.2.	Behältnisse für Augensprays	22
4.2.3.	Anwendung von Augenspray	23
4.3.	Applikatoren für Medikamente	26
5.	Material und Methoden	27
5.1.	In-vitro-System zur Kraftmessung	27
5.1.1.	Übersicht des Versuchsaufbaus	27
5.1.2.	Piezoelektrischer Kraftaufnehmer	29
5.1.3.	Sensoraufsatz	29
5.1.4.	Einkanal-Messverstärker	30

5.1.5.	Datenrecorder	30
5.1.6.	Computer-Software-System	31
5.1.7.	Abtropfvorrichtung	31
5.1.8.	Sensorhalterung	32
5.2.	Charakterisierung der Kraftwirkung von Augentropfen und Augenspray .	33
5.2.1.	Augentropfen	33
5.2.1.1.	Augentropfenpräparate	33
5.2.1.2.	Messung der Aufprallkraft	37
5.2.1.3.	Bestimmung des Verhaltens von Augentropfen während des Falls	39
5.2.2.	Augenspray	40
5.2.2.1.	Augenspraypräparat	40
5.2.2.2.	Messung der Aufprallkraft	42
5.3.	Entwicklung eines computergestützten Dosiersystems	43
5.3.1.	Methodisches Konstruieren	43
5.3.2.	Analysieren der Konstruktionsaufgabe	43
5.3.2.1.	Erarbeiten der Anforderungsliste	43
5.3.2.2.	Erarbeiten der Funktionsstruktur	44
5.3.3.	Konzipieren	45
6.	Ergebnisse und Diskussion	48
6.1.	Charakterisierung der Kraftwirkung von Augentropfen und Augenspray .	48
6.1.1.	Charakterisierung der Kraftwirkung von Augentropfen	48
6.1.1.1.	Eigenschaften der Augentropfenpräparate	48
6.1.1.2.	Aufprallkraft bei der Tropfenapplikation	51
6.1.1.3.	Verhalten von Augentropfen während des Falls	64
6.1.1.4.	Festlegung eines Bezugswertes für die Maximalkraft	69
6.1.2.	Charakterisierung der Kraftwirkung von Augenspray	71
6.1.2.1.	Eigenschaften des Augenspraypräparates	71
6.1.2.2.	Aufprallkraft bei der Sprayapplikation	72
6.1.3.	Vergleich der Kraftwirkungen von Augentropfen und Augenspray	73
6.2.	Entwicklung eines computergestützten Dosiersystems	75
6.2.1.	Analyse der Konstruktionsaufgabe	75
6.2.1.1.	Anforderungsliste	75
6.2.1.2.	Funktionsstruktur	77

6.2.2.	Konzept der Applikationseinheit	80
6.2.2.1.	Morphologischer Kasten	80
6.2.2.2.	Binäre Bewertung der Lösungsvarianten	82
6.2.2.3.	Darstellung der optimalen Lösung	94
7.	Zusammenfassung	99
8.	Literaturverzeichnis	101

1. Einleitung und Zielstellung

Etwa 85 Prozent aller Informationen, die der Mensch über seine Umwelt erhält, nimmt er über das Auge auf [28]. Das Auge ist ein sehr empfindliches Sinnesorgan, das mit einer Reihe von Schutzmechanismen ausgestattet ist. Erkrankungen des Auges bis hin zur Erblindung bedeuten für den betroffenen Patienten einen wesentlichen Einschnitt in seiner Lebensqualität.

Die heutige Medizin bietet gute Möglichkeiten zur frühzeitigen Diagnose von Augenerkrankungen. Gleichzeitig stehen gute operative und konservative Therapieverfahren zur Verfügung. Zahlreiche innovative Medikamente haben in den letzten Jahren weitere therapeutische Möglichkeiten geschaffen.

Die Anwendung von Arzneimitteln in der Augenheilkunde erfolgt überwiegend topisch in Form von Augentropfen; jedoch gestaltet sich der Vorgang des Eintropfens sowohl im ambulanten als auch im klinischen Bereich für den Patienten in vielerlei Hinsicht problematisch.

Die Applikation der Augentropfen erfolgt in den Bindehautsack, der durch Abziehen des Unterlides zuvor geöffnet wurde. Da ein genaues Zielen während der Selbstapplikation schwierig ist, trifft der Tropfen häufig die Hornhaut des Auges oder die Augenumgebung.

Das Auftreten von okularen Missempfindungen wie Brennen und Stechen während der Instillation wird von AKMAN und AYDIN sowie von BARTLETT et al. beschrieben [1; 4]. Durch die mechanische Reizung der Rezeptoren in Horn- und Bindehaut kommt es reaktiv zum Lidschluss und zur Reizsekretion. Die vermehrte Produktion von Tränenflüssigkeit bewirkt, dass ein großer Teil des Medikamentes unwirksam über die Tränenkanäle und die Lidkante abfließt. Berührt die Tropfspitze die Augenoberfläche, kann es zu mechanischen Verletzungen kommen. Gleichzeitig wird der Applikator kontaminiert, was die Übertragung von Keimen ermöglicht und zu mikrobiologischen Veränderungen des Präparates führen kann. Vielen, gerade auch älteren Menschen bereitet die geforderte Körperhaltung mit nach hinten geneigtem Kopf und über dem Kopf gehaltenen Arm Schwierigkeiten [1].

Wird die Applikation der Augentropfen nicht durch den Patienten selbst, sondern durch eine andere Person vorgenommen, treten weitere Probleme auf. Hygienische Aspekte

beim direkten Kontakt mit dem erkrankten Auge sind ebenso zu berücksichtigen wie psychologische Aspekte bei der Therapie von Kindern, die auf das Eintropfen häufig mit Ablehnung reagieren [4; 6].

Um die Anwendung von Augentropfen für den Patienten zu erleichtern, kam es in der Vergangenheit zur Entwicklung verschiedener Applikationshilfsmittel. Weiterhin wurde in mehreren klinischen Studien die alternative Arzneiform Augenspray hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Akzeptanz untersucht [1; 14; 15]. Bis heute konnte sich jedoch keines dieser Systeme in der Therapie von Augenerkrankungen durchsetzen.

Aufgrund der benannten Schwierigkeiten sollte die Entwicklung von Dosiersystemen zur topischen Applikation wässriger Ophthalmika weiter vorangetrieben werden.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist deshalb die konzeptionelle Erstellung eines neuartigen Dosier- und Applikationssystems für die Augenheilkunde, mit dem die topische Instillation flüssiger Arzneimittel für den Patienten angenehmer und sicherer gestaltet sowie für das medizinische Fachpersonal vereinfacht werden soll. Schwerpunkte sind hierbei die Gewährleistung einer hygienisch einwandfreien und damit kontaktfreien Applikation sowie die Möglichkeit, das Medikament horizontal in einer für den Patienten günstigen Körperhaltung verabreichen zu können.

Um eine horizontale Applikation über eine bestimmte Entfernung zum Auge realisieren zu können, muss ein festgelegtes Volumen an Flüssigkeit mechanisch beschleunigt werden. Die im Moment des Aufpralls der Flüssigkeit auf der Augenoberfläche wirkende Kraft darf jedoch nicht so groß sein, dass es zu Verletzungen des Auges und seiner Umgebung kommen kann. Da bei der Entwicklung eines Dosiersystems in der Frühphase auf Versuche am Patienten verzichtet werden muss, ist es notwendig, einen Wert für die Kraft zu definieren, bei dem eine Verletzungsgefahr ausgeschlossen werden kann.

Voraussetzung für die Festlegung dieses Bezugswertes ist die Kenntnis von der Größe der Kraft, die während der Applikation mit herkömmlichen Dosiersystemen auf eine Oberfläche wirkt. Außer der von KIRCHER getroffenen allgemeinen Aussage, dass das Fallen eines Arzneimitteltropfens eine mechanische Reizung der berührungsempfindlichen Hornhaut bewirkt, finden sich in der Literatur keine Hinweise zur Größe der im Moment des Aufpralls auftretenden Kraft [25]. Die von AKMAN und AYDIN

sowie von BARTLETT et al. im Rahmen ihrer Studien vorgelegten Bewertungen zum okularen Empfinden der Patienten während der Instillation können ebenfalls keine ausreichende Bewertungsgrundlage bilden [1; 4].

Es ergeben sich daher folgende Aufgabenstellungen:

1. Entwicklung einer Messeinheit, mit der sich in vitro die Größe der Aufprallkraft bestimmen lässt, die im Moment der Applikation auftritt;
2. Charakterisierung der Kraftwirkung der ophthalmologischen Darreichungsformen Augentropfen und Augenspray sowie Festlegung eines Bezugswertes;
3. Erstellung des Konzeptes für die Applikationseinheit eines Dosiersystems nach Bewertung verschiedener Varianten sowie Darstellung der als optimal angesehenen Variante.

2. Anatomie und Physiologie des menschlichen Auges

2.1. Übersicht

Die knöcherne, mit Fettgewebe ausgekleidete, trichterförmige Augenhöhle (Orbita) enthält den Augapfel (Bulbus oculi), an dessen rückwärtigem Ende der Sehnerv (Nervus opticus) austritt, sowie den Bewegungsapparat [74; 77]. Die Wand des Augapfels besteht aus drei Schichten. Der hintere und größte Abschnitt der äußeren Augenhaut (Tunica externa) wird von der weißen Lederhaut (Sclera) gebildet [34]. Am Limbus corneae geht diese in die durchsichtige und stärker gewölbte Hornhaut (Cornea) über [8; 34]. Die mittlere Augenhaut (Tunica media) gliedert sich in die Aderhaut (Chorioidea), den Ziliarkörper (Corpus ciliare) und die Regenbogenhaut (Iris), in deren Zentrum die Pupille (Pupilla) liegt [34; 80]. Der kranzförmige Ziliarkörper besteht aus dem Ziliarmuskel (Musculus ciliaris) sowie den Ziliarkörperfortsätzen (Processus ciliares), an deren Fasern (Zonula ciliaris) die Linse (Lens) aufgehängt ist [73]. Die innere Augenhaut (Tunica interna) wird von der Netzhaut (Retina) gebildet, die aus einem vorderen, lichtunempfindlichen Teil (Pars caeca) und einem hinteren, lichtempfindlichen Teil (Pars optica) besteht [34]. Im Inneren des Augapfels befinden sich außer der Linse der Glaskörper (Corpus vitreum) sowie die beiden mit Kammerwasser gefüllten Augenkammern (Camera oculi anterior, Camera oculi posterior) [64; 73]. In Abb. 1 ist das menschliche Auge im Querschnitt dargestellt.

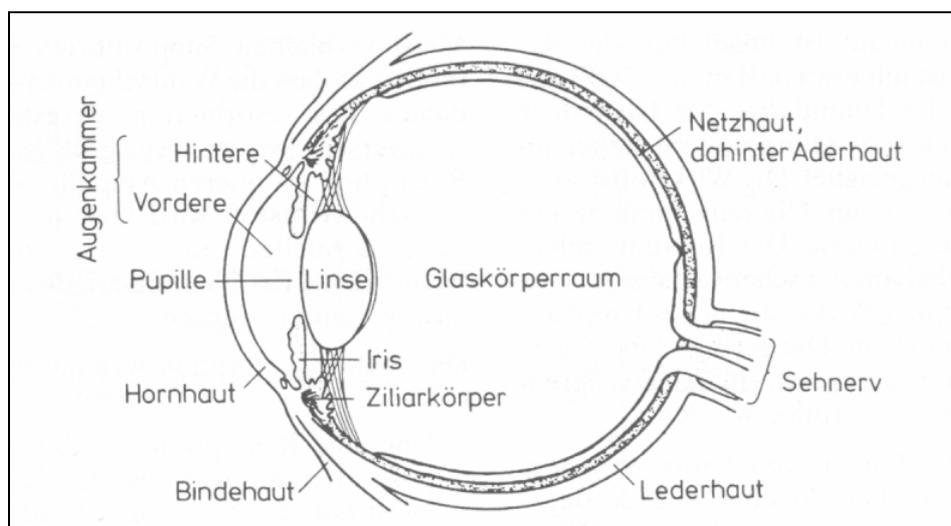


Abb. 1: Waagerechter, schematischer Durchschnitt durch den linken Augapfel, von oben gesehen (aus Bauer et al. [5]).

Dem Schutz des Auges dienen neben der Augenhöhle die Augenbrauen (Supercilia), die Augenlider (Palpebrae), die Augenwimpern (Cilia), die Bindehaut (Conjunctiva) und der Tränenapparat (Apparatus lacrimalis) [34; 74; 80].

2.2. Augenlider

Die beiden Augenlider, das größere Oberlid (Palpebra superior) und das kleinere Unterlid (Palpebra inferior), begrenzen die Lidspalte (Rima palpebrarum) [34; 80]. Die obere und die untere Lidplatte (Tarsus superior, Tarsus inferior) sorgen für die strukturelle Konsistenz der Lider [8; 64; 80]. Im Tarsus befinden sich die Meibom-Drüsen, die ihre Öffnungen unmittelbar auf der Lidkante haben. Die Zeis- und die Moll-Drüsen münden in die Haarfollikel der Augenwimpern [8; 73]. Die sensible Versorgung des Oberlides erfolgt durch den Nervus ophthalmicus, die des Unterlides durch den Nervus maxillaris [73].

Für die Bewegungen der Lider sind verschiedene Muskeln zuständig. Der Oberlidheber (Musculus levator palpebrae superioris) sowie der obere und der untere Tarsusmuskel (Musculus tarsalis superior, Musculus tarsalis inferior) dienen dem Öffnen und dem Offenhalten der Lider [64; 77]. Gegenspieler dieser Strukturen ist der ringförmige Augenschließmuskel (Musculus orbicularis oculi) [73; 77].

Etwa 12-mal in der Minute erfolgt physiologisch ein unbewusster Lidschlag [8; 64]. Als Lidschlussreflex oder Blinzelreflex bezeichnet man dagegen das schnelle, unwillkürliche Schließen der Augenlider durch

- mechanische Reizung von Hornhaut, Bindehaut, Lidrand oder Wimpern;
- plötzliche starke Belichtung;
- plötzliche starke Geräusche;
- Annäherung eines Gegenstandes oder
- einen Luftstrom [11; 40].

Bei einem durch Berührung der Hornhaut ausgelösten Lidschluss spricht man auch vom Kornealreflex, bei einem durch Berührung der Bindehaut ausgelösten Lidschluss vom Konjunktivalreflex [64]. Die Reizleitung in das zentrale Nervensystem erfolgt entsprechend über den Nervus ophthalmicus beziehungsweise den Nervus maxillaris

[10; 69]. Der Nervus facialis bewirkt den Lidschluss, der nach einer Latenzzeit von 250 ms eintritt [11; 79].

2.3. Tränenapparat

Tränendrüsen und ableitende Tränenwege

Die Tränendrüse (Glandula lacrimalis), die durch den Musculus levator palpebrae superioris in einen größeren orbitalen Teil (Pars orbitalis) und einen kleineren palpebralen Teil (Pars palpebralis) gegliedert wird, befindet sich in der oberen temporalen Orbita [8; 73; 80]. Die Ausführungsgänge des Pars orbitalis verlaufen durch den Pars palpebralis. Die Hauptausführungsgänge führen in den lateralen oberen Bindehautfornix [8; 73].

Zu den akzessorischen Tränendrüsen gehören die Wolfring-Drüsen, die sich am Oberlid oberhalb des Tarsus befinden, sowie die Krause-Drüsen im Bindehautfornix [8].

Durch den Lidschlag gelangt die Tränenflüssigkeit zum medialen Lidwinkel und sammelt sich im Tränensee (Lacus lacrimalis) [64]. Über die beiden Tränenpünktchen (Puncta lacrimalia) im Ober- und Unterlid und die Tränenkanälchen (Canaliculi lacrimales) gelangt die verbrauchte Tränenflüssigkeit in den Tränensack (Saccus lacrimalis). Von dort erfolgt der weitere Abfluss über den Tränennasengang (Ductus nasolacrimalis) in den unteren Nasengang [64; 73].

Tränenflüssigkeit

Der Tränenfilm, der die Hornhaut und die Bindehaut des Auges bedeckt, besteht aus drei Schichten mit einer Gesamtdicke von 6,5 bis 7,5 μm [8; 73]. Die Lipidschicht stellt die äußere Schicht des Tränenfilms dar. Sie entsteht aus dem Sekret der Meibom-Drüsen, der Zeis- sowie der Moll-Drüsen [8]. Die Lipidschicht verhindert das Überlaufen des Tränenfilms über die Lidkante und bietet einen guten Verdunstungsschutz für die darunterliegende wässrige Schicht [24; 73]. Diese wird von der Haupttränendrüse und den akzessorischen Tränendrüsen produziert [8]. Sie dient neben

der Versorgung der Hornhaut der Reinigung der Augenoberfläche [24]. Die innere Muzinschicht wird aus dem Sekret der Becherzellen der Bindehaut sowie dem Sekret der Henle-Krypten und der Manz-Drüsen gebildet [8]. Muzin verleiht dem hydrophoben Hornhaut- und Bindehautepithel eine glatte, hydrophile Oberfläche, sodass sich die wässrige Phase gleichmäßig über die Augenoberfläche ausbreiten kann [73]. Die Tränenflüssigkeit enthält weiterhin verschiedene Elektrolyte, Mucopolysaccharide, Harnstoff, Glukose, Immunglobuline sowie die antibakteriell wirkenden Enzyme Lysozym und Lactoferrin [8; 26].

Das durchschnittliche Volumen der Tränenflüssigkeit wird mit 7 bis 10 μl angegeben [26]. Die normale Umsatzrate beträgt 12 bis 16 $\mu\text{l}/\text{min}$ [8]. Neben der Basissekretion kann es zur Reflexsekretion von Tränenflüssigkeit kommen. Wirken mechanische, chemische oder Kältereize auf das Auge ein oder treten intraokulare sowie psychische Reizungen auf, verstärkt sich die Tränensekretion [24; 26; 73]. Bei Stimulation beträgt die Umsatzrate 300 $\mu\text{l}/\text{min}$ [8].

2.4. Bindehaut

Die Bindehaut bedeckt den vorderen sichtbaren Anteil des Augapfels mit Ausnahme der Hornhaut (Conjunctiva bulbi) sowie die Innenfläche der Lider (Conjunctiva palpebrarum) [34; 64]. Die Übergangsfalte der Conjunctiva bulbi auf die Bindehaut des oberen und unteren Augenlides wird als Fornix conjunctivae bezeichnet [73]. Der Bindehautsack ist der von der Bindehaut und Hornhaut jeweils am Ober- und Unterlid gebildete Spalt [26].

Die durchsichtige Bindehaut besteht aus einem mehrschichtigen, nichtverhornenden Plattenepithel [8; 77]. Sie enthält Becherzellen, Henle- und Manz-Drüsen sowie akzessorische Tränendrüsen [8]. Neben Blutgefäßen befinden sich zahlreiche Lymphgefäße in der Bindehaut [23]. Die sensible Versorgung erfolgt durch den Nervus ophthalmicus sowie den Nervus maxillaris [69]. Aufgrund der geringen Anzahl sensibler Nervenendigungen ist die Bindehaut schmerzempfindlicher als die Hornhaut [23]. Kältereize werden wahrgenommen [64].

2.5. Hornhaut

Anatomisch setzt sich die Hornhaut aus fünf Schichten zusammen. Die äußerste Schicht, das Epithel (Epithelium anterius), besteht aus verschiedenen nichtverhornenden Zelltypen [8; 10; 24]. Unter dem Epithel befindet sich die azelluläre bindegewebige Bowman-Membran (Lamina limitans anterior) [8]. Diese begrenzt das aus Kollagenfibrillen, Fibroblasten und Grundsubstanz bestehende Stroma (Substantia propria), das den überwiegenden Teil der Hornhaut ausmacht [24; 73]. Die sich anschließende Descemet-Membran (Lamina limitans posterior) wird von kollagenen Fibrillen gebildet [24; 73]. Das einschichtige Endothel (Epithelium posterius) überzieht die Rückfläche dieser Membran [8; 10].

Die Gesamtdicke der Hornhaut wird von COLLINS und AUGUSTIN mit 0,52 bis 0,72 mm angegeben, wobei das Zentrum etwas dünner als die Peripherie ist [8]. Der horizontale Hornhautdurchmesser beträgt 11,75 mm, der vertikale Durchmesser 10,55 mm [8].

In der Cornea befinden sich weder Blut- noch Lymphgefäße. Die sensible Innervation des Epithels, der Bowman-Membran sowie der oberen Bereiche des Stromas erfolgt durch den Nervus ophthalmicus des Nervus trigeminus, wobei die Nervendichte besonders im Zentrum der Hornhaut sehr hoch ist [10; 23]. Das tiefe Stroma, die Descemet-Membran und das Endothel enthalten dagegen keine Nerven [23]. Der sensibel versorgte Teil der Hornhaut ist sehr schmerzempfindlich. Eine genaue Lokalisation des Schmerzes ist jedoch nicht möglich, da sich die ausgedehnten Nervenfelder überlappen [23].

Die anatomische Struktur der Hornhaut ist verschiedenen mechanischen Belastungen ausgesetzt. So muss, um die äußere Form des Augapfels aufrechtzuerhalten, im Inneren des Auges ein Druck herrschen, der größer als der von außen wirkende Luftdruck ist. Dieser Druck wird als Intraokulardruck (Augeninnendruck) bezeichnet und liegt physiologisch zwischen 10 und 22 mm Hg [8]. Die diagnostische Bestimmung des Intraokulardruckes erfolgt mithilfe verschiedener Verfahren der Tonometrie. Bei der Indentationstonometrie wird die Hornhaut durch einwirkende Kräfte eingedellt, bei der Applanationstonometrie abgeflacht [24]. Die häufig eingesetzten Non-contact-Tonometer arbeiten mit einem Luftstoß, der den zentralen Teil der Hornhaut applaniert [24]. Die hierbei auf die Augenoberfläche wirkende Kraft beträgt nach den Angaben der

Physikalisch-Technischen Bundesanstalt etwa 15 mN [Schwenteck, T., Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Berlin, Deutschland, Persönliche Mitteilung, 14.05.2002]. Der Druck der Augenlider, Fremdkörper, aber auch die Applikation von Medikamenten stellen weitere mechanische Belastungen für die Hornhaut dar. Eine wiederholte Reizung der gleichen Stelle der Cornea kann zum lokalen Sensibilitätsverlust führen [23].

3. Medikamentöse Therapie von Augenerkrankungen

Das Auge ist das Sinnesorgan des Menschen, mit dem die meisten Informationen über die Umgebung aufgenommen werden. Erkrankungen des Auges bis hin zur Erblindung stellen deshalb einen wesentlichen Einschnitt in der individuellen Lebensqualität dar. Vielfältige Behandlungsmöglichkeiten für Augenerkrankungen finden heute in der Praxis Anwendung. Neben der chirurgischen Therapie kommt der medikamentösen Therapie eine große Bedeutung zu.

Die Anwendung von spezifisch wirksamen Augenarzneimitteln ist schon aus dem Alten Reich (2686 – 2181 v. Chr.) in Ägypten bekannt [35; 84]. Der Papyrus Ebers (1500 v. Chr.) enthält zahlreiche Rezepte, darunter auch solche für Augenmedikamente [84]. Die Substanzen zur Herstellung der Augenmittel wurden den Tria regna, den drei Reichen der Natur, dem Pflanzenreich, Tierreich und Mineralreich, entnommen [33; 84]. Angewandt wurden sie in flüssiger und dickflüssiger Form, als Salbe oder als Lotion. Fläschchen aus Holz, die mit Elfenbeindeckeln versehen waren, oder aus glasiertem Ton dienten zur Aufbewahrung der Augenmittel. Augensalben wurden mithilfe von Stäbchen aufgetragen [84].

Viele dieser Rezepte wurden über Jahrhunderte verwendet. Von den Griechen in Alexandrien aufgenommen, wurden sie den Römern und Galliern weitergegeben und schließlich von den Arabern den Augenärzten des Mittelalters überliefert [84].

Der Arzneischatz des Mittelalters und der frühen Neuzeit umfasste neben flüssigen Heilmitteln, die in das Auge eingeträufelt wurden, Augensalben, Augenbäder und die schon vom griechischen Arzt Pedanios Dioskurides (1. Jahrhundert n. Chr.) erwähnten äußerlich anzuwendenden Augenpulver [33; 66; 84].

Im 19. Jahrhundert kam es durch die Isolierung verschiedener pflanzlicher Alkaloide und deren therapeutische Einsatzmöglichkeiten sowie durch die Entwicklung der Ampulle, die die Aufbewahrung keimfreier Injektionslösungen ermöglichte, zu einer wesentlichen Erweiterung der medikamentösen Behandlung [33; 84].

In den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts fanden weitere neue Arzneiformen wie das Therapeutische System „Ocusert“ und die Augensprays Eingang in die Therapie von Augenerkrankungen [15; 22; 33].

Heute stehen den Ophthalmologen verschiedene Darreichungsformen von Augenarzneimitteln zur Verfügung. Neben Augentropfen und Augensalben werden Augenbäder beziehungsweise Augenwässer, Augeninserte und Iniektabilia zur intraokulären Injektion angewandt [5]. Feste Darreichungsformen wie Tabletten und Kapseln können ebenfalls der Behandlung von Augenerkrankungen dienen [71].

Die Applikation von Augenarzneimitteln erfolgt topisch oder systemisch, wobei der topischen Anwendung in der augenärztlichen Praxis deutlich der Vorzug gegeben wird. Mehr als 90 Prozent der verfügbaren Fertigarzneimittel sind für diese Art der Darreichung gedacht, bei der das Pharmakon direkt an das erkrankte Gebiet herangebracht wird [9]. Da der Applikationsort in der Nähe des Wirkortes liegt, sind nur kurze Penetrations- oder Diffusionsstrecken zu überwinden. Die applizierten Arzneistoffmengen können deshalb geringer als bei der systemischen Gabe sein [61].

Neben der Applikation von Wirkstoffen können auch pharmakologisch inaktive Prodrugs verabreicht werden (zum Beispiel Latanoprost in Xalatan[®] Augentropfen). Erst der infolge von Biotransformationsreaktionen entstandene Metabolit ist für die klinische Wirksamkeit verantwortlich [34; 47].

Die Resorption eines lokal applizierten Arzneistoffes kann über Bindehaut, Hornhaut, Tränenkanäle, Nasenschleimhaut sowie über abtransportiertes Kammerwasser, Iris und Ziliarkörper erfolgen [5; 47].

Sowohl bei der topischen als auch bei der systemischen Applikation eines Ophthalmikums kann es zum Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen kommen. Unerwünschte Effekte wie Juckreiz und Rötung sind bei der topischen Darreichung öfter zu beobachten [Wagner, M., Tagesklinik für Augenheilkunde, Großräschen, Deutschland, Persönliche Mitteilung, 28.10.2004]. Bei der Lokalthherapie am Auge muss jedoch auch mit unerwünschten systemischen Effekten gerechnet werden, wobei diese aber prinzipiell seltener als bei systemischer Gabe auftreten [61].

4. Arzneimittel-Dosiersysteme in der Ophthalmologie

Die Aufbewahrung der verschiedenen ophthalmologischen Darreichungsformen erfolgt in produkttypischen Behältnissen. Vorrichtungen, die der Applikation und der Freigabe einer definierten Dosis dienen, können Bestandteil des Behältnisses sein.

Da in der augenärztlichen Praxis wässrige Augentropfen die wichtigste Darreichungsform sind, werden zum besseren Verständnis der Thematik zunächst die Augentropfen sowie die Behältnisse für Augentropfen näher betrachtet. Eine weitere topische Darreichungsform für wässrige Ophthalmika stellen die Augensprays dar. Auch hier werden Behältnisse eingesetzt, aus denen das enthaltene Arzneimittel in einer festgelegten Dosis freigegeben wird. Applikatoren für Medikamente können ebenfalls Eingang in die Lokalthherapie von Augenerkrankungen finden.

Bei einer ordnungsgemäßen Anwendung von Augentropfen und Augensprays kommt es zwischen dem Arzneimittelbehältnis und der Augenoberfläche beziehungsweise der Umgebung des Auges nicht zu einem Kontakt. Die Applikation des Medikamentes erfolgt kontaktfrei.

4.1. Augentropfen

4.1.1. Anforderungen an Augentropfen

Augentropfen (Oculoguttae) sind sterile wässrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen, die in den Bindehautsack oder auf die Hornhaut getropft werden [5; 92]. Die Aufnahmekapazität des Bindehautsackes ist jedoch begrenzt, sodass praktisch nur ein Tropfen appliziert werden sollte. Da das Auge das Einbringen eines Tropfens außerdem als mechanischen Reiz empfindet, wird durch den vermehrten Lidschlag und den verstärkten Tränenfluss ein großer Anteil des Arzneistoffes ausgeschwemmt (70 bis 90 Prozent) [5].

Das Auge ist eines der empfindlichsten Organe des Menschen. Aus diesem Grund werden an Augenarzneien sehr hohe Qualitätsanforderungen gestellt. Augentropfen müssen neben ihrer guten Wirksamkeit physiologische Verträglichkeit (Schmerzfreiheit, Reizlosigkeit) und Sterilität aufweisen [88].

Als problematisch erweist sich die Kontamination von Augentropfen mit Mikroorganismen durch einen während der Instillation erfolgten Kontakt der

Applikatorspitze mit dem Auge. Augeninfektionen verursachende Erregerkeime konnten sowohl am Auge als auch in der verwendeten Augentropfenflasche nachgewiesen werden [2]. Postoperativ aufgetretene Infektionen führten in mehreren Fällen zum Verlust des Augenlichtes [2]. Für Infektionen verantwortlich sind aus der Gruppe der Bakterien *Pseudomonas aeruginosa*, das ein das Kollagen der Hornhaut abbauendes Enzym besitzt, *Escherichia coli*, *Pyocyanus* und Vertreter der Subtilis-Gruppe. Auch niedere Pilze wie *Aspergillus fumigatus* und Adeno-Viren können zu krankhaften Zuständen am Auge führen. Die unverletzte Hornhaut ist eine gute Barriere gegen Mikroorganismen, allerdings stellt sie auch einen guten Nährboden für diese dar [88].

Das Arzneibuch schreibt vor, dass wässrige Darreichungsformen zur Anwendung am Auge in Mehrdosenbehältnissen mit geeigneten Konservierungsmitteln versetzt sein müssen [5]. Häufig eingesetzt wird die quartäre Ammoniumverbindung Benzalkoniumchlorid in einer Konzentration von 0,01 Prozent [5; 34].

Nach Anbruch dürfen konservierte Augentropfen in Mehrdosenbehältnissen höchstens vier Wochen verwendet werden [5]. Der nach Ablauf der Aufbrauchsfrist im Behältnis verbliebene Arzneimittelrest ist zu verwerfen. Konservierungsmittelfreie Einzeldosisbehältnisse sind zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Um das schnelle Abfließen des applizierten Tropfens zu verlangsamen und somit eine Wirkungsverlängerung zu erreichen, wird wässrigen Augentropfen häufig ein viskositätserhöhender Stoff zugesetzt. Hierbei handelt es sich meist um Celluloseether, Povidon oder Polyvinylalkohol [5]. Empfohlene Viskositätswerte liegen zwischen 10 und 25 mPa·s [5]. Höhere Viskositäten können zum Verstopfen des Tränenkanals sowie zu Sichtbehinderungen führen [88].

4.1.2. Behältnisse für Augentropfen

Die überwiegende Mehrheit der heute eingesetzten Augentropfenpräparate sind in Form von Fertigarzneimitteln im Handel erhältlich. Neben den konservierungsmittelhaltigen Augentropfen in Mehrdosenbehältnissen befinden sich auch unkonservierte Augentropfen in Einzeldosen- und kontaminationsgesicherten Mehrdosenbehältnissen auf dem Markt.

4.1.2.1. Konservierungsmittelhaltige Mehrdosenbehältnisse

Konservierungsmittelhaltige Mehrdosenbehältnisse bestehen in der Regel aus der das Arzneimittel enthaltenden Flasche, einer mit dieser fest verbundenen Tropfeinrichtung sowie der Verschlusskappe. Als Flaschenmaterial kommt neben Glas verstärkt der Kunststoff Polyethylen (PE) zum Einsatz [5]. Zur Herstellung der Tropfspitze werden neben Polyethylen auch Chlorbutyl und Brombutyl verwendet [52]. Bei Verwendung von Primärpackmitteln aus Kunststoff muss berücksichtigt werden, dass die im Arzneimittel enthaltenen Konservierungsmittel am Behältnis, an der Tropfeinrichtung oder an den Verschlussmaterialien adsorbiert werden können [88].

Das Arzneibuch schreibt vor, dass Behältnisse für Augentropfen nicht mehr als 10 ml enthalten dürfen [5]. In begründeten Ausnahmefällen erscheint es akzeptabel, auch geringere Volumina in ein 10-ml-Behältnis abzufüllen [43].

Wird bei einem Kunststoffbehältnis Druck auf die flexible Flaschenwand ausgeübt, bildet sich ein Tropfen an der nach außen offenen Tropfspitze. Lässt der Druck nach, kehrt das Behältnis aufgrund seiner Materialeigenschaften in die ursprüngliche Form zurück. Der dabei im Inneren entstandene Unterdruck wird durch Einströmen von Umgebungsluft ausgeglichen.

Das durchschnittliche Volumen eines Tropfens wird in der Literatur mit 50 μl angegeben [5]. Nach Angaben einiger pharmazeutischer Hersteller von Augentropfenpräparaten liegt das Volumen einer Einzeldosis zwischen 30 und 35 μl [45; Roddewig, E., Pharmacia, Erlangen, Deutschland, Persönliche Mitteilung, 28.05.2001; Scheithe, R., Krumm, C., Hexal, Holzkirchen, Deutschland, Persönliche Mitteilung, 03.02.2003].

Das jeweils freigesetzte Tropfenvolumen ist abhängig von

- den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Flüssigkeit (Oberflächenspannung, Viskosität, Dichte);
- dem Design der Tropfspitze;
- der Benetzbarkeit der Tropfspitze;
- dem Antrocknen gelöster und der Auflösung angetrockneter Bestandteile der Lösung an der Öffnung der Tropfspitze sowie
- der Tropftechnik (Dispensierwinkel, Geschwindigkeit der Druckzunahme im Behältnis) [26; 86].

Diese Faktoren verursachen Schwankungen der Tropfenvolumina zwischen den unterschiedlichen Augentropfenpräparaten sowie bei der Applikation eines Präparates.

Bei einem Volumen der Tränenflüssigkeit von 7 bis 10 μl und einem Fassungsvermögen des unteren Bindehautsackes von 5 bis 10 μl fließt bei den oben genannten Tropfenvolumina der größte Teil des Arzneimittels unwirksam ab [5; 38].

ZETTERSTRÖM weist nach, dass kleinere Tropfenvolumina für die therapeutische Wirksamkeit eines Präparates jedoch durchaus ausreichend sein können [93]. Wird dieselbe Arzneistoffdosis in einem kleineren Volumen appliziert, wird deutlich weniger Wirkstoff durch den Tränenkanal zur Nase abgeleitet. Der Wirkstoffspiegel in der Tränenflüssigkeit bleibt über einen längeren Zeitraum hoch [9].

4.1.2.2. Konservierungsmittelfreie Mehrdosenbehältnisse

Das COMOD-System der Firma Ursapharm (Saarbrücken, Deutschland) stellt ein Mehrdosenbehältnis dar, bei dem aufgrund seiner speziellen Konstruktion auf den Zusatz von Konservierungsmitteln verzichtet werden kann. Abb. 2 zeigt in einer Schnittzeichnung den technischen Aufbau des COMOD-Systems.

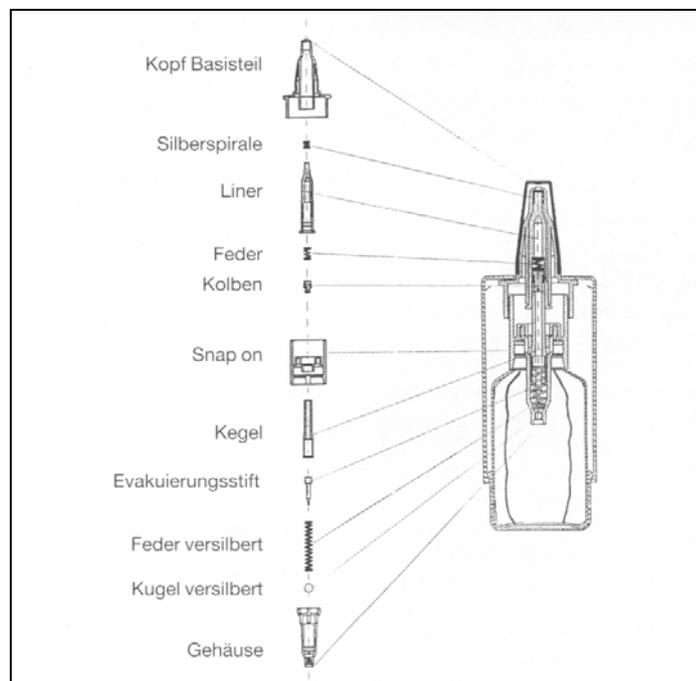


Abb. 2: Aufbau des COMOD-Systems (aus Blumröder [7]).

Die Abgabe der Augentropfen erfolgt über eine Pumpe, die verhindert, dass Luft oder Flüssigkeit in das Behältnis zurückströmen. Weiterhin sorgen versilberte Stahlventile und Federn aufgrund ihres oligodynamischen Effektes für Keimfreiheit. Das Behältnis der Flasche besteht aus einer starren Außenwand aus Polypropylen (PP) und einem, das Medikament enthaltenden, flexiblen Innenbeutel aus Hochdruckpolyethylen (HDPE). In dem Maße, in dem Augentropfen entnommen werden, zieht sich der Innenbeutel zusammen. Durch Kapillaröffnungen kann Luft in den Bereich zwischen Innenbeutel und Außenwand fließen [13; 75].

Aus Behältnissen des COMOD-Systems können 10 ml Flüssigkeit entnommen werden. Aus produktionstechnischen Gründen verbleibt außerdem ein kleiner Flüssigkeitsrest im Behältnis [50].

Die Freigabe eines Tropfens erfolgt bei nach unten gehaltener Tropföffnung durch Druck der Finger auf den Flaschenboden. Das durchschnittliche Tropfenvolumen wird mit $32,5 \pm 2,5 \mu\text{l}$ angegeben [7].

Konservierungsmittelfreie Augentropfen in COMOD-Behältnissen dürfen nach dem ersten Öffnen nicht länger als sechs Wochen (Allergo-COMOD[®]) beziehungsweise zwölf Wochen (Timo-COMOD[®]) verwendet werden [44; 46]. Die wesentlich kürzere Anbruchshaltbarkeit von Allergo-COMOD[®] resultiert jedoch nicht aus einer möglichen mikrobiologischen Kontamination des Systems, die durch WIEDEMANN und KRATZ in einer Anwendungssimulation ausgeschlossen wurde, sondern aus rein rechtlichen Fragen der Zulassung [91; Groß, D., Ursapharm, Saarbrücken, Deutschland, Persönliche Mitteilung, 12.02.2003].

Ebenfalls zur konservierungsmittelfreien Applikation von Augentropfen aus Mehrdosenbehältnissen dient der Kunststoffflakon für Naabak Augentropfen (Samil, Seoul, Korea). Bei der Applikation adsorbiert ein Filter das Konservierungsmittel. Die aktive Lösung passiert anschließend eine antimikrobielle Sicherheitsmembran und kann in das Auge getropft werden. Der Flakon enthält 5 ml Lösung [39; 59].

4.1.2.3. Einzeldosisbehältnisse

Die nach dem Bottlepack-Verfahren hergestellten Einzeldosisbehältnisse bestehen aus Kunststoff (zum Beispiel Niederdruckpolyethylen) und enthalten je nach Präparat Arzneimittelvolumina von 0,25 bis 0,7 ml [5; 71; Picha, C., Alcon Pharma, Freiburg im Breisgau, Deutschland, Persönliche Mitteilung, 31.05.2001].

Vor Beginn der Applikation wird das Einzeldosisbehältnis durch Abdrehen der Verschlussklappe geöffnet. Das Abziehen des Verschlusses ist zu vermeiden, da entstehende scharfkantige Abrissstellen bei Berührung mit dem Auge Verletzungen hervorrufen können. Die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Abrisskante eines Einmaldosisbehältnisses ist in Abb. 3 dargestellt.

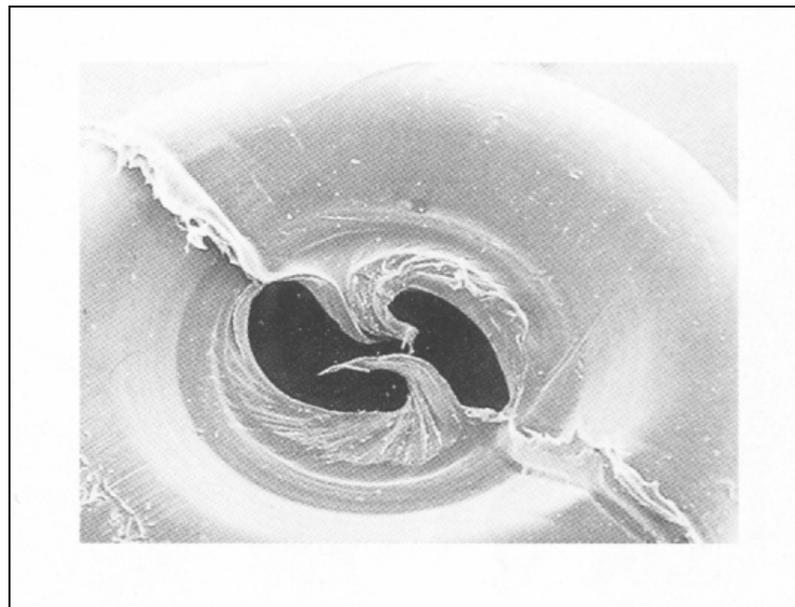


Abb. 3: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Abrisskante eines Einzeldosisbehältnisses (aus Blumröder [7]).

Gesonderte Angaben zum Tropfenvolumen bei Einzeldosisbehältnissen werden in der Literatur nicht gemacht. Es sind jedoch ähnliche wie die bei den Mehrdosisbehältnissen genannten Abhängigkeiten wahrscheinlich.

Augentropfen in Einzeldosisbehältnissen sind mehrheitlich konservierungsmittelfrei. Eine Ausnahme bilden die für diagnostische Zwecke vorgesehenen Mydriaticum Stulln[®]-UD Augentropfen (Pharma Stulln, Stulln, Deutschland) [58].

Augentropfen in Einzeldosisbehältnissen sind zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Flüssige, unkonservierte Augentropfen müssen nach dem Öffnen innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht oder verworfen werden [88]. Die Lagerung angebrochener Behältnisse ist jedoch problematisch, da sie nicht wieder verschließbar sind.

4.1.3. Anwendung von Augentropfen

Um ein Augentropfenpräparat korrekt zu verabreichen, müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Vor der Anwendung Hände gründlich waschen;
- Augentropfen auf Zimmertemperatur erwärmen (die Anwendung kalter Tropfen verbessert jedoch die Selbstkontrolle für eine gelungene Applikation);
- mit dem Zeigefinger das Unterlid des betreffenden Auges leicht nach unten abziehen und jeweils nur einen einzigen Tropfen in den so gebildeten unteren Bindehautsack einbringen;
- während der Applikation im Sitzen oder Stehen den Kopf weit nach hinten beugen, den Blick nach oben richten und den Lidschlag unterdrücken (Abb. 4);
- zur Vermeidung von Kontaminationen und Verletzungen mit der Tropfspitze nicht den Lidrand, die Augenoberfläche oder die Finger berühren;
- Augen nach der Applikation langsam schließen, nicht zukneifen; Augapfel für einige Sekunden bewegen, um die eingetropfte Lösung über die ganze Augenoberfläche zu verteilen;
- leichten Druck (eine Minute bis drei Minuten) auf den nasalen Augenwinkel ausüben, um durch den Verschluss der Tränenkanälchen das Abfließen des Medikamentes in die Nase und damit die systemische Resorption zu vermindern;
- Augentropfenbehältnis nur von einer Person benutzen lassen [9; 26].

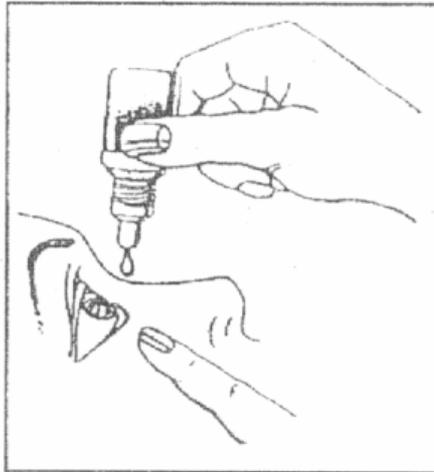


Abb. 4: Applikation von Augentropfen (aus Gebrauchsinformation Artelac[®] Augentropfen [48]).

Einige pharmazeutische Hersteller empfehlen, die Augentropfenflasche beziehungsweise das Einzeldosisbehältnis während der Applikation senkrecht über dem Auge zu positionieren [48; 49]. Wird das Behältnis schräg gehalten, verkleinert sich der Abtropfwinkel. Als Folge kommt es zum Dispensieren kleinerer Tropfen [86].

Ein bekannter Nachteil der Selbstapplikation von Augentropfen liegt darin, dass das korrekte, also das gezielte und berührungsfreie Eintropfen durch den Patienten nicht immer gelingt [12]. So trifft der Tropfen häufig nicht den Bindehautsack, sondern die Hornhaut oder die Augenumgebung. Ursache dafür ist zum einen das Unvermögen vor allem älterer Patienten, den Kopf ausreichend zu reklinieren [42]. Neben orthopädischen Nacken- oder Handproblemen kann auch ein schlechtes Sehvermögen die richtige Anwendung des Präparates verhindern [1]. Jedoch kann auch bei Patienten mit ungestörter Feinmotorik immer wieder der Kontakt der Tropfspitze mit der Augenoberfläche beobachtet werden [42]. Durch die unsachgemäße Handhabung verunreinigen über 60 Prozent der Anwender das Augentropfenfläschchen beim Eintropfen [26]. Viele Patienten betrachten die Applikation als „gelingen“, wenn die Tropfen über die Wange laufen oder „Schmerzen“ am Auge bemerkt werden [42].

Nachteile bei der Anwendung von Augentropfen in COMOD-Behältnissen können sich neben der für den Patienten ungewohnten Handhaltung aus dem zur Freigabe eines Tropfens benötigten Kraftaufwand ergeben.

Im augenklinischen und pflegerischen Bereich erfolgt die Applikation von Augentropfen nicht durch den Patienten selbst, sondern durch medizinisches Personal. Um Kontaminationen zu vermeiden, sollte die applizierende Person Schutzhandschuhe tragen und das Unterlid unter Verwendung einer Kompresse abziehen [36]. Dies ist jedoch häufig nicht der Fall.

Auch die Anwendung von Augentropfen bei Kindern erweist sich oft als problematisch, da diese auf das Eintropfen mit Ablehnung oder sogar Abwehr reagieren [6].

Zusammenfassend ergibt sich die besondere Problematik bei der Anwendung von Augentropfen vor allem aus

- dem volumenmäßig geringen Aufnahmevermögen des vorderen Augenabschnittes;
- der kurzen Verweildauer der Zubereitung an der Horn- und Bindehaut;
- dem Risiko mikrobiologischer oder chemischer Veränderungen des Präparates [26];
- der möglichen mikrobiellen Kontamination und mechanischen Verletzung des Auges;
- der geforderten Körperhaltung des Patienten sowie
- der fehlenden Compliance.

4.1.4. Applikationshilfen für Augentropfen

Patienten, die in ihrer Feinmotorik oder in ihrem Sehvermögen eingeschränkt sind, wird empfohlen, bei der Augentropfenanwendung zusätzliche Hilfsmittel zu verwenden [26]. Um das Eintropfen aus handelsüblichen Kunststoff-Mehrdosenbehältnissen zu erleichtern, befinden sich verschiedene Applikationshilfen auf dem Markt (Abb. 5).

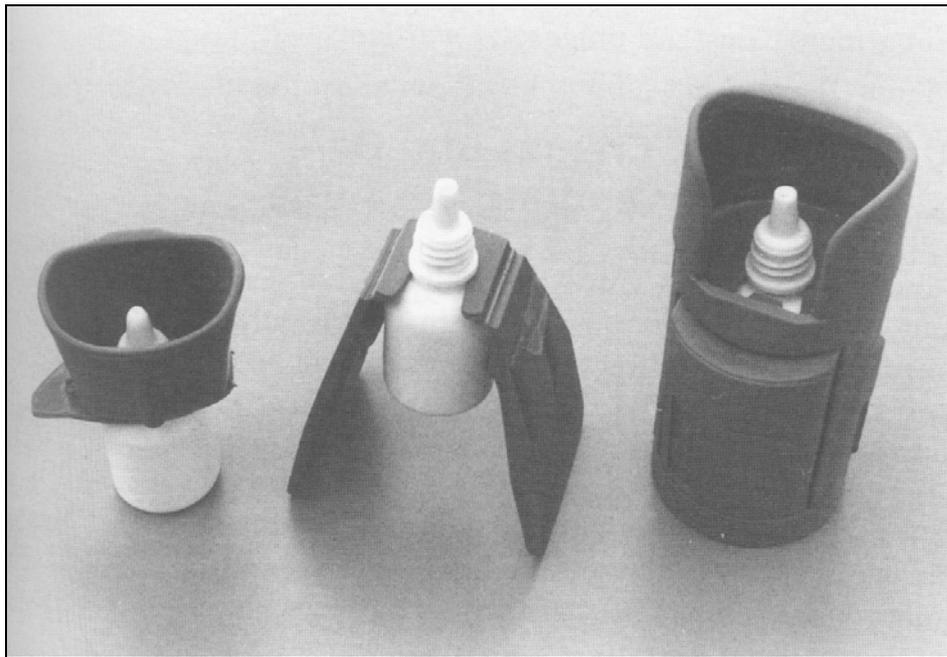


Abb. 5: Applikationshilfen für Augentropfen (von links nach rechts: Autodrop[®], Autosqueeze[®], AugenDropper) (aus Kircher [26]).

Mithilfe dieser Vorrichtungen können sowohl das Entleeren der Tropffläschchen als auch deren korrekte Positionierung über dem Auge erleichtert werden [26].

Neben diesen, für viele Augentropfen anwendbaren Applikationshilfen existieren präparatspezifische Vorrichtungen (zum Beispiel die Applikationshilfe für Chibro-Timoptol[®]) sowie Patententwicklungen („Verfahren und Vorrichtung zur Selbstverabreichung eines Augenbehandlungsmaterials“) [26; 65].

Trotz dieser verschiedenen Versuche, die Instillation von Augentropfen für den Patienten zu erleichtern, hat sich die Anwendung von Applikationshilfen in der Praxis nicht durchgesetzt.

4.2. Augensprays

4.2.1. Anforderungen an Augensprays

Augensprays sind zur lokalen Anwendung am Auge bestimmte Dosieraerosole [12].

Als Treibgase werden Stickstoff (N_2) und Distickstoffmonoxid (Lachgas, N_2O) eingesetzt [21; 76]. Diese Gase sind physiologisch absolut inert und erzeugen kein Kältegefühl. Da beide Treibmittel selbst nicht antimikrobiell wirksam sind, muss die Arzneistofflösung konserviert werden. Kommen Pumpsprays zum Einsatz, kann auf die Verwendung von Treibgasen verzichtet werden [21].

Der Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit der Darreichungsform Augenspray konnte von HALBERG et al., AKMAN und AYDIN sowie von BARTLETT et al. in klinischen Studien erbracht werden [1; 4; 15]. Aussagen zum okularen Empfinden während der Instillation sowie zur Akzeptanz des Dosiersystems wurden ergänzend getroffen.

4.2.2. Behältnisse für Augensprays

Die Freigabe der Wirkstofflösung kann prinzipiell entweder aus Druckgaspackungen oder aus Handpumpensystemen erfolgen [21]. Dosierventile sorgen für die Abgabe definierter Volumina.

Druckgasaerosoldosen haben einen Inhalt von 20 bis 50 ml und sollen ein Dosier-
volumen von 100 bis 150 mm³ ergeben [12; 83].

HALBERG et al. verwendeten im Rahmen ihrer Untersuchungen das „MISTURA Ophthalmic Spray“ (Lederle Laboratories, Pearl River, USA). Bei jeder Anwendung des Pumpsprays, das einen Gesamtinhalt von 15 ml aufweist, wurden 59 µl Untersuchungslösung freigesetzt [15].

AKMAN und AYDIN nutzten für ihre Arbeiten einen handelsüblichen Pumpzerstäuber für Parfüm (Kimya Plastik, Ankara, Türkei), in den die Wirkstofflösung eingefüllt wurde. Pro Hub wurden $24,90 \pm 0,98$ µl Lösung aus dem 10-ml-Plastikfläschchen freigegeben [1].

BARTLETT et al. setzten ebenfalls einen handelsüblichen Pumpzerstäuber (Duray-Pretty Neat, Kearny, USA) ein. Das pro Sprühstoß abgegebene Volumen betrug ungefähr 30 µl [4].

Im Gegensatz zu Druckgaspackungen, welche die Wirkstofflösung als ein Aerosol freisetzen, erzeugen Handpumpensysteme einen Sprühregen, dessen Feinheit für die Applikation am Auge jedoch als ausreichend angesehen wird [12; 21]. Abb. 6 zeigt eine vom „MISTURA Ophthalmic Spray“ erzeugte Sprühprobe.

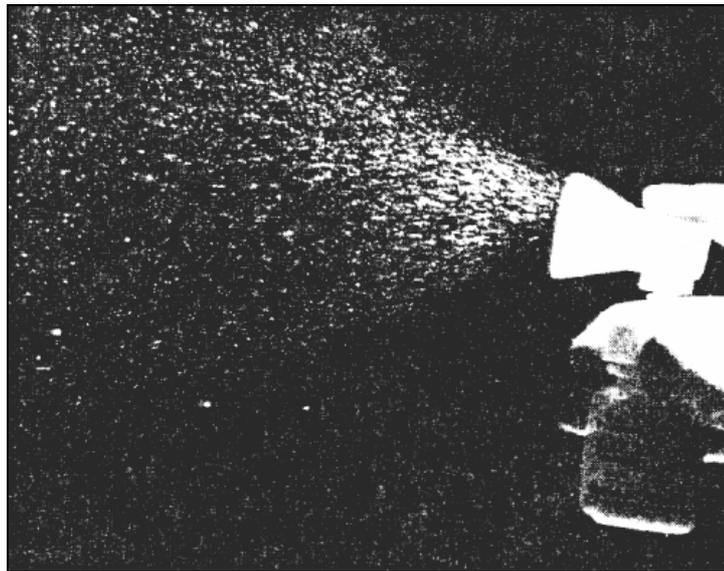


Abb. 6: Sprühprobe des „MISTURA Ophthalmic Spray“-Systems (aus Halberg et al. [15]).

4.2.3. Anwendung von Augenspray

Die Applikation eines Augensprays erfolgt in horizontaler Richtung. Während der Anwendung des Sprays befindet sich der Kopf des Patienten in aufrechter Position [4]. Die Sprayflasche wird vor dem Auge gehalten (Abb. 7). Um ein Blinzeln zu vermeiden, können die Augenlider mit zwei Fingern offen gehalten werden [1].

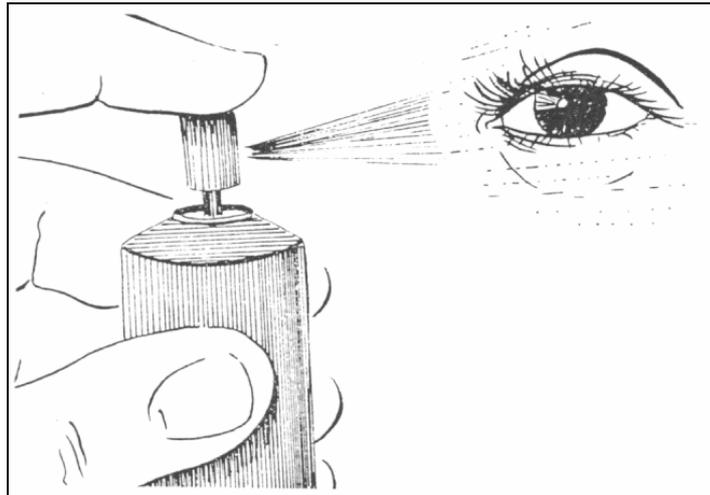


Abb. 7: Applikation eines Augensprays (aus Sharp und Hanna [78]).

Die Instillation eines Ophthalmikums in Form einer Sprühlösung erfolgt kontaktlos und wird deshalb von SUCKER et al. als hygienisch einwandfrei betrachtet [83].

Um eine Berührung zwischen dem Applikator und dem Auge sicher auszuschließen, können am Sprühkopf trichterförmige Distanzhalter angebracht sein, die gleichzeitig das reflektorische Schließen des Auges während des Sprühvorganges verhindern können [12]. Wird ein Distanzhalter eingesetzt, ist der Abstand zum Auge durch dessen konstruktive Maße festgelegt. Bei den von DOLDER und SKINNER erwähnten Druckgaspackungen wird so aus einem Abstand von 4 bis 5 cm gesprüht [12]. Das „MISTURA Ophthalmic Spray“-System beinhaltet ebenfalls einen Abstandhalter, um einen cornealen Kontakt zu vermeiden [15]. Angaben zur Geometrie des Distanzhalters oder zum Sprühabstand werden jedoch nicht gemacht.

Im Gegensatz dazu verwendeten AKMAN und AYDIN sowie BARTLETT et al. Pumpsprays ohne Abstandhalter. AKMAN und AYDIN sprühten aus einer Entfernung von 4 cm, BARTLETT et al. geben eine Distanz von ungefähr 10 cm zum Auge an [1; 4].

GOODMAN et al. sowie HUG et al. untersuchten die therapeutische Wirksamkeit von Augensprays bei einer Anwendung auf den Lidern des geschlossenen Auges [14; 20]. Nach erfolgter Applikation wurden die Patienten angewiesen zu zwinkern, um eine Aufnahme des Medikamentes in den Tränenfilm zu ermöglichen.

Das zur Linderung der Symptome des Trockenen Auges eingesetzte Lipo Nit[®] Lidspray (Optima, Moosburg, Deutschland) wird ebenfalls auf die Haut der geschlossenen Lider aufgebracht [54; 72]. Gleiches gilt für das als Augenspray bezeichnete Medizinprodukt Tears Again[®] (Optima), das wie Lipo Nit[®] kein Arzneimittel ist [60]. Nach dem Auftragen des Sprays muss die jeweilige Flüssigkeit über die Augenlider und den Lidrand einmassiert werden [54; 60].

Werden Ophthalmika in Form einer Sprühlösung appliziert, gelangt ein Teil des Medikamentes immer auch auf die Umgebung des Auges. So ermittelten HALBERG et al. für das „MISTURA Ophthalmic Spray“ einen Anteil von 58 Prozent, der außerhalb der Lidspalte auftraf [15].

Überschüssige Flüssigkeit muss durch Abwischen von der Haut entfernt werden [4].

Einige Antiglaucomatosa, deren Anwendung in Form von Augensprays erfolgte, befanden sich in den 1970er Jahren auf dem Markt [1]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt befinden sich in Deutschland keine wirkstoffhaltigen Augensprays im Handel [71]. Internationale Recherchen ergaben, dass auch in anderen europäischen Ländern, in den USA oder in Japan Augensprays handelsüblich nicht erhältlich sind [Gollmitzer, B., Internationale Ludwigs-Apotheke, München, Deutschland, Persönliche Mitteilung, 25.11.2002].

Mögliche Gründe dafür sehen ISMAIL et al. in Schwierigkeiten, die Patienten bei der richtigen Anwendung haben können [22]. Klinische Untersuchungen ergaben eine für die Tropfenapplikation bessere Compliance [22]. SHARP und HANNA geben an, dass Patienten mit Make-up eher kein Spray verwenden möchten [78]. HALBERG et al. nennen den im Vergleich zu Augentropfen höheren Systempreis [15].

4.3. Applikatoren für Medikamente

Eine weitere Möglichkeit, flüssige Augenmedikamente kontaktfrei anzuwenden, stellen Applikatoren dar.

Das vom Institut für Medizintechnik Dresden (Deutschland) entwickelte Versuchsmuster eines Medikamentenapplikators (Abb. 8) enthielt eine mikromechanische Pumpe aus einem Silizium-Glas-Verbund (GeSiM, Großerkmannsdorf, Deutschland), die nach dem Prinzip eines Tintenstrahldruckers mit piezoelektrischem Antrieb arbeitete. Ein Reservoir für Medikamente, das 300 oder 500 μl fasste, war an der Pumpe angeschlossen. Durch einen Knopfdruck konnte der Pumpvorgang ausgelöst und eine vorgegebene Anzahl von Mikrotropfen reihenförmig versprüht werden [56; 57]. Das Volumen eines Tropfens betrug dabei 500 pl bis 1 nl [Seifert, S., Persönliche Mitteilung, 03.06.2003].

Aufgrund technischer Randprobleme, wie dem Eintrocknen der Untersuchungslösung in der Austrittsöffnung, gelangte der Medikamentenapplikator nicht zur Marktreife [Joswig, J., Persönliche Mitteilung, 13.05.2003].



Abb. 8: Mikromechanischer Medikamentenapplikator (aus [Seifert, S., Persönliche Mitteilung, 20.02.2005]).

Ein ebenfalls unter Verwendung einer Mikropumpe arbeitender Aerosolapplikator wird von BACKES beschrieben [3]. Die Flüssigkeiten, bei denen es sich auch um flüssige Medikamente handeln kann, befinden sich in einem mit der Pumpe verbundenen Behälter. Über eine Zerstäubungsdüse wird das Aerosol erzeugt.

5. Material und Methoden

5.1. In-vitro-System zur Kraftmessung

Die Entwicklung des Messsystems erfolgte unter der Zielstellung, die während der topischen Applikation mit herkömmlichen Augentropfen auf einer Oberfläche wirkende Aufprallkraft zu bestimmen. Unter Verwendung ebenfalls zu schaffender Hilfsmittel sollen neben Augentropfen auch Augensprays und andere horizontal arbeitende Systeme untersucht werden können. Die erhaltenen Werte sollen es ermöglichen, die verschiedenen Applikationssysteme hinsichtlich ihrer Kraftwirkung zu bewerten.

5.1.1. Übersicht des Versuchsaufbaus

Das Messsystem besteht aus den Bestandteilen

- piezoelektrischer Kraftaufnehmer;
- Sensoraufsatz;
- Messverstärker und
- Datenrecorder.

Der Versuchsaufbau ist in Abb. 9 schematisch dargestellt.

Als Hilfsmittel für die Applikation aus Augentropfenflaschen in vertikaler Position wurde eine Abtropfvorrichtung erstellt. Zur Positionierung des Kraftaufnehmers bei horizontalen Applikationen dient die Sensorhalterung.

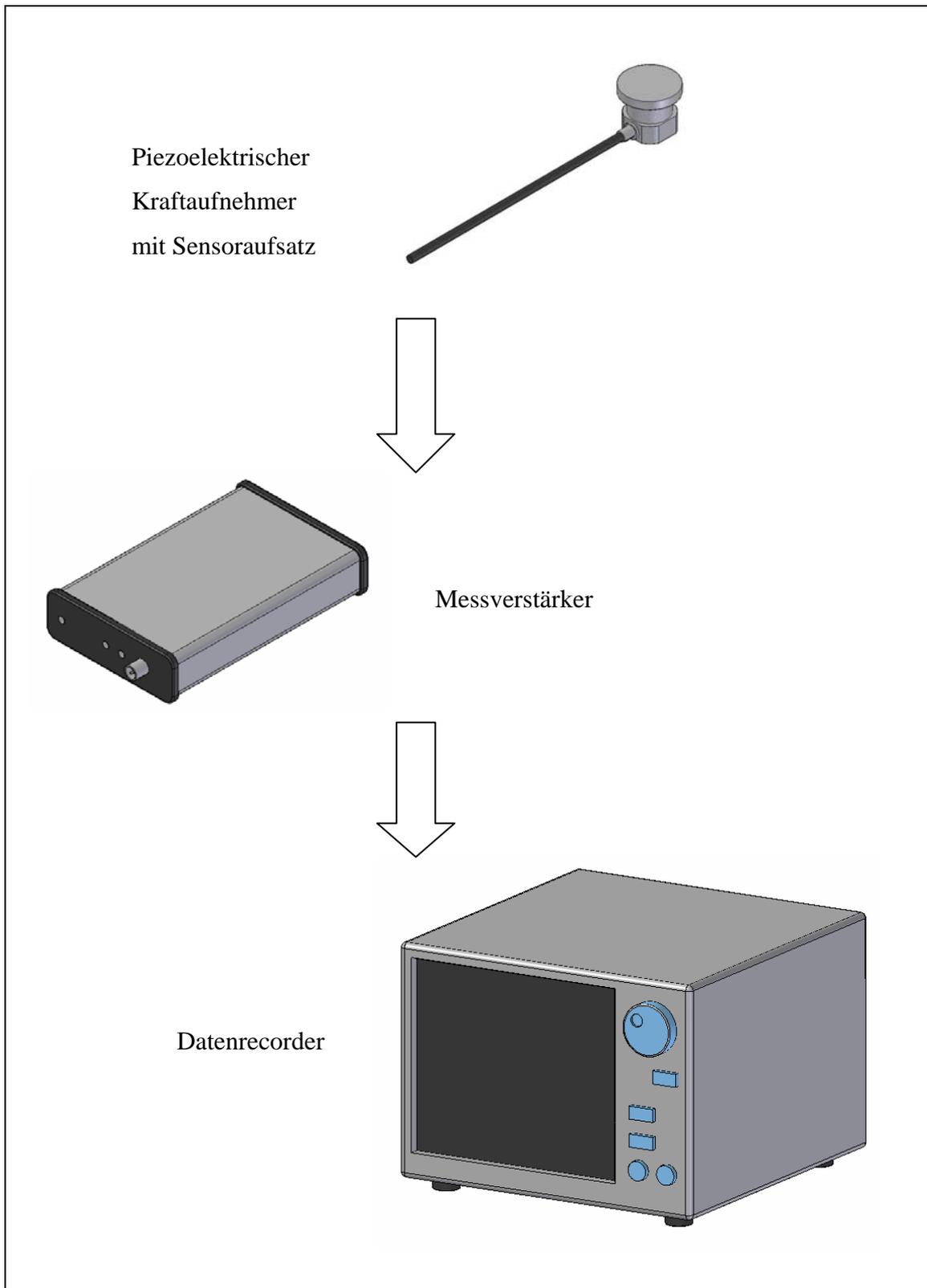


Abb. 9: In-vitro-System zur Messung der Aufprallkraft bei der topischen Applikation flüssiger Augenarzneimittel (Zeichnungen M. Kuntze).

5.1.2. Piezoelektrischer Kraftaufnehmer

Die Messungen erfolgten unter Verwendung eines piezoelektrischen Kraftaufnehmers KF 24 der Firma IDS Innomic (Emmerzhausen, Deutschland). Der Kraftaufnehmer besteht aus einem keramischen Werkstoff als piezoelektrischem Material, einem Gehäuse aus Edelstahl sowie dem Kabelanschluss [41; Olschewski, T., IDS Innomic, Persönliche Mitteilung, 12.03.2003].

Piezoelektrische Materialien lassen sich rein mechanisch durch eine Druck- oder Zugkraft polarisieren. Durch die einwirkende Kraft verschieben sich die positiven und negativen Ionen aus ihren Normlagen im Kristallgitter so, dass ihre Ladungsschwerpunkte nicht mehr zusammenfallen und Dipole entstehen [82]. Der Kraftaufnehmer KF 24 mit der Seriennummer 1278 hat einen Ladungsübertragungsfaktor von 309,2 pC/N.

Unter Verwendung dieses hochempfindlichen Sensors war es möglich, die beim Tropfenaufprall beziehungsweise beim Sprühen wirkenden dynamischen Kräfte in ihrem zeitlichen Verlauf darzustellen.

5.1.3. Sensoraufsatz

Da der piezoelektrische Kraftaufnehmer nicht mit Flüssigkeiten in Berührung kommen darf, wurde eine Abdeckung zum Schutz angefertigt. Unter Verwendung des in der Oberseite des Sensors befindlichen M5-Innengewindes wurde der Aufsatz fest mit diesem verbunden.

Der Sensoraufsatz (Abb. 10) besteht aus Stahl St 52. Die Herstellung erfolgte durch die Laborwerkstatt für Maschinenbau an der Fachhochschule Lausitz (Senftenberg, Deutschland).

Die statische Gewichtskraft der Abdeckung ist für das Messsignal ohne Bedeutung, da nur dynamische Kräfte vom Sensor erfasst werden können [Olschewski, T., IDS Innomic, Persönliche Mitteilung, 29.10.2002].

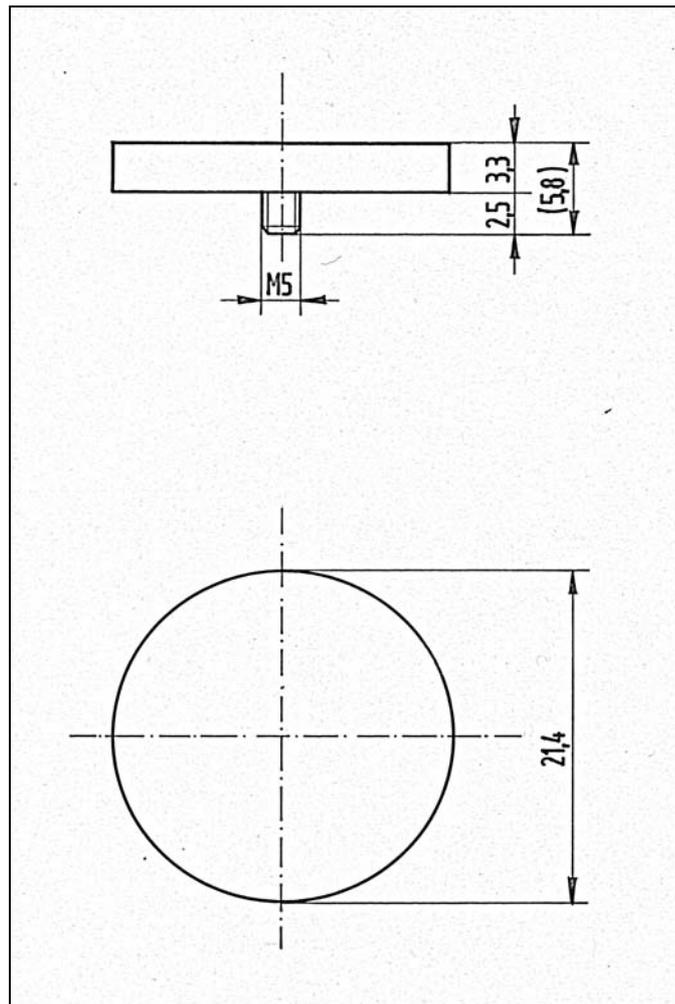


Abb. 10: Sensoraufsatz für den piezoelektrischen Kraftaufnehmer KF 24 (IDS Innomic, Emmerzhausen, Deutschland), dargestellt in der Ansicht von vorn und von oben, Maßangaben in mm (Zeichnung U. Oelsner).

5.1.4. Einkanal-Messverstärker

Die durch den Tropfenaufprall vom Sensor erzeugte elektrische Ladung wurde mit dem Einkanal-Messverstärker M67-1F (Metra Mess- und Frequenztechnik, Radebeul, Deutschland) in elektrische Spannung umgesetzt. Die Verstärkung betrug 1 mV/pC.

5.1.5. Datenrecorder

Der kraftproportionale Spannungsverlauf wurde mithilfe eines Datenrecorders DL 708 (Yokogawa, Tokyo, Japan) aufgezeichnet.

5.1.6. Computer-Software-System

Die Auswertung der Spannungsverläufe erfolgte unter Verwendung der Messwertvisualisierungssoftware „Waveform Viewer for DL series“ (Yokogawa).

5.1.7. Abtropfvorrichtung

Der Abstand, der während der Instillation von Augentropfen zwischen der Tropfspitze der Flasche und dem Auge eingenommen wird, variiert in der Praxis sehr stark. Um eine Bewertung unterschiedlicher Tropfabstände hinsichtlich der Kraftwirkung zu ermöglichen, sollten Abstände von 1 cm bis 10 cm untersucht werden.

Vor Beginn der Messung wurde die Augentropfenflasche mit der Öffnung nach unten in eine speziell dafür angefertigte Abtropfvorrichtung (Metallbau Müller, Klein Gaglow, Deutschland) eingehängt (Abb. 11). Durch die Verwendung dieser Vorrichtung war es möglich, den Tropfabstand in 1-cm-Schritten von 1 cm auf 10 cm zu erhöhen.

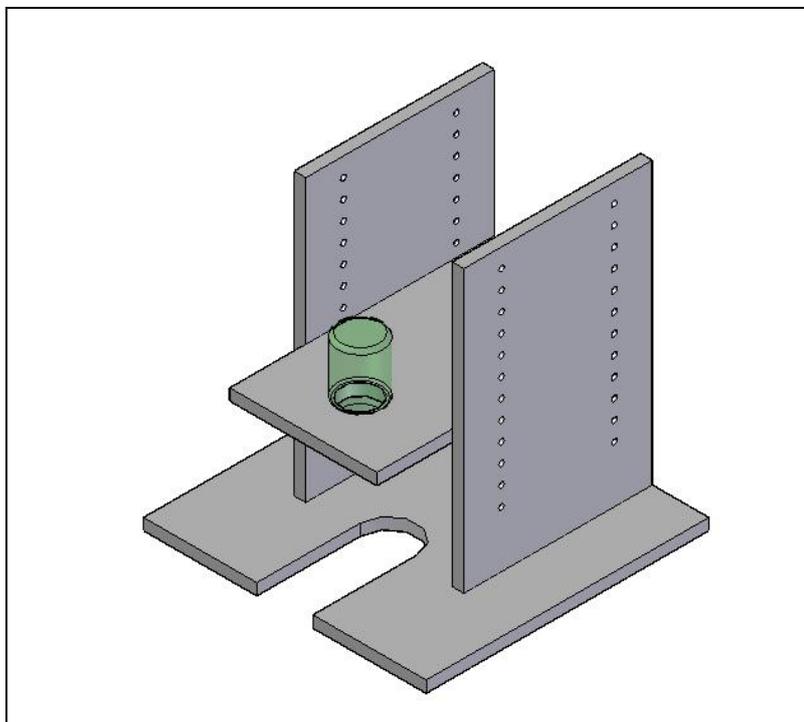


Abb. 11: Darstellung der Abtropfvorrichtung mit eingehängter Augentropfenflasche (Zeichnung M. Kuntze).

5.1.8. Sensorhalterung

Im Gegensatz zur vertikalen Applikationsrichtung bei Augentropfen erfolgt die Anwendung von Augenspray in horizontaler Richtung. Um den piezoelektrischen Kraftaufnehmer in der entsprechenden Lage positionieren zu können, wurde eine Sensorhalterung (Abb. 12) entwickelt und angefertigt (Laborwerkstatt für Maschinenbau, Fachhochschule Lausitz, Senftenberg, Deutschland).

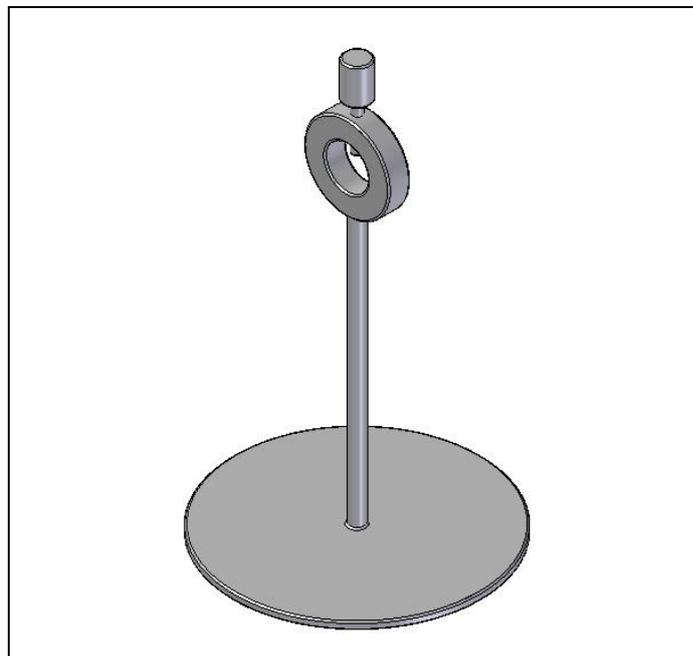


Abb. 12: Darstellung der Sensorhalterung (Zeichnung M. Kuntze).

5.2. Charakterisierung der Kraftwirkung von Augentropfen und Augenspray

Unter Verwendung der im Kapitel 5.1. dargestellten Messeinheit wurden verschiedene Augentropfen sowie ein Augenspray untersucht.

5.2.1. Augentropfen

5.2.1.1. Augentropfenpräparate

Angefertigte Augentropfen

Zur Erstellung von Vergleichsstandards für das In-vitro-Messsystem wurden zwei Augentropfenpräparate angefertigt. Als Untersuchungsflüssigkeiten wurden Wasser für Injektionszwecke und Rizinusöl gewählt, da diese als Lösungsmittel zur Herstellung wässriger beziehungsweise öligere Augentropfen dienen. Jeweils 10 ml Wasser für Injektionszwecke (Ampuwa[®], Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) und Rizinusöl (Ahorn-Apotheke, Cottbus, Deutschland) wurden in handelsübliche PE-Augentropfenflaschen (0840k, IphaS, Würselen, Deutschland) eingefüllt.

Charakteristische Eigenschaften der Untersuchungslösungen wurden ermittelt.

Tropfenmasse

Die Bestimmung der Masse eines Einzeltropfens erfolgte nach der von AKMAN und AYDIN durchgeführten Methode der Differenzwägung [1]. Die Augentropfenflasche wurde mit der Öffnung senkrecht nach unten gehalten. Jeweils ein Tropfen wurde auf ein trockenes Filterpapier appliziert und gewogen (Freiberger Analysenwaage, W. Zschörnig Feinmechanik Werkstatt, Freiberg, Deutschland). Von der erhaltenen Gesamtmasse wurde die zuvor bestimmte Masse des trockenen Filterpapiers abgezogen. Pro Präparat wurden zehn Messungen durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten bei Raumtemperatur.

Dichte

Die Dichte von Wasser beträgt $0,998 \cdot 10^3 \text{ kg/m}^3$ (20 °C), die Dichte von Rizinusöl $0,96 \cdot 10^3 \text{ kg/m}^3$ (20 °C). Die Werte wurden der Literatur entnommen [27].

Tropfenvolumen

Das Tropfenvolumen wurde nach Gleichung (1)

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (1)$$

berechnet, wobei ρ die Dichte der Flüssigkeit, m die Masse des Einzeltropfens und V das Tropfenvolumen ist [27].

Viskosität

Wasser hat eine Viskosität von 1,002 mPa·s (20 °C), Rizinusöl von 990 mPa·s (20 °C). Die Werte wurden der Literatur entnommen [27].

Fertigarzneimittel

Zur Bestimmung der Aufprallkraft von Augentropfen wurden weiterhin verschiedene handelsübliche Fertigarzneimittel eingesetzt. Verwendet wurden

- Artelac[®] Augentropfen;
- Cromohexal[®] Augentropfen;
- Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen und
- Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl.

Bei den Präparaten Artelac[®], Cromohexal[®] und Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen handelt es sich um wässrige Lösungen. Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl stellt eine ölige Lösung dar. Da es sich bei den meisten Fertigarzneimitteln um wässrige Augentropfen handelt, wurde der Schwerpunkt entsprechend gesetzt.

Die genaue Zusammensetzung der Präparate nach den Angaben der Roten Liste kann Tab. 1 entnommen werden [37].

Die Augentropfenpräparate befanden sich in produkttypischen Mehrdosenbehältnissen aus Kunststoff. Das Gesamtvolumen der Fläschchen betrug jeweils 10 ml.

Tab. 1: Zusammensetzung der Augentropfenpräparate nach den Angaben der Roten Liste [37]

Augentropfen- präparat	Hersteller	Zusammensetzung
Artelac® Augentropfen	Dr. Gerhard Mann, Chem.-pharm. Fabrik GmbH (Berlin, Deutschland)	Hypromellose (Hydroxypropylmethyl- cellulose) Cetrimid Natriummonohydrogenphosphat 12 H ₂ O Natriumdihydrogenphosphat 2 H ₂ O Sorbitol Dinatriumedetat 2 H ₂ O Wasser für Injektionszwecke
Cromohexal® Augentropfen	Hexal AG (Holzkirchen, Deutschland)	Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz Benzalkoniumchlorid Dinatriumedetat Natriumchlorid Natriumdihydrogenphosphat Natriummonohydrogenphosphat Sorbitol Wasser für Injektionszwecke
Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen	Chauvin ankerpharm GmbH (Rudolstadt, Deutschland)	Pilocarpin-HCl Benzalkoniumchlorid Natriumacetat 3 H ₂ O Dinatriumedetat 2 H ₂ O Natriumchlorid Wasser für Injektionszwecke
Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl	Chauvin ankerpharm GmbH (Rudolstadt, Deutschland)	Pilocarpin Palmitoylascorbinsäure Raffiniertes Rizinusöl Absolutes Ethanol

Die eingesetzten Augentropfenpräparate enthielten verschiedene Wirk- und Hilfsstoffe in gelöster Form. Um eine Bewertung der Untersuchungsergebnisse zu ermöglichen, wurden charakteristische physikalisch-chemische Eigenschaften ermittelt.

Tropfenmasse

Die Bestimmung der Masse eines Tropfens erfolgte wie bei den angefertigten Augentropfen.

Dichte

Für die Bestimmung der Dichte kam das Messgerät DA-100 (Kyoto Electronics, Kyoto, Japan) zum Einsatz. Die Proben wurden auf 20 °C temperiert.

Tropfenvolumen

Das Tropfenvolumen wurde nach Gleichung (1) berechnet.

Viskosität

Die Messung der Viskosität von Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen erfolgte mit einem Ubbelohde-Kapillarviskosimeter mit hängendem Kugelniveau Nr.1 (Jenaer Glaswerk Schott & Gen., Jena, Deutschland) bei 20 °C. Die Viskositätswerte von Cromohexal[®] Augentropfen, Artelac[®] Augentropfen und Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl wurden mit dem Rotationsviskosimeter Rheotest 2.1 (Rheotest, Ottendorf-Okrilla, Deutschland) mit der Zylinder-Messeinrichtung S1 bei 20 °C ermittelt.

Oberflächenspannung

Die Bestimmung der Oberflächenspannung erfolgte mithilfe des Lauda Tensiometers TD 1 (Lauda, Lauda-Königshofen, Deutschland) nach der Bügel-Methode. Die Proben wurden auf 20 °C temperiert.

5.2.1.2. Messung der Aufprallkraft

Tropfenaufprall

Das Verhalten von Tropfen beim Aufprall auf einer Oberfläche wird durch die Eigenschaften der Flüssigkeit und der Zieloberfläche bestimmt [68]. Abb. 13 zeigt den Aufprall eines Wassertropfens auf einer festen und trockenen Oberfläche (Wachs).

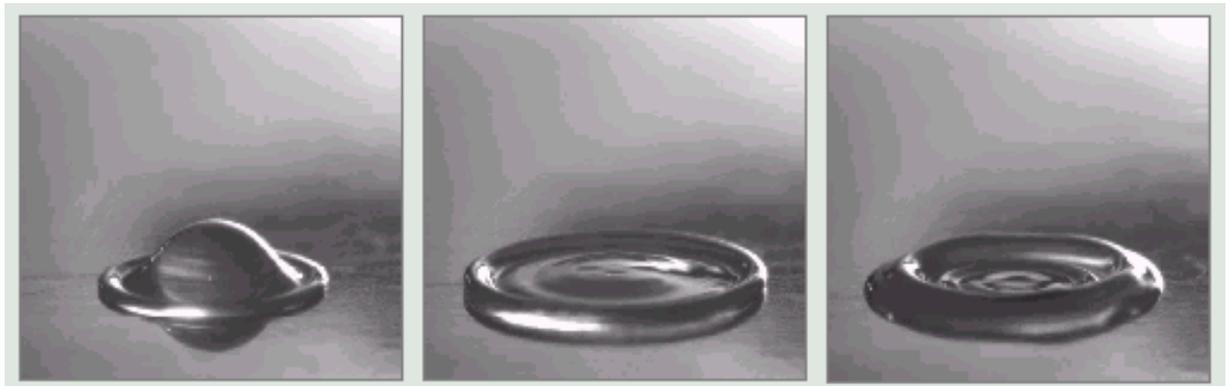


Abb. 13: Tropfenaufprall auf einer trockenen Oberfläche (aus Tropea und Roisman [85]).

In der Anfangsphase des Aufpralls verbleibt ein großer Anteil des Tropfens in einer fast kugelförmigen Gestalt (Abb. 13, linkes Bild). Bewegt sich die Flüssigkeit im weiteren Verlauf des Aufpralls nicht mehr hauptsächlich vertikal, sondern radial, beginnt die Phase der Ausbreitung. Es bildet sich ein nahezu glatter Film (Lamelle) aus, der von einem Rand begrenzt wird. Der Tropfen erreicht einen maximalen Durchmesser (Abb. 13, mittleres Bild). In der nächsten Phase, der Phase des Zurückweichens, breitet sich die Flüssigkeit in der Lamelle weiter aus, sodass die Dicke der Flüssigkeitslamelle abnimmt. Der Durchmesser des Tropfens wird jedoch kleiner, da sich die Randzone vergrößert (Abb. 13, rechtes Bild) [68; 70].

Neben den Eigenschaften der Flüssigkeit und der Zieloberfläche bestimmt nach ROISMAN et al. auch die Geschwindigkeit, mit welcher die Randzone zurückweicht, das weitere Verhalten von aufprallenden Tropfen auf einer Oberfläche [70].

Ein fallender Flüssigkeitstropfen besitzt einen Impuls, dessen Größe von seiner Masse und seiner Geschwindigkeit abhängt. Trifft der Tropfen auf einer festen Oberfläche auf, ändert sich seine Geschwindigkeit und damit sein Impuls. Eine Impulsänderung ist immer die Folge einer Krafteinwirkung [27]. Die Zeitdauer der Einwirkung der Kraft ist beim Tropfenaufprall sehr kurz. Der eigentliche Vorgang ist visuell kaum noch zu beobachten. Für derartige Vorgänge bezeichnet man das Produkt aus der wirkenden Kraft und der Zeitdauer ihrer Einwirkung als Kraftstoß [16]. Der Kraftstoß ist gleich der erzielten Änderung des Impulses [27].

Experimentelle Bestimmung der Aufprallkraft

Die zu untersuchende Augentropfenflasche wurde mit der Tropfspitze nach unten in die Abtropfvorrichtung eingehängt (Abb. 14). Die Tropfenbildung erfolgte durch gleichmäßigen Druck der Finger auf die seitliche Flaschenwand.

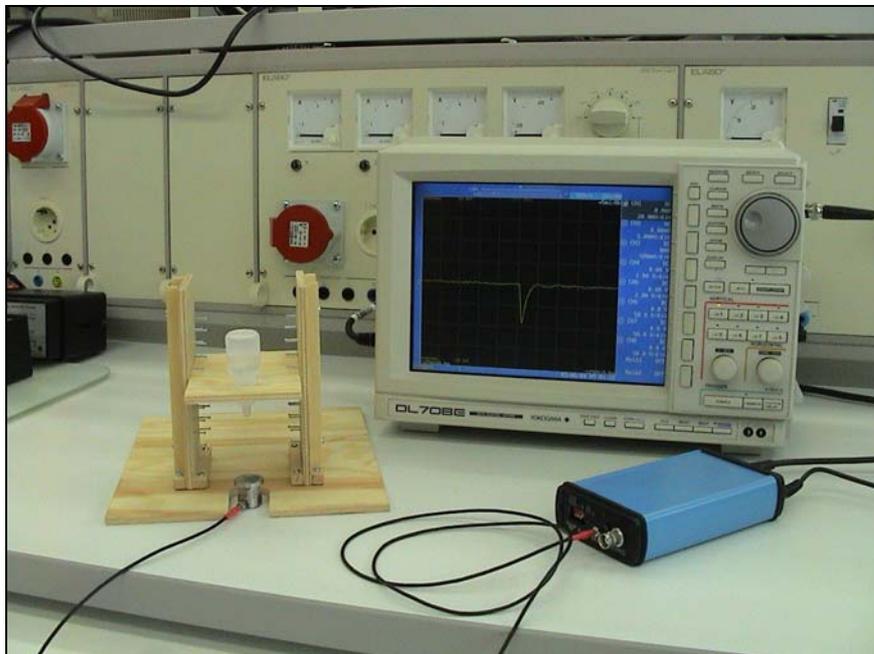


Abb. 14: Versuchsaufbau zur Messung der Kraft beim Tropfenaufprall: Abtropfvorrichtung mit eingehängter Augentropfenflasche, piezoelektrischer Kraftaufnehmer mit Aufsatz, Einkanal-Messverstärker und Datenrecorder (Foto A. Bürger).

Der Abstand zwischen der Tropfspitze und der Oberseite des Sensoraufsatzes wurde in 1-cm-Schritten von 1 cm auf 10 cm erhöht. Applikationsabstände über 5 cm kommen in der Praxis kaum vor, deshalb sind die größeren Abstände nur von theoretischem Interesse. Pro Tropfabstand wurden fünf Messungen durchgeführt. Zwischen den einzelnen Messungen wurden die Tropfen mit einem weichen Vliespapier vom Sensoraufsatz entfernt.

Die Untersuchungen erfolgten bei Raumtemperatur.

5.2.1.3. Bestimmung des Verhaltens von Augentropfen während des Falls

Rechnerische Bestimmung

Fallende Tropfen haben die Eigenschaft zu oszillieren. Ausgehend von einer axialsymmetrischen Tropfenoszillation, bei der sich der Tropfen nur entlang der zentralen Achse verlängert und zusammenzieht, kann die Zeitdauer einer Schwingung T_{osc} unter Verwendung der Gleichung (2)

$$T_{osc} = \pi \sqrt{\frac{\rho D^3}{8\sigma}} \quad (2)$$

berechnet werden, wobei ρ die Dichte, σ die Oberflächenspannung und D der Durchmesser des kugelförmigen Tropfens ist [Roisman, I., Technische Universität Darmstadt, Deutschland, Persönliche Mitteilung, 18.09.2003].

Vernachlässigt man den Luftwiderstand, ergibt sich die Fallzeit t_{fall} eines Tropfens aus Gleichung (3),

$$t_{fall} = \sqrt{\frac{2h}{g}} \quad (3)$$

wobei h die Fallhöhe und g die Fallbeschleunigung ($9,807 \text{ m/s}^2$) ist [27].

Aus der Fallzeit und der Zeitdauer einer Tropfenschwingung kann die Anzahl der Schwingungsperioden, die der Tropfen während der gesamten Fallzeit durchläuft, berechnet werden.

Experimentelle Bestimmung

Unter Verwendung einer Hochgeschwindigkeitskamera (Photron Fastcam Ultima 512, Video Kommunikation / Technisches Fernsehen, Pfullingen, Deutschland) konnten Aufnahmen vom Verhalten von Tropfen während ihres Falls sowie vom Tropfen-aufprall auf der Sensoroberfläche gewonnen werden. Für die Beleuchtung wurde eine Kaltlichtlampe eingesetzt. Der Tropfabstand betrug jeweils 10 cm.

Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte mit der Software „Photron Fastcam Viewer“ (Version 2.2.0.1).

5.2.2. Augenspray

5.2.2.1. Augenspraypräparat

In Anlehnung an die Untersuchungen von AKMAN und AYDIN sowie von BARTLETT et al. wurde zur Herstellung eines Augensprays ein handelsüblicher Pumpspraybehälter verwendet [1; 4]. Das Zerstäubersystem (1521k, IphaS, Würselen, Deutschland) wurde mit 50 ml Wasser für Injektionszwecke (Ampuwa[®], Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) befüllt, was dem Gesamtvolumen der Flasche entspricht.

Mit jedem Sprühstoß sollte ein Volumen an Flüssigkeit freigesetzt werden, welches dem Tropfenvolumen der angefertigten wässrigen Augentropfen vergleichbar ist. Dazu wurde der Sprühkopf des Pumpsprays bei jeder Anwendung 2,5 mm nach unten gedrückt.

Charakteristische Eigenschaften des Sprays wurden ermittelt.

Masse pro Sprühstoß

Die Bestimmung der Masse eines Sprühstoßes erfolgte wie bei den Augentropfen durch Differenzwägung.

Dichte

Der Wert für die Dichte von Wasser ($0,998 \cdot 10^3 \text{ kg/m}^3$ bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$) wurde der Literatur entnommen [27].

Volumen pro Sprühstoß

Das Volumen eines Sprühstoßes wurde nach Gleichung (1) berechnet, wobei ρ die Dichte der Flüssigkeit, m die Masse des Sprühstoßes und V das Sprühstoßvolumen ist.

Durchmesser des Sprühkegels

Zur Bestimmung des Durchmessers, den der Sprühkegel beim Auftreffen hat, wurde die Untersuchungsflüssigkeit auf ein Filterpapier appliziert. Die jeweils größte Ausbreitung des Sprays bei Applikationsabständen von 1 cm bis 8 cm wurde gemessen. Für jeden Abstand wurden 5 Messungen durchgeführt.

Verlust an Untersuchungsflüssigkeit

In Anlehnung an HALBERG et al. wurde ein rundes Filterpapier verwendet, welches den gleichen Durchmesser wie der Sensoraufsatz hat [15]. Nach dem Aufsprühen der Untersuchungsflüssigkeit wurde das Filterpapier gewogen. Die Masse des trockenen Filterpapiers wurde von der Masse des feuchten Papiers abgezogen. Der prozentuale Verlust an Flüssigkeit im Vergleich zum Gesamtvolumen eines Sprühstoßes wurde berechnet.

Die Bestimmung erfolgte für Applikationsabstände von 1 cm bis 8 cm.

5.2.2.2. Messung der Aufprallkraft

Für die Applikation des Sprays in horizontaler Position wurde der piezoelektrische Kraftaufnehmer in der Sensorhalterung befestigt (Abb. 15).

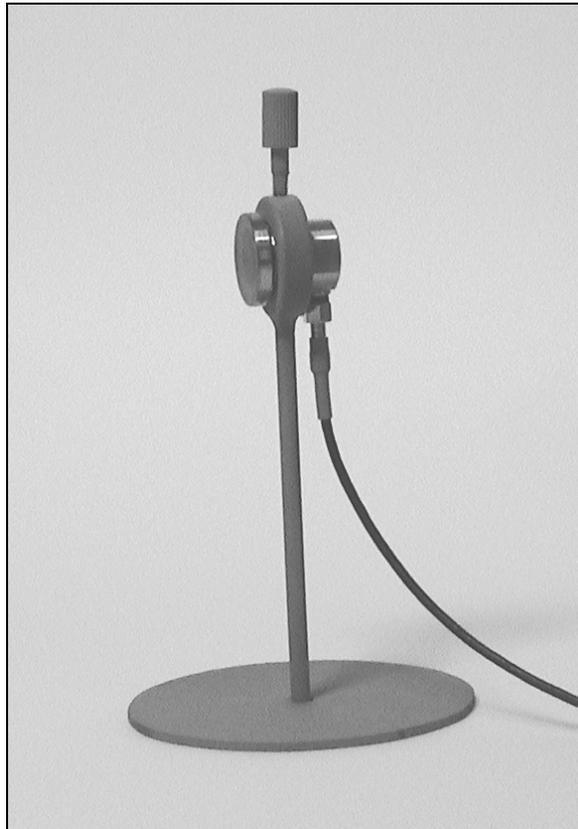


Abb. 15: Sensorhalterung mit piezoelektrischem Kraftaufnehmer.

Der Abstand zwischen der Öffnung des Sprühkopfes und der Oberfläche des Sensoraufsatzes wurde in 1-cm-Schritten von 1 cm auf 8 cm erhöht. Es wurden jeweils fünf Messungen durchgeführt. Zwischen den einzelnen Messungen wurde die Untersuchungsflüssigkeit mit einem weichen Vliespapier vom Sensoraufsatz entfernt. Die Bestimmungen erfolgten bei Raumtemperatur.

5.3. Entwicklung eines computergestützten Dosiersystems

5.3.1. Methodisches Konstruieren

Das methodische Konstruieren umfasst nach HINTZEN et al. die Hauptschritte

- Analysieren;
- Konzipieren;
- Entwerfen und
- Ausarbeiten [18].

Da es sich bei dem zu entwickelnden Dosiersystem um eine Neukonstruktion handelt, war eine umfassende Analyse der Konstruktionsaufgabe durchzuführen. Weiterhin sollte entsprechend der Aufgabenstellung ein Konzept erstellt werden, das eine möglichst optimale Lösung der Konstruktionsaufgabe darstellt.

5.3.2. Analysieren der Konstruktionsaufgabe

5.3.2.1. Erarbeiten der Anforderungsliste

Konstruktionsarbeit beginnt mit einer möglichst vollständigen Beschaffung aller Informationen über die Anforderungen, die an das zu entwickelnde technische Produkt gestellt werden. Die gesammelten Informationen werden geordnet und in einer Anforderungsliste zusammengefasst [18].

Im Fall des Dosiersystems erfolgte die Erstellung der Anforderungsliste auf der Grundlage der festgestellten Probleme bei der Anwendung von Augentropfen und alternativer Applikatoren für flüssige Augenarzneimittel sowie der Befragung von Augenärzten.

Die tabellarische Darstellung der Anforderungsliste erfolgte in Anlehnung an die von STEINWENDER und CHRISTIAN sowie von HINTZEN et al. vorgeschlagene Gliederung [18; 81].

5.3.2.2. Erarbeiten der Funktionsstruktur

Die Anforderungsliste bildete die Grundlage für die Entwicklung von Funktionsstrukturen. Diese stellen die logischen Zusammenhänge aller Funktionen dar, welche das geplante technische Gerät erfüllen muss [19].

Ausgehend von der Anforderungsliste wurde die Gesamtfunktion des Gerätes zunächst abstrahiert und als „schwarze Kiste“ dargestellt [18]. Technische Geräte müssen für die Umwandlung der Eingangsgrößen (input) in die Ausgangsgrößen (output) mehrere Teilvorgänge verrichten. Um eine Konstruktionsaufgabe überschaubarer zu gestalten, wird die komplexe Gesamtfunktion des Systems in Teilfunktionen mit niedrigerer Komplexität aufgegliedert (Abb. 16) [18].

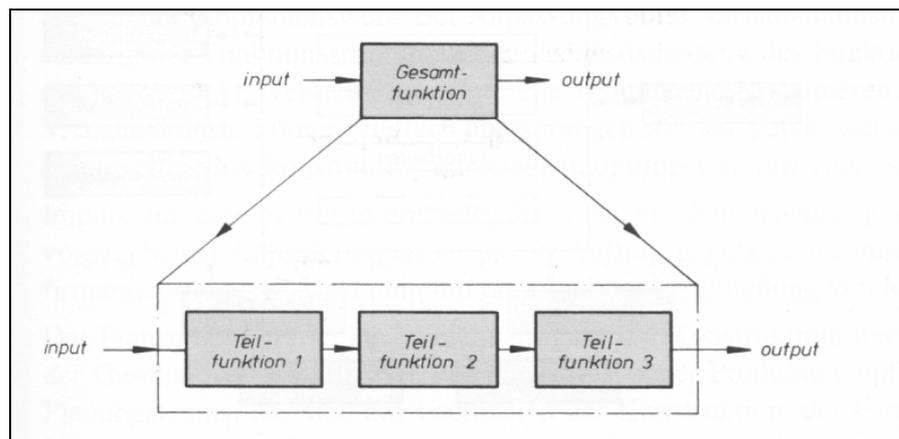


Abb. 16: Auflösung der Gesamtfunktion in Teilfunktionen für den Hauptumsatz eines technischen Produktes (aus Hintzen et al. [18]).

Die ermittelten Teilfunktionen des Dosiersystems wurden in der Reihenfolge ihres Funktionsablaufes miteinander zur Funktionsstruktur verknüpft. Die prinzipielle Funktionsstruktur eines technischen Produktes ist in Abb. 17 dargestellt [18].

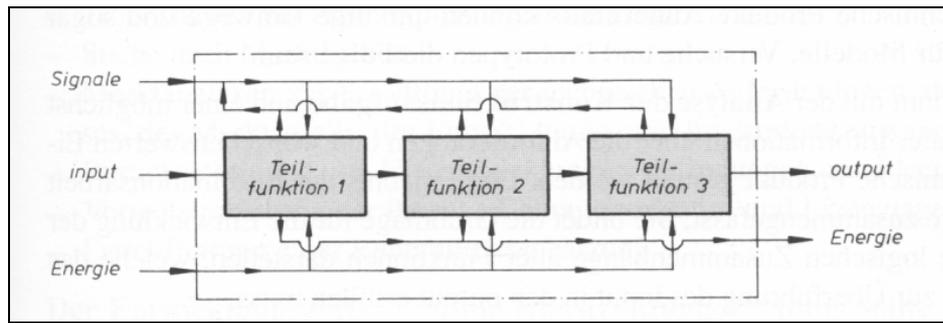


Abb. 17: Prinzipielle Funktionsstruktur eines technischen Produktes als Blockschaltbild (aus Hintzen et al. [18]).

5.3.3. Konzipieren

Ziel der Konzipierungsphase ist die Erarbeitung eines in Prinzipskizzen festgelegten Gesamtkonzeptes, welches die optimale Lösung der Konstruktionsaufgabe darstellt. Dafür müssen aus mehreren potenziellen Lösungen für die Teilfunktionen geeignete Lösungsprinzipien herausgefunden und miteinander zum Gesamtkonzept kombiniert werden [18].

Suche nach Lösungsprinzipien

Für jede in der Funktionsstruktur angegebene Teilfunktion sollten so viele Lösungen wie möglich gefunden werden. Die Lösungsfindung erfolgte durch systematisches Sammeln von Ideen, Literaturrecherchen, die Analyse bekannter technischer Systeme und das Durchführen von Modellversuchen.

Kombination von Lösungsprinzipien

Die systematische Kombination der ermittelten Einzellösungen erfolgte unter Verwendung des von ZWICKY als morphologischer Kasten bezeichneten Ordnungsschemas [62]. Die morphologische Methode wird vor allem für umfangreiche Neu- und Anpassungskonstruktionen als geeignet angesehen [18].

Abb. 18 zeigt das Ordnungsschema eines morphologischen Kastens.

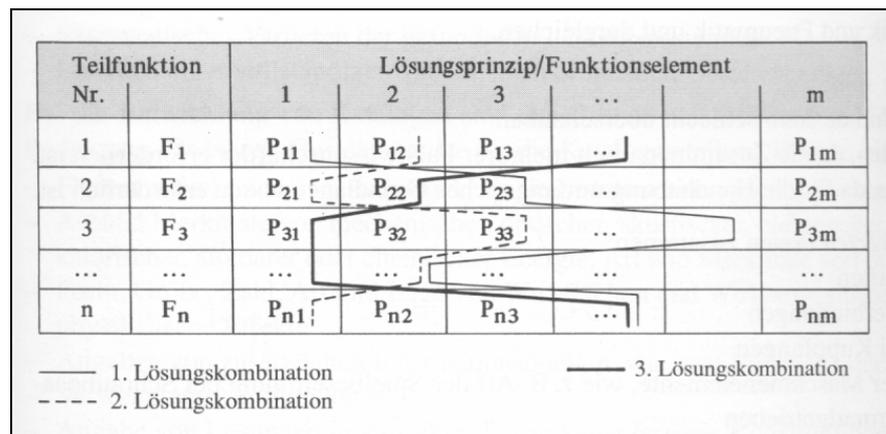


Abb. 18: Ordnungsschema eines morphologischen Kastens (aus Hintzen et al. [18]).

Die in der Funktionsstruktur aufgeführten Teilfunktionen werden in der Reihenfolge ihres Funktionsablaufes in der ersten Spalte des morphologischen Kastens eingetragen. In der zu jeder Teilfunktion gehörenden Zeile werden alle Lösungsvarianten genannt, die in der Lage sind, die jeweilige Teilfunktion zu erfüllen. Anhand von durch Linien dargestellten Verknüpfungen von Lösungsprinzipien können erfolversprechende Funktionsfolgen kenntlich gemacht werden [18].

Bewertung von Lösungen

Die für die jeweilige Teilfunktion ermittelten Lösungsprinzipien wurden paarweise hinsichtlich technischer und wirtschaftlicher Bewertungskriterien miteinander verglichen. Jeweils binär wurde entschieden, welche der beiden Varianten die stärkere ist. Die Ergebnisse wurden für jede Teilfunktion in einer Dominanzmatrix (Abb. 19) zusammengefasst. Aus den Spaltensummen wurde die Rangfolge abgeleitet [62].

		Variante						
		1	2	3	4	5	6	7
Im Vergleich zu Variante	1	-	1	0	1	0	1	0
	2	0	-	0	1	0	0	0
	3	1	1	-	1	0	1	0
	4	0	0	0	-	0	0	0
	5	1	1	1	1	-	1	1
	6	0	1	0	1	0	-	0
	7	1	1	1	1	0	1	-
Summe		3	5	2	6	0	4	1
Rang		4	2	5	1	7	3	6

1 $\hat{=}$ besser 0 $\hat{=}$ nicht besser

Abb. 19: Binäre Bewertung von Lösungsvarianten (aus Pahl und Beitz [62]).

Festlegung des Konzeptes

Auf der Grundlage der vorgenommenen Bewertungen wurde ein als optimal angesehenes Konzept erstellt und in einer Prinzipskizze dargestellt.

6. Ergebnisse und Diskussion

6.1. Charakterisierung der Kraftwirkung von Augentropfen und Augenspray

Ein Anliegen dieser Arbeit war, mithilfe des erstellten In-vitro-Messsystems die topischen Darreichungsformen Augentropfen und Augenspray hinsichtlich ihrer beim Aufprall wirkenden Kraft zu bewerten. Das Kraftmesssystem wurde damit auf seine Anwendbarkeit bei verschiedenen Applikatortypen geprüft.

Nach der Charakterisierung der Kraftwirkung unterschiedlich zusammengesetzter Augentropfen sowie eines Augensprays erfolgt ein Vergleich beider Dosiersysteme. Der für die Kraft beim Tropfenaufprall zu erstellende Bezugswert bildet eine Voraussetzung für die technische Gestaltung des zu entwickelnden Dosiersystems.

6.1.1. Charakterisierung der Kraftwirkung von Augentropfen

6.1.1.1. Eigenschaften der Augentropfenpräparate

Angefertigte Augentropfen

Die bei der Applikation jeweils freigegebene Masse eines Tropfens sowie das Tropfenvolumen können Tab. 2 entnommen werden. Weiterhin sind in Tab. 2 die der Literatur entnommenen Werte für die Dichte und die Viskosität aufgeführt.

Tab. 2: Physikalisch-chemische Eigenschaften der angefertigten Augentropfen

Augentropfenpräparat	Tropfen- masse ^a [mg]	Dichte [10 ³ kg/m ³]	Tropfen- volumen ^a [μl]	Viskosität [mPa·s]
A (Wasser für Injektionszwecke)	42,0 ± 1,2	0,998	42,1 ± 1,2	1,002
B (Rizinusöl)	35,0 ± 1,8	0,96	36,5 ± 1,9	990

^a Mittelwert ± Standardabweichung, n = 10

Tropfenmasse und Tropfenvolumen

Bei aufeinanderfolgenden Anwendungen eines Präparates wurden unterschiedlich große Tropfenmassen beziehungsweise Tropfenvolumina aus dem Behältnis freigesetzt. Als Ursache dafür muss der zur Tropfenfreigabe eingesetzte unterschiedlich große Druck der Finger auf die Flaschenwand diskutiert werden.

Die für die wässrigen und öligen Augentropfen bestimmten unterschiedlichen mittleren Tropfenmassen resultieren aus den stoffspezifischen Eigenschaften der Flüssigkeiten. Ein Einfluss der Form des Behältnisses auf die Messergebnisse konnte durch die Verwendung der gleichen Augentropfenflasche ausgeschlossen werden.

Fertigarzneimittel

Die für die einzelnen Fertigpräparate ermittelten Werte für die Tropfenmasse, die Dichte, das Tropfenvolumen sowie die Viskosität und die Oberflächenspannung sind in Tab. 3 zusammengefasst [31].

Tab. 3: Physikalisch-chemische Eigenschaften der Augentropfenfertigartzeimittel

Augentropfenpräparat (Charge)	Tropfen- masse ^a [mg]	Dichte [10 ³ kg/m ³]	Tropfen- volumen ^a [μl]	Viskosität [mPa·s]	Ober- flächen- spannung ^b [mN/m]
Artelac [®] Augentropfen (423; 563)	25,5 ± 1,3	1,017	25,1 ± 1,2	10	44,3 ± 0,1
Cromohexal [®] Augen- tropfen (21DX70; 24DX79; 31DX84)	31,6 ± 0,9	1,018	31,0 ± 0,9	5	43,0 ± 0,1
Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen (225601; 2506)	27,5 ± 1,1	1,005	27,4 ± 1,1	1	35,7 ± 0,1
Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl (302002; 323)	29,2 ± 1,5	0,960	30,4 ± 1,6	635	35,9 ± 0,1

^a Mittelwert ± Standardabweichung, n = 10

^b Mittelwert ± Standardabweichung, n = 5

Tropfenmasse, Dichte und Tropfenvolumen

Die untersuchten Fertigarzneimittel zeigten ebenfalls bei aufeinanderfolgenden Applikationen eine Freigabe unterschiedlich großer Tropfenmassen. Ursachen dafür können die aus dem Fingerdruck resultierende unterschiedliche Geschwindigkeit der Druckzunahme im Behältnis sowie das Antrocknen gelöster und das Auflösen angetrockneter Bestandteile der Lösung an der Öffnung der Tropfspitze sein.

Die Messergebnisse zeigen weiterhin, dass die Tropfen der vier untersuchten Präparate unterschiedliche mittlere Massen aufweisen. Neben den genannten Ursachen spielen die Stoffeigenschaften der Lösungen, wie Viskosität und Oberflächenspannung, und das unterschiedliche Design der Abtropfspitzen eine Rolle.

Mithilfe der ermittelten Werte für die Dichte berechneten Tropfenvolumina bewegen sich entsprechend um einen Mittelwert.

Alle experimentell bestimmten Tropfenvolumina liegen unter dem in der Literatur angegebenen durchschnittlichen Wert von 50 μl . Da bei diesen Tropfenvolumina aufgrund des geringen Fassungsvermögens des unteren Bindehautsackes sowie der stimulierten Tränenbildung ein großer Teil des applizierten Augentropfens unwirksam abfließt, sollte eine weitere Verringerung des Tropfenvolumens angestrebt werden. Auch im Hinblick auf das Auftreten systemischer Nebeneffekte und allergischer Reaktionen sowie der Compliance sollte eine weitere Reduzierung des Tropfenvolumens erreicht werden.

Viskosität

Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen enthalten keine viskositätserhöhenden Zusätze. Die Viskosität entspricht der von Wasser. Artelac[®] und Cromohexal[®] Augentropfen sind zwar ebenfalls wässrige Lösungen, ihre Herstellung erfolgte jedoch unter Verwendung viskositätssteigernder Substanzen (Hypromellose, Sorbitol), was sich in den erhaltenen Werten widerspiegelt. Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl enthält als Grundlage raffiniertes Rizinusöl. Es handelt sich um eine hochviskose Lösung.

Oberflächenspannung

Die für die wässrigen Lösungen ermittelten Werte für die Oberflächenspannung liegen unter der von reinem Wasser. Wasser weist bei 20 °C eine Oberflächenspannung von 72,7 mN/m auf [27]. Die Erniedrigung der Oberflächenspannung hat ihre Ursache in der Zusammensetzung der Präparate. Es kann angenommen werden, dass die entsprechend

den Arzneibuchforderungen enthaltenen Konservierungsmittel (Tab. 1) einen wesentlichen Einfluss ausüben. Die quartären Ammoniumverbindungen Benzalkoniumchlorid und Cetrimid sind kationenaktive Tenside, welche die Oberflächenspannung herabsetzen [88].

Die ölige Lösung weist ebenfalls eine niedrige Oberflächenspannung auf. Ölige Augentropfen sind bei entsprechender Herstellung auch ohne den Zusatz von Konservierungsmitteln keimarm. Die erhaltenen Werte können aus der an sich niedrigen Oberflächenspannung der Grundlage resultieren.

Weitere in den Augentropfen enthaltene Inhaltsstoffe könnten ebenfalls einen Einfluss auf die Oberflächenspannung ausüben.

6.1.1.2. Aufprallkraft bei der Tropfenapplikation

Tropfenaufprall

Der Aufprall von handelsüblichen Augentropfen auf der Oberfläche des Kraftsensors ist am Beispiel von Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen in Abb. 20 dargestellt.

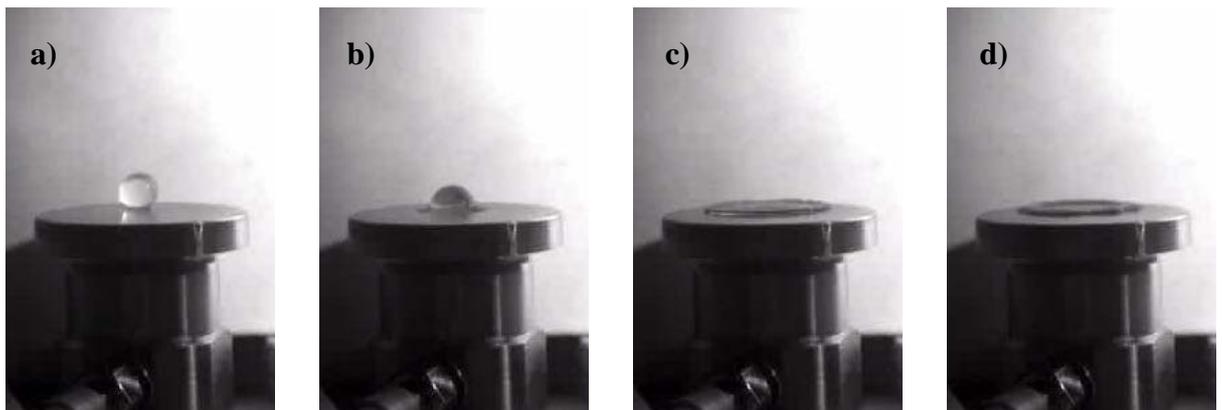


Abb. 20: Tropfenaufprall von Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen:
 a) Beginn des Aufpralls, b) Anfangsphase des Aufpralls, c) maximale Ausbreitung, d) Phase des Zurückweichens (Fotos R. Jänig).

Die Deformation des Tropfens beginnt, sobald die Mitte der Tropfenunterseite die Oberfläche des Sensoraufsatzes berührt (Abb. 20a). Im Anschluss an die Anfangsphase des Aufpralls (Abb. 20b) breitet sich der Tropfen aus und erreicht seine größte Ausdehnung auf der Oberfläche (Abb. 20c). Im weiteren Verlauf des Aufpralls weicht der Rand des Tropfens wieder zurück (Abb. 20d). Der Tropfen schwingt noch etwas nach und bleibt dann zerstört auf der Sensoroberfläche liegen.

Die während des Tropfenaufpralls wirkende Kraft ist am Beispiel von Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen in Abb. 21 dargestellt. Es wurde ein Zeitabschnitt von 5,2 ms betrachtet.

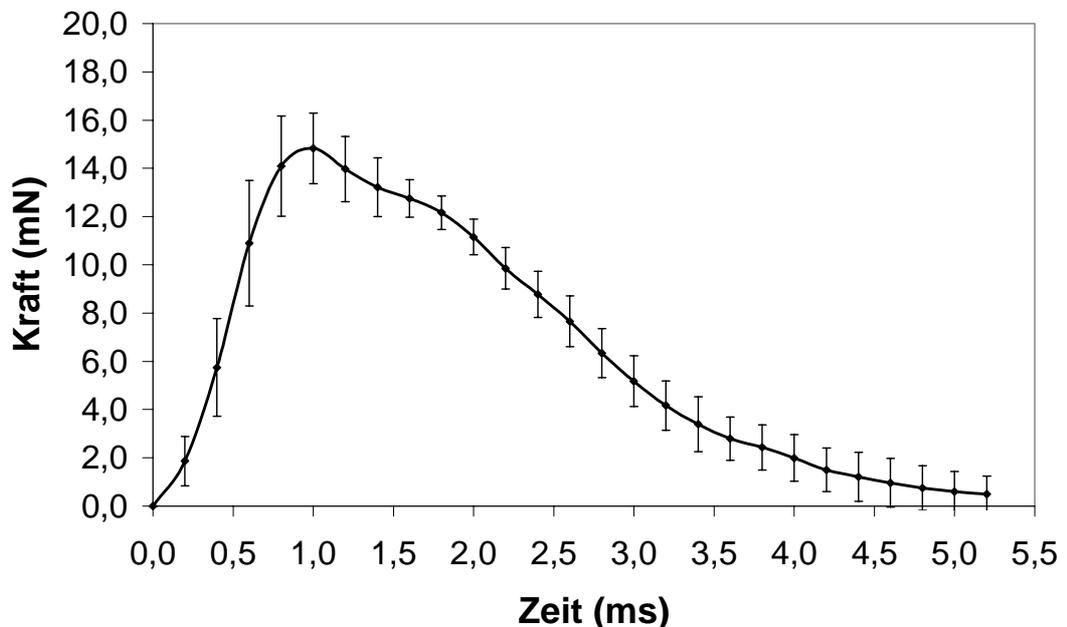


Abb. 21: Kraftverlauf beim Tropfenaufprall von Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen (Tropfabstand 8 cm; n = 5, Mittelwert \pm Standardabweichung).

Der Tropfenaufprall beginnt zum Zeitpunkt 0 ms. Die Keramik des piezoelektrischen Kraftaufnehmers wird durch den aufprallenden Tropfen zunehmend mechanisch belastet, was sich in einem Anstieg der Kraft äußert. Die Kraft erreicht einen maximalen Wert, danach wird sie wieder kleiner. Nach dem Aufprall wirkt der zerstörte Tropfen nur noch aufgrund seiner Gewichtskraft statisch auf den Sensor. Statische Kräfte werden vom Messsystem jedoch nicht erfasst.

In Abb. 21 wird deutlich, dass die Kraft während des Tropfenaufpralls nicht konstant ist, sondern eine zeitlich veränderliche Größe darstellt. Der Kraftstoß, welcher der Fläche unter der Kraft-Zeit-Kurve entspricht, ist somit das Zeitintegral der Kraft.

Aufprallkraft der angefertigten Augentropfen

Zunächst wurden die zur Schaffung von Vergleichsstandards hergestellten wässrigen und öligen Augentropfen hinsichtlich ihrer Kraftwirkung bewertet.

In den Abb. 22 und 23 ist der beim Tropfenaufprall wirkende Kraftstoß in Abhängigkeit vom Applikationsabstand dargestellt. Für Rizinusöl konnten bei einem Abstand von 1 cm keine Werte ermittelt werden, da der Tropfenabriss erst nach Berührung mit dem Sensoraufsatz erfolgte.

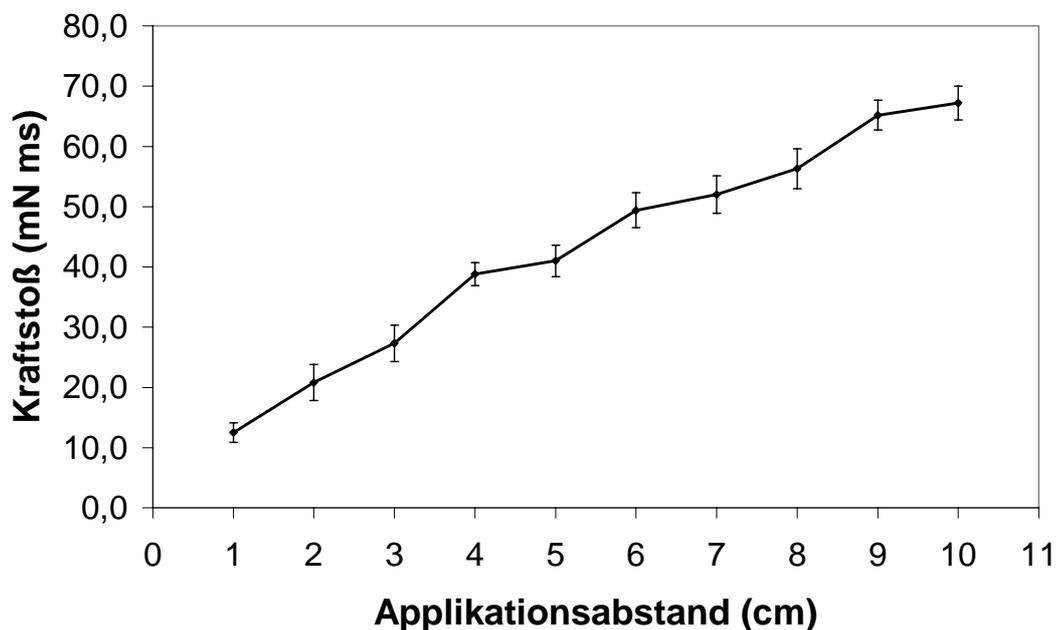


Abb. 22: Kraftstoß in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für das Augentropfenpräparat A (Wasser für Injektionszwecke; $\Delta t = 5,2$ ms; $n = 5$, Mittelwert \pm Standardabweichung).

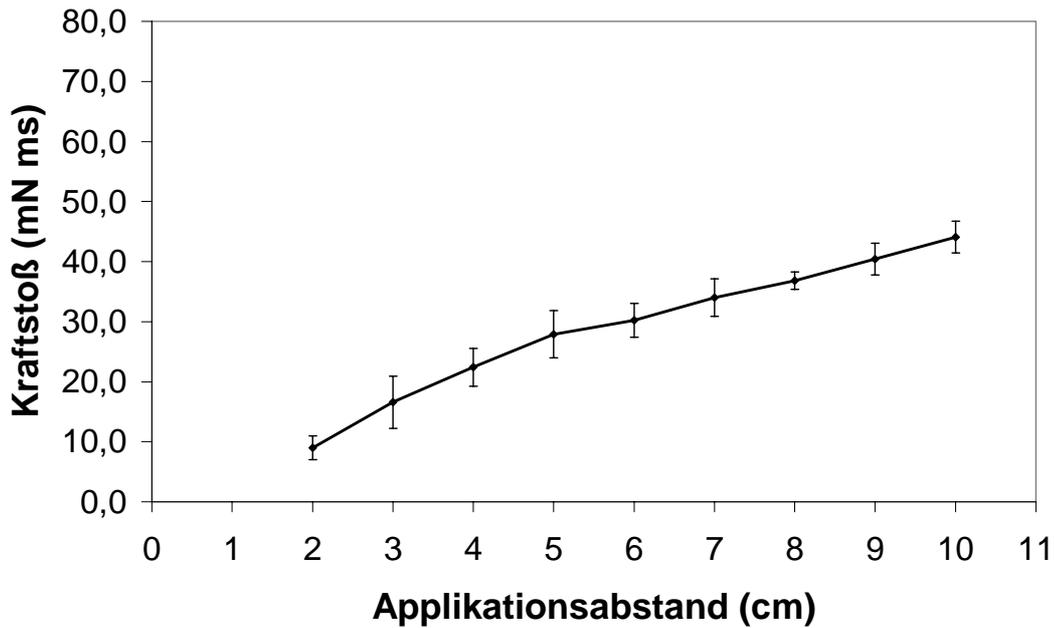


Abb. 23: Kraftstoß in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für das Augentropfenpräparat B (Rizinusöl; $\Delta t = 5,2$ ms; $n = 5$, Mittelwert \pm Standardabweichung).

Die Abb. 24 und 25 zeigen den während des Tropfenaufpralls jeweils maximal aufgetretenen Kraftwert in Abhängigkeit vom Applikationsabstand.

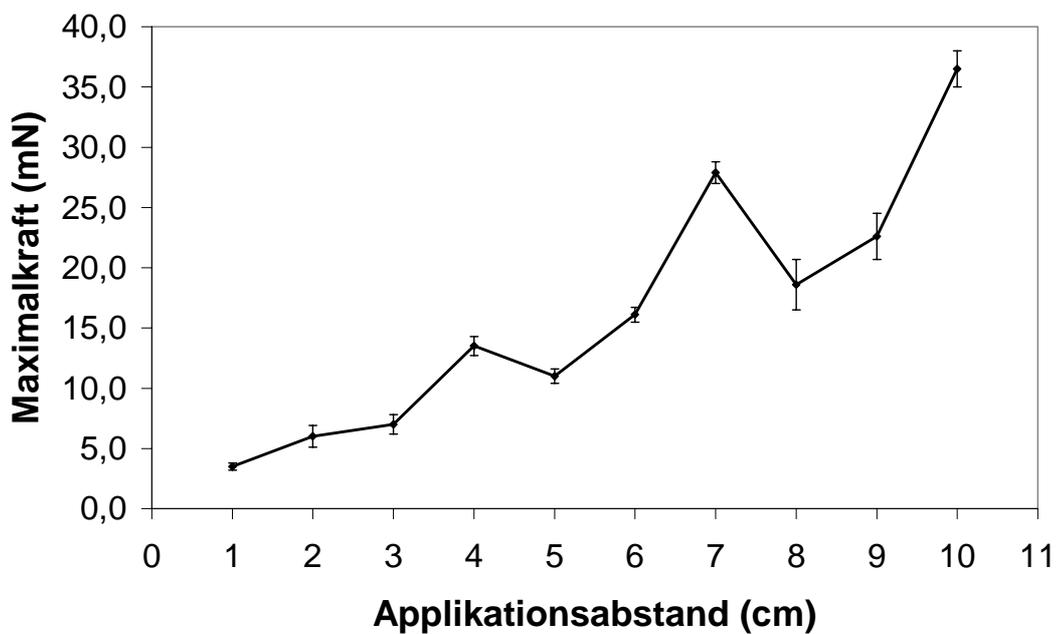


Abb. 24: Maximalkraft in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für das Augentropfenpräparat A (Wasser für Injektionszwecke; $n = 5$, Mittelwert \pm Standardabweichung).

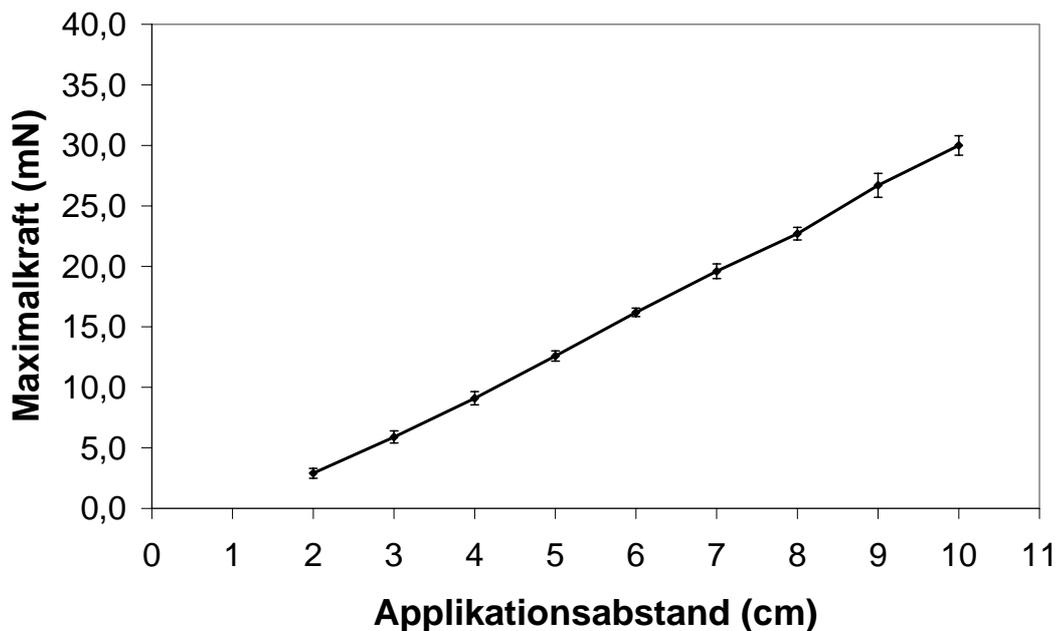


Abb. 25: Maximalkraft in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für das Augentropfenpräparat B (Rizinusöl; $n = 5$, Mittelwert \pm Standardabweichung).

Bei beiden untersuchten Präparaten wurde der durch den Tropfenaufrall bewirkte Kraftstoß mit zunehmendem Applikationsabstand größer. Die Kurvenverläufe für die gemessenen Maximalkräfte gestalten sich dagegen sehr unterschiedlich. Während die Maximalkraft bei den öligen Augentropfen mit zunehmendem Abstand gleichmäßig ansteigt, kommt es bei den wässrigen Augentropfen alternierend zum Ansteigen und Absinken der Kräfte. Im Trend größer werdende Maximalkräfte konnten jedoch auch hier beobachtet werden.

Die Ursachen für diese Ergebnisse müssen in den stoffspezifischen Eigenschaften der Flüssigkeiten gesucht werden und sind in folgenden Untersuchungen zu klären.

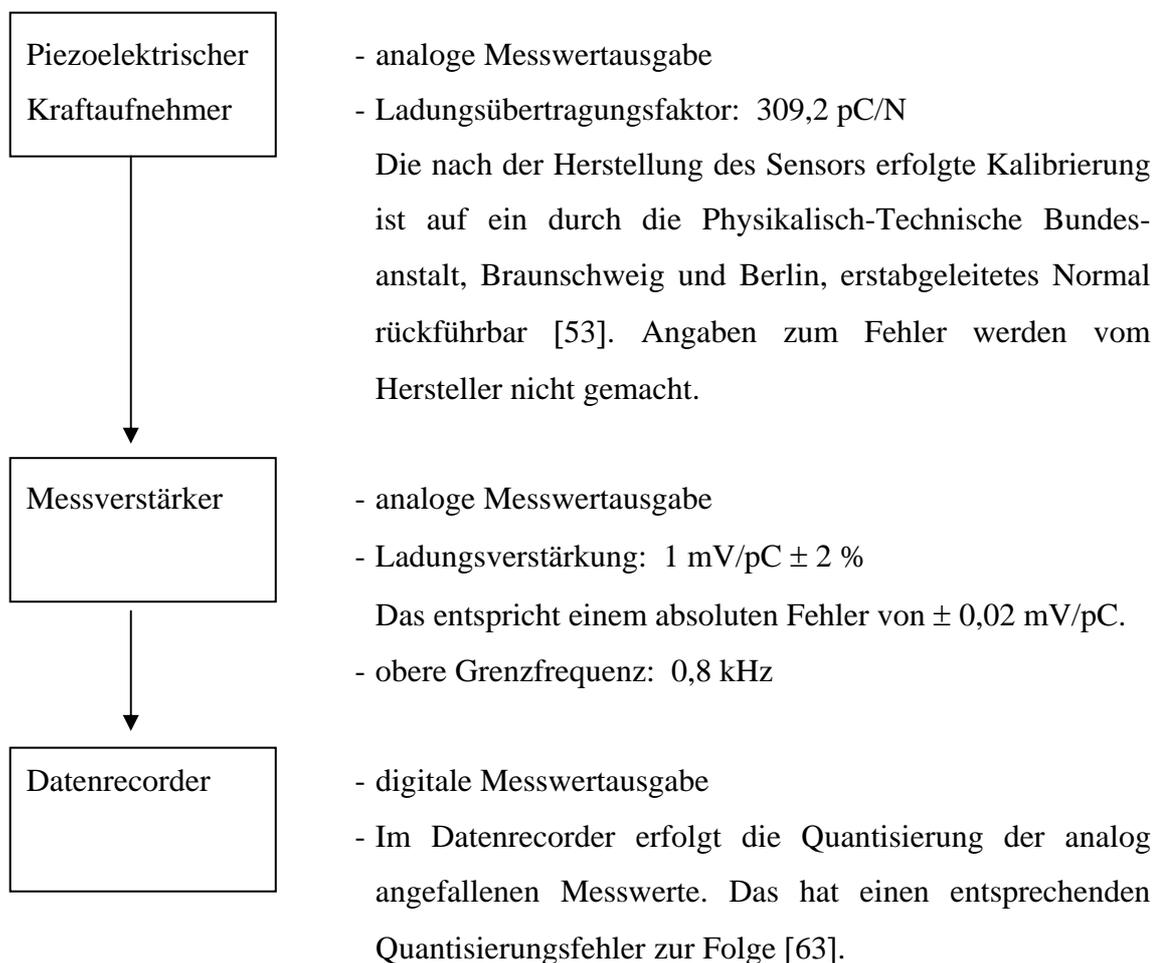
Bei den durchgeführten Versuchen zur Kraftmessung kam es zum Auftreten von Messabweichungen. Messabweichungen (Fehler) können zufällig oder systematisch entstehen. Zufällige Fehler werden durch messtechnisch nicht erfassbare und nicht beeinflussbare Änderungen der Versuchs- und Umgebungsbedingungen sowie durch den Beobachter hervorgerufen. Systematische Fehler entstehen durch Unvollkommenheiten der Messeinrichtungen, der Messverfahren oder des Messgegenstandes sowie durch messtechnisch erfassbare Einflüsse der Umwelt [51; 67]. Verschiedene Ursachen für die bei den vorliegenden Untersuchungen aufgetretenen Messabweichungen werden im Folgenden genannt.

Formulierungsfehler

Eine wichtige Fehlerquelle liegt in der Freigabe unterschiedlich großer Tropfen aus einem Behältnis. Als Ursache dafür wurde bereits der zur Tropfenbildung eingesetzte Druck der Finger auf die Flaschenwand genannt (Kap. 6.1.1.1.). Weiterhin konnte bei den Versuchen nicht ausgeschlossen werden, dass der während der Tropfenfreigabe ausgeübte Fingerdruck einen leichten Einfluss auf die Anfangsgeschwindigkeit des Tropfens hat. Da der Impuls eines fallenden Tropfens sowohl von seiner Masse als auch von seiner Geschwindigkeit abhängt, müssen beide Aspekte berücksichtigt werden.

Gerätefehler

Hinsichtlich der aus dem eingesetzten In-vitro-Messsystem resultierenden Fehler werden der piezoelektrische Kraftaufnehmer, der Messverstärker sowie der Datenrecorder betrachtet. Um Messfehler durch Ladungsinjektion zu vermeiden, wurde der Sensor über ein eigenstörspannungsarmes Kabel mit dem Messverstärker verbunden [90].



Messbereich: – 80 mV bis + 80 mV

Digitalisierung: 16 bit

Quantisierungsfehler: absolut: 0,0024 mV

relativ: 0,0015 %

Bezogen auf den Fehler bei der Ladungsverstärkung ist der Quantisierungsfehler vernachlässigbar gering.

- Um das Signal beschreiben zu können und um Abtastfehler zu vermeiden, muss die Frequenz f_{abast} , mit der das analoge Signal abgetastet wird, mindestens doppelt so groß sein wie die maximale Frequenz f_{max} des abzutastenden Signals (4) (Abtasttheorem von Shannon) [17; 63].

$$f_{abast} \geq 2 f_{max} \quad (4)$$

Abtastrate: 5 kS/s

$$f_{abast} = 5,0 \text{ kHz} \quad (\Delta t = 0,2 \text{ ms})$$

$$f_{max} = 0,2 \text{ kHz} \quad (\Delta t = 5,2 \text{ ms})$$

Das Abtasttheorem ist erfüllt.

In die Messergebnisse fließen nun sowohl die Messabweichungen ein, die sich aus der Formulierung ergeben, als auch die aus dem Messverfahren resultierenden Fehler. Während die Fehler des Messsystems als gering angesehen werden können, ist ein wesentlich größerer Einfluss durch die unterschiedlichen Tropfenmassen zu erwarten, die innerhalb einer Versuchsreihe freigesetzt werden.

Weitere Einflüsse auf das Messergebnis können sich aus zufälligen Änderungen der Umgebungsbedingungen (Temperaturänderungen, Erschütterungen in der Umgebung des Versuchsstandes) ergeben.

Aufprallkraft der Fertigarzneimittel

In den Abb. 26 bis 29 ist der beim Tropfenaufprall wirkende Kraftstoß in Abhängigkeit vom Applikationsabstand dargestellt [31].

Für Artelac[®] Augentropfen und Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl konnten bei einem Applikationsabstand von 1 cm keine Werte ermittelt werden, da der Tropfenabriss erst

nach Berührung mit dem Sensoraufsatz erfolgte beziehungsweise der Tropfenaufprall messtechnisch nicht mehr zu erfassen war.

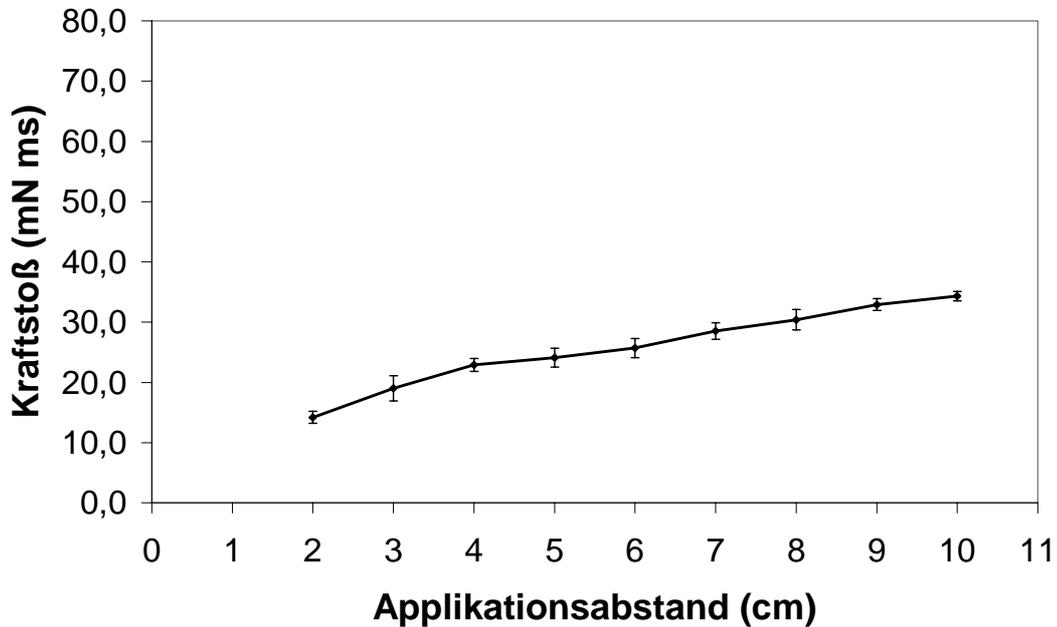


Abb. 26: Kraftstoß in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für Artelac[®] Augentropfen ($\Delta t = 5,2$ ms; $n = 5$, Mittelwert \pm Standardabweichung).

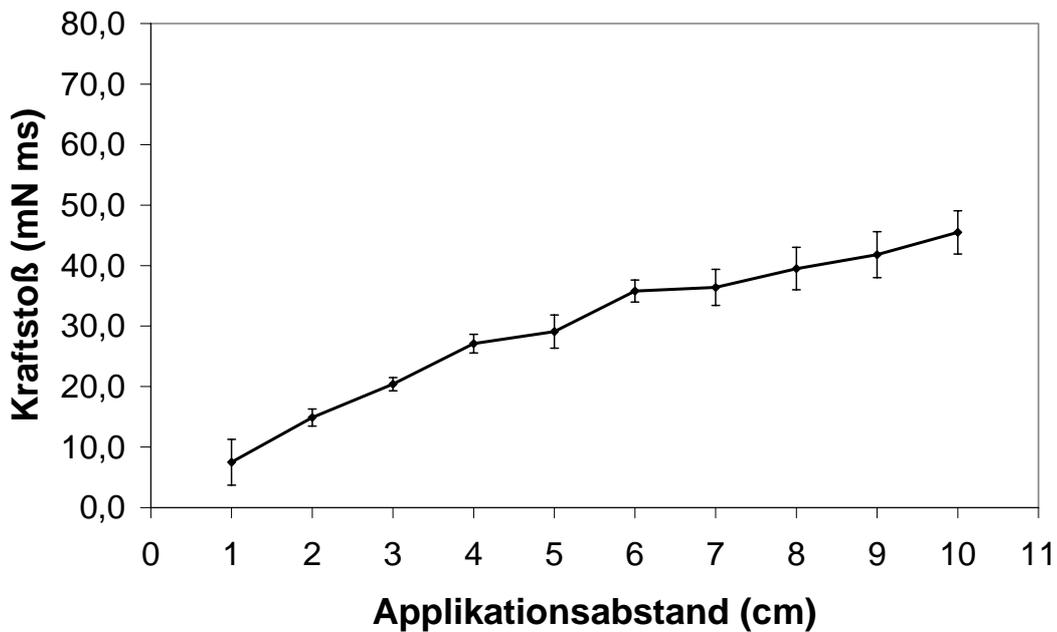


Abb. 27: Kraftstoß in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für Cromohexal[®] Augentropfen ($\Delta t = 5,2$ ms; $n = 5$, Mittelwert \pm Standardabweichung).

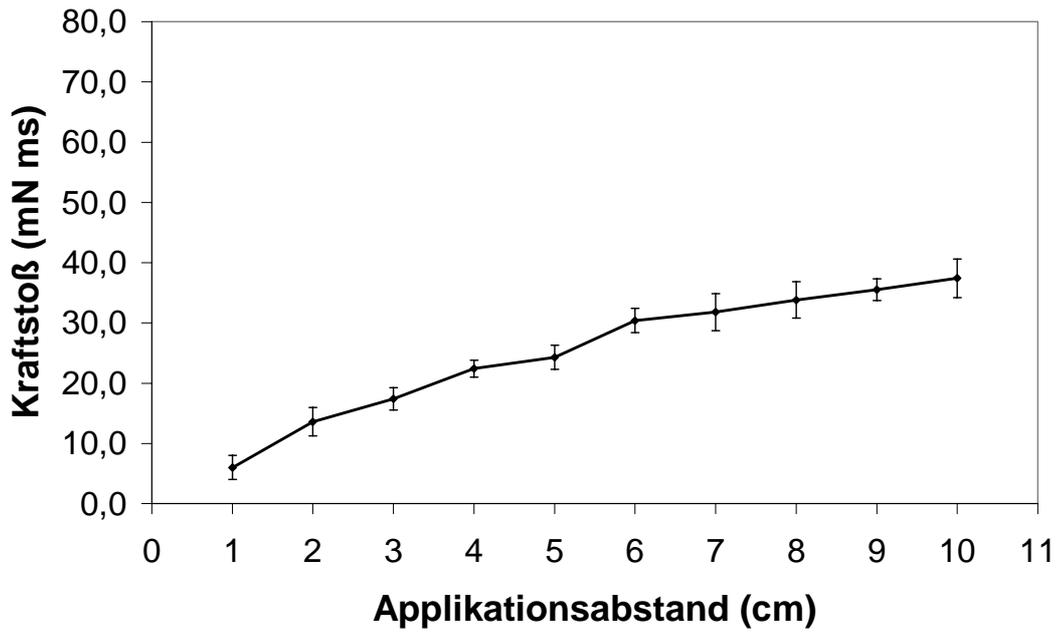


Abb. 28: Kraftstoß in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen ($\Delta t = 5,2$ ms; $n = 5$, Mittelwert \pm Standardabweichung).

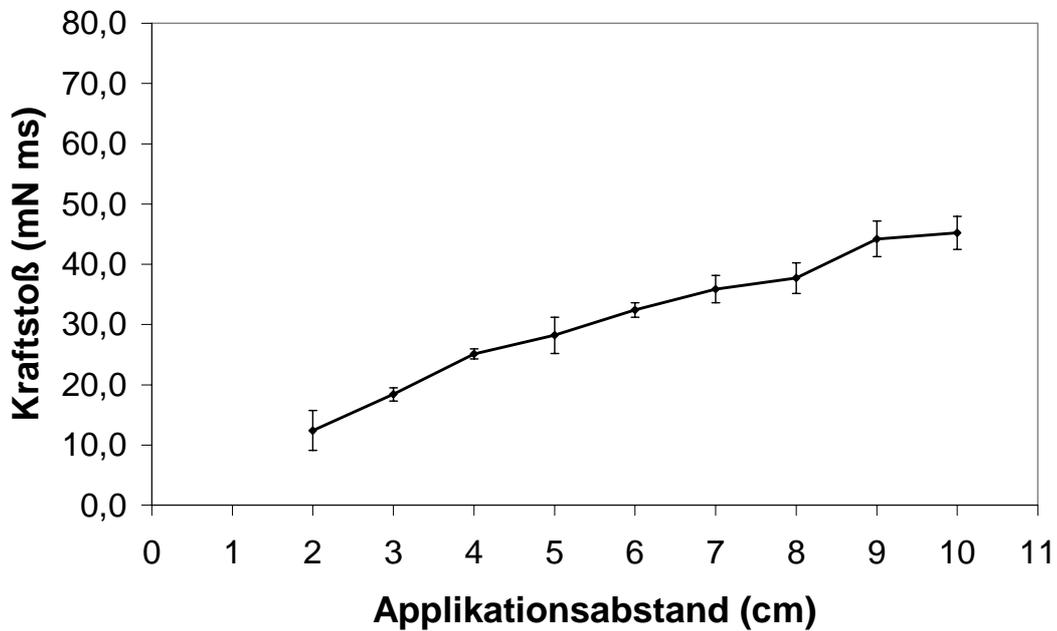


Abb. 29: Kraftstoß in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl ($\Delta t = 5,2$ ms; $n = 5$, Mittelwert \pm Standardabweichung).

Bei allen untersuchten Augentropfenfertigpräparaten wurde mit zunehmendem Applikationsabstand der durch den Tropfenaufprall bewirkte Kraftstoß größer. Die einzelnen Präparate weisen jedoch unterschiedlich steile Kurvenanstiege auf. In Tab. 4 erfolgt ein Vergleich der bei 5 cm und 10 cm wirkenden Kraftstöße mit den präparatspezifischen mittleren Tropfenmassen.

Tab. 4: Tropfenmasse der Fertigarzneimittel und Kraftstoß bei 5 cm und 10 cm

Augentropfenpräparat	Tropfenmasse ^a [mg]	Kraftstoß bei 5 cm ^b [mN·ms]	Kraftstoß bei 10 cm ^b [mN·ms]
Artelac [®] Augentropfen	25,5 ± 1,3	24,1 ± 1,5	34,3 ± 0,8
Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen	27,5 ± 1,1	24,3 ± 2,0	37,4 ± 3,2
Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl	29,2 ± 1,5	28,2 ± 3,0	45,2 ± 2,7
Cromohexal [®] Augentropfen	31,6 ± 0,9	29,1 ± 2,8	45,5 ± 3,6

^a Mittelwert ± Standardabweichung, n = 10

^b Mittelwert ± Standardabweichung, n = 5

Sowohl bei 5 cm als auch bei 10 cm Applikationsabstand vergrößerten sich mit zunehmenden Tropfenmassen die durch den Aufprall erzeugten Kraftstöße.

Es ergibt sich demnach eine Abhängigkeit der Größe des Kraftstoßes sowohl vom Applikationsabstand als auch von der Masse des Tropfens.

Die während des Tropfenaufpralls jeweils maximal wirkenden Kräfte sind in ihrer Abhängigkeit vom Applikationsabstand in den Abb. 30 bis 33 dargestellt [31].

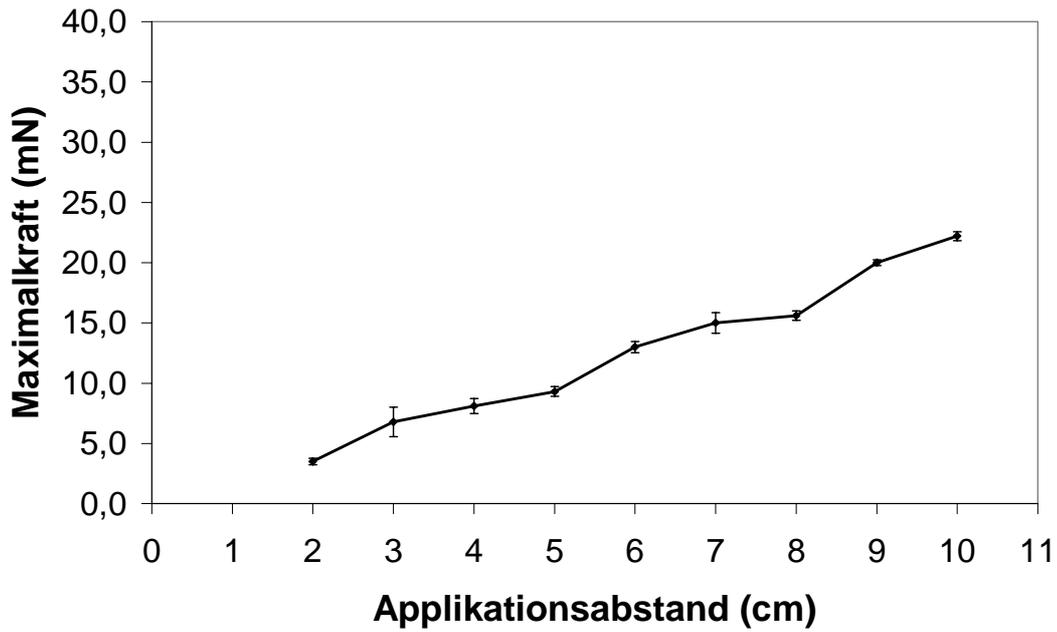


Abb. 30: Maximalkraft in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für Artelac[®] Augentropfen (n = 5, Mittelwert ± Standardabweichung).

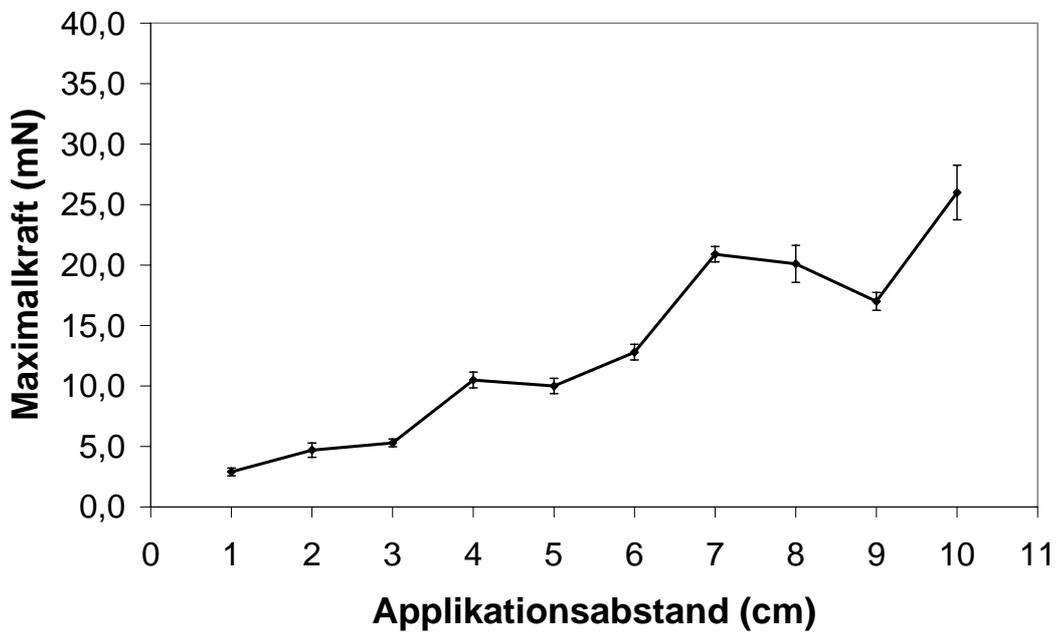


Abb. 31: Maximalkraft in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für Cromohexal[®] Augentropfen (n = 5, Mittelwert ± Standardabweichung).

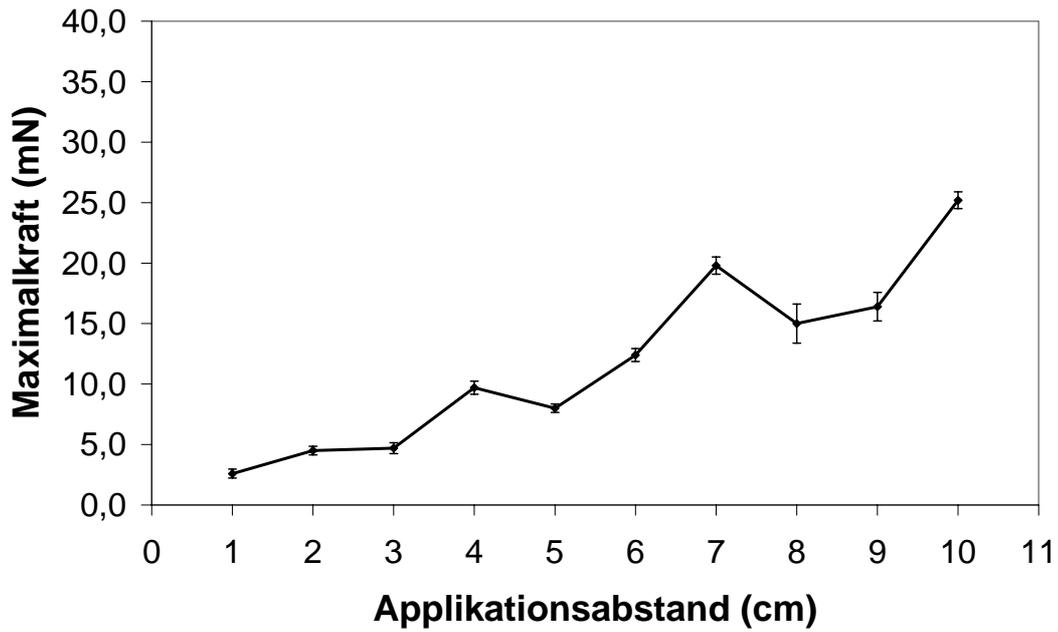


Abb. 32: Maximalkraft in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen (n = 5, Mittelwert \pm Standardabweichung).

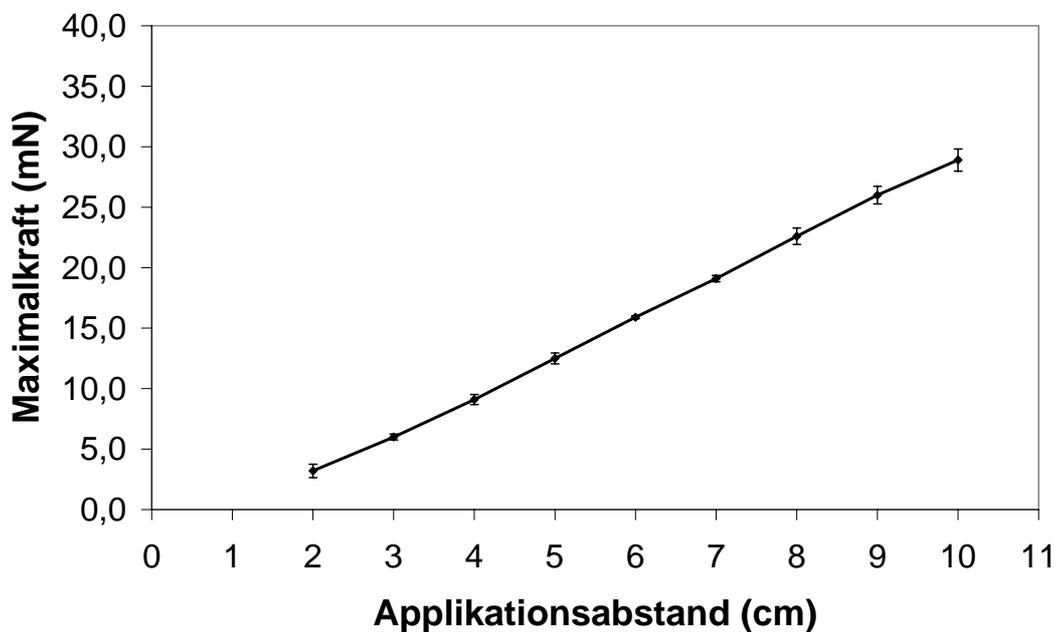


Abb. 33: Maximalkraft in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl (n = 5, Mittelwert \pm Standardabweichung).

Die beim Tropfenaufprall von Artelac[®] Augentropfen und Pilocarpin Augenöl gemessenen maximal wirkenden Kräfte nahmen mit steigenden Applikationsabständen zu.

Auch die für Cromohexal[®] und Pilocarpin Augentropfen erhaltenen maximalen Kraftwerte wurden mit steigenden Applikationsabständen im Trend größer. Jedoch kam es bei beiden Präparaten nach einem anfänglichen Anstieg der Maximalkräfte bis zu einem Abstand von 4 cm im weiteren Verlauf zu einer Verringerung der Kräfte. Zwischen 5 und 7 cm nahmen die Aufprallkräfte wieder zu. Nach einem Applikationsabstand von 7 cm wurden die Kräfte erneut kleiner, ab 9 cm (Cromohexal[®] Augentropfen) beziehungsweise 8 cm (Pilocarpin Augentropfen) stiegen sie wiederum an.

Wie bereits für die angefertigten Augentropfen ermittelt, bestehen auch bei den Fertigarzneimitteln hinsichtlich der beim Tropfenaufprall maximal wirkenden Kräfte deutliche Unterschiede. Bei Pilocarpin Augentropfen und Cromohexal[®] Augentropfen kam es bei 4, 7 und 10 cm zur Ausbildung von Kraftspitzen. Zwischen den einzelnen Spitzen lag jeweils eine Steigerung des Tropfabstandes um 3 cm. Einen deutlich gleichmäßigeren Verlauf zeigten Artelac[®] Augentropfen. Ein im untersuchten Bereich annähernd linearer Kurvenanstieg konnte für Pilocarpin Augenöl ermittelt werden.

Die Ursache für die unterschiedlichen Kurvenverläufe der einzelnen Präparate liegt in der Zusammensetzung der Augentropfenpräparate und den daraus resultierenden physikalisch-chemischen Eigenschaften. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Viskosität. Ein Vergleich der Viskositätswerte der Präparate (Tab. 2 und 3) mit den Messergebnissen lässt den Schluss zu, dass niedrigviskose wässrige Lösungen das Auftreten von Kraftspitzen begünstigen.

Um diese Kraftspitzen näher zu verifizieren, wurden Untersuchungen zum Verhalten der Augentropfen während ihres Falls vorgenommen.

6.1.1.3. Verhalten von Augentropfen während des Falls

Abb. 34 (a und b) zeigt das mit der Hochgeschwindigkeitskamera aufgezeichnete Fallen eines Wassertropfens.

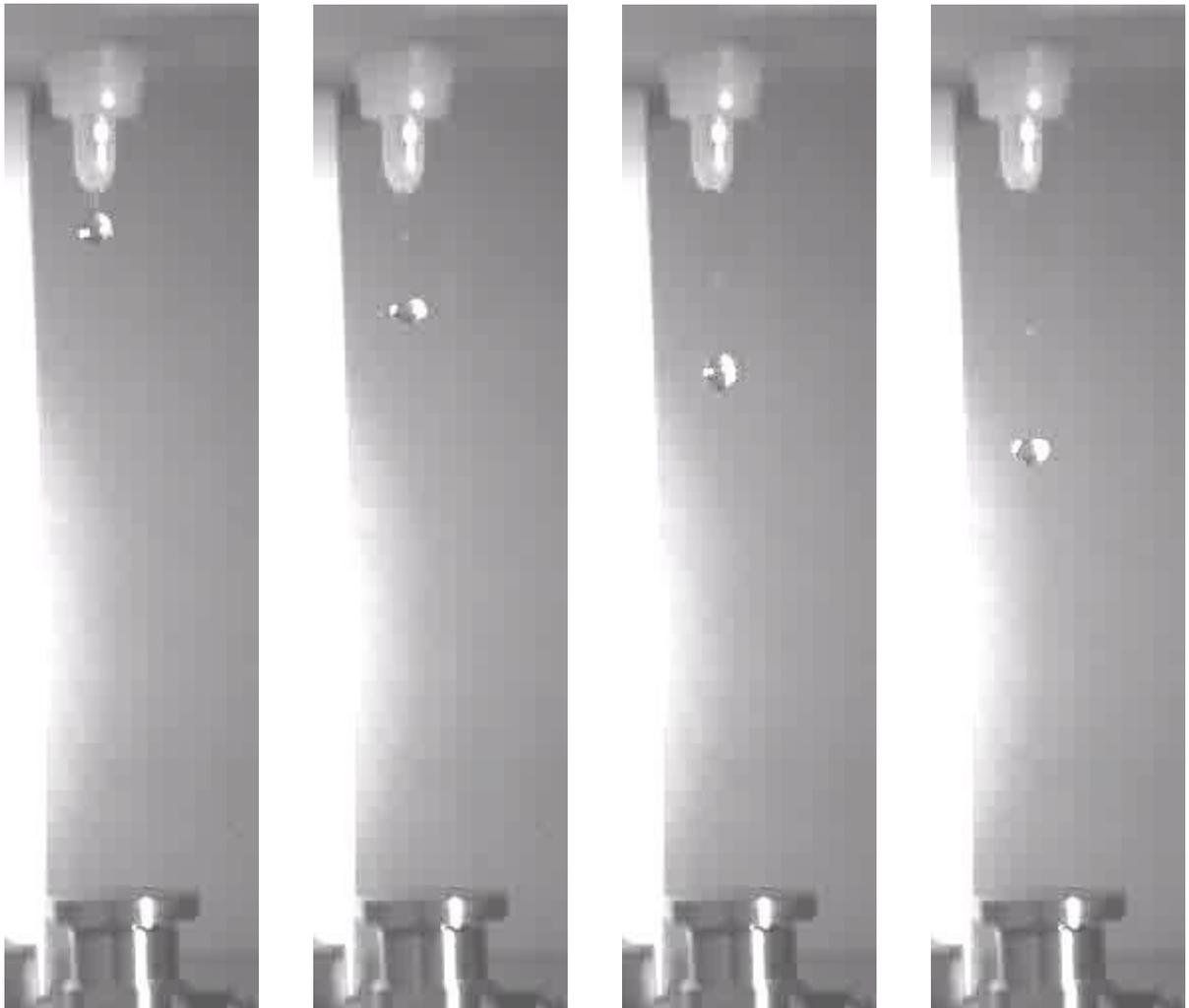


Abb. 34 a: Fallender Wassertropfen (Augentropfenpräparat A; Applikationsabstand 10 cm) (Fotos R. Jänig).

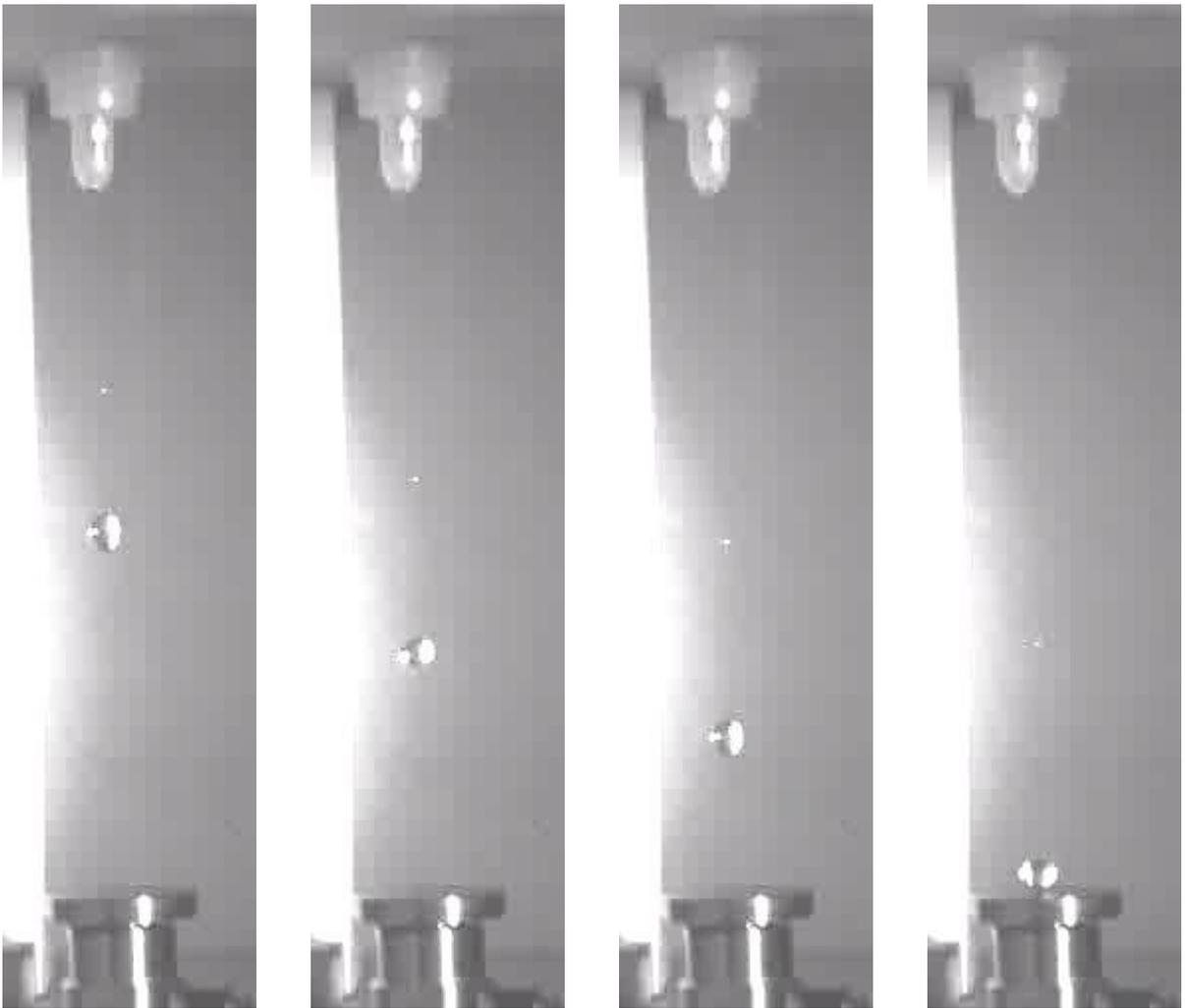


Abb. 34 b: Fallender Wassertropfen (Augentropfenpräparat A; Applikationsabstand 10 cm) (Fotos R. Jänig).

In den einzelnen Bildern ist zu erkennen, dass der Wassertropfen beim Fallen mehrmals seine Form ändert. Der Tropfen wird entlang seiner vertikalen Achse gestreckt und gestaucht. Er oszilliert.

Die Zeitdauer einer Tropfenschwingung wurde für die verschiedenen Augentropfenfertigpräparate berechnet und kann Tab. 5 entnommen werden.

Bei einem Applikationsabstand von 10 cm beträgt die Fallzeit eines Tropfens 143 ms. Die Anzahl der Schwingungsperioden, welche die Tropfen während ihres Falls aus dieser Höhe durchlaufen, ist ebenfalls in Tab. 5 aufgeführt [31].

Tab. 5: Zeitdauer einer Tropfenschwingung und Anzahl der Schwingungsperioden, welche die Tropfen bei einem maximalen Applikationsabstand von 10 cm durchlaufen ($t_{fall} = 143$ ms)

Augentropfenpräparat	Zeitdauer einer Tropfenschwingung [ms]	Anzahl der Schwingungsperioden
Artelac [®] Augentropfen	37	3,9
Cromohexal [®] Augentropfen	42	3,4
Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen	43	3,3
Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl	44	3,3

Wird der Einfluss der Viskosität vernachlässigt, durchlaufen die Tropfen während des Falls aus 10 cm Höhe drei vollständige Schwingungen.

Aus einem Vergleich dieser Werte mit den experimentell ermittelten Häufigkeiten des Auftretens von Maximalkraftspitzen bei den niedrigviskosen wässrigen Lösungen kann geschlossen werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Kraftspitzen und der Oszillation der Tropfen besteht. Mit höher werdender Viskosität der Lösung wird die Oszillation zunehmend gedämpft. Die für Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen und Cromohexal[®] Augentropfen erhaltenen Maximalkraft-Diagramme (Abb. 31 und 32) spiegeln das periodische Oszillieren der Tropfen wider. Der Kurvenverlauf bei Artelac[®] Augentropfen (Abb. 30) weist dagegen auf eine Dämpfung der Schwingungsamplitude hin, wobei in Übereinstimmung mit MERADJI et al. die Oszillationsperiode unverändert ist [29]. Bei Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl (Abb. 33) traten keine Kraftspitzen auf. Die hohe Viskosität der Lösung verhindert demnach die Oszillation der Tropfen während ihres Falls [31].

Bestätigt wurde dieses Fallverhalten öliger Tropfen durch die in Abb. 35 gezeigten Aufnahmen mit der Hochgeschwindigkeitskamera.

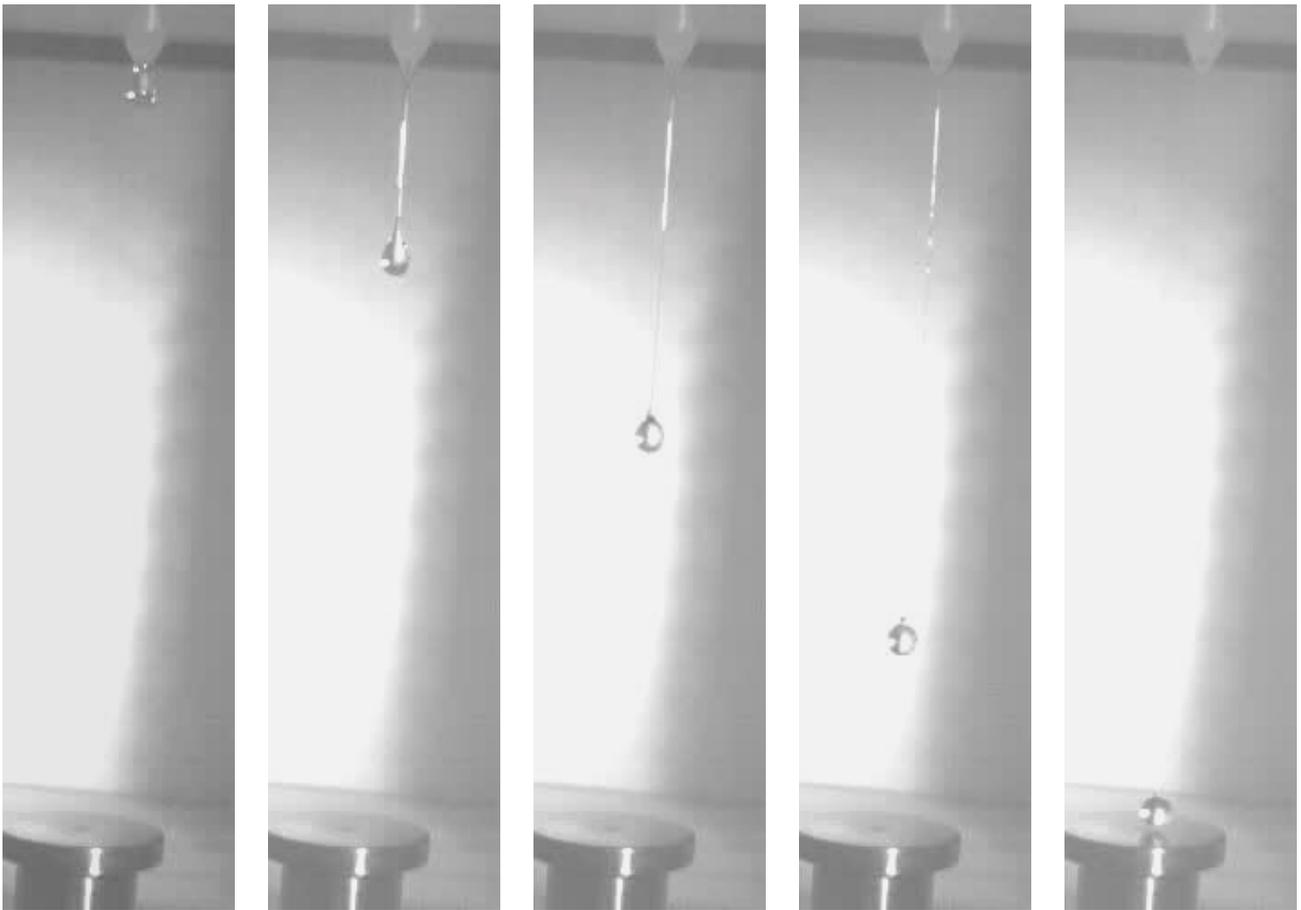


Abb. 35: Fallender Öltropfen (Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl; Applikationsabstand 10 cm) (Fotos R. Jänig).

Während des Tropfenfalls traten keine Oszillationen auf. Deutlich erkennbar ist das späte Abreißen des Öltropfens aufgrund seiner hohen Viskosität.

Wird wie in den vorliegenden Untersuchungen der Applikationsabstand schrittweise verändert, trifft ein oszillierender Tropfen während verschiedener Phasen seiner Schwingung auf der Sensoroberfläche auf.

Ist der Tropfen im Moment des Aufpralls kugelförmig oder entlang seiner vertikalen Achse gestreckt, wird er seine größte Ausbreitung auf der Oberfläche langsamer erreichen, als wenn er entlang der vertikalen Achse gestaucht ist. Im letzteren Fall trifft mehr Masse pro Zeiteinheit auf. Es resultiert ein schnellerer und höherer Kraftanstieg (Abb. 36, Tropfabstand 7 cm). Das Auftreten der Kraftspitzen wird damit erklärt.

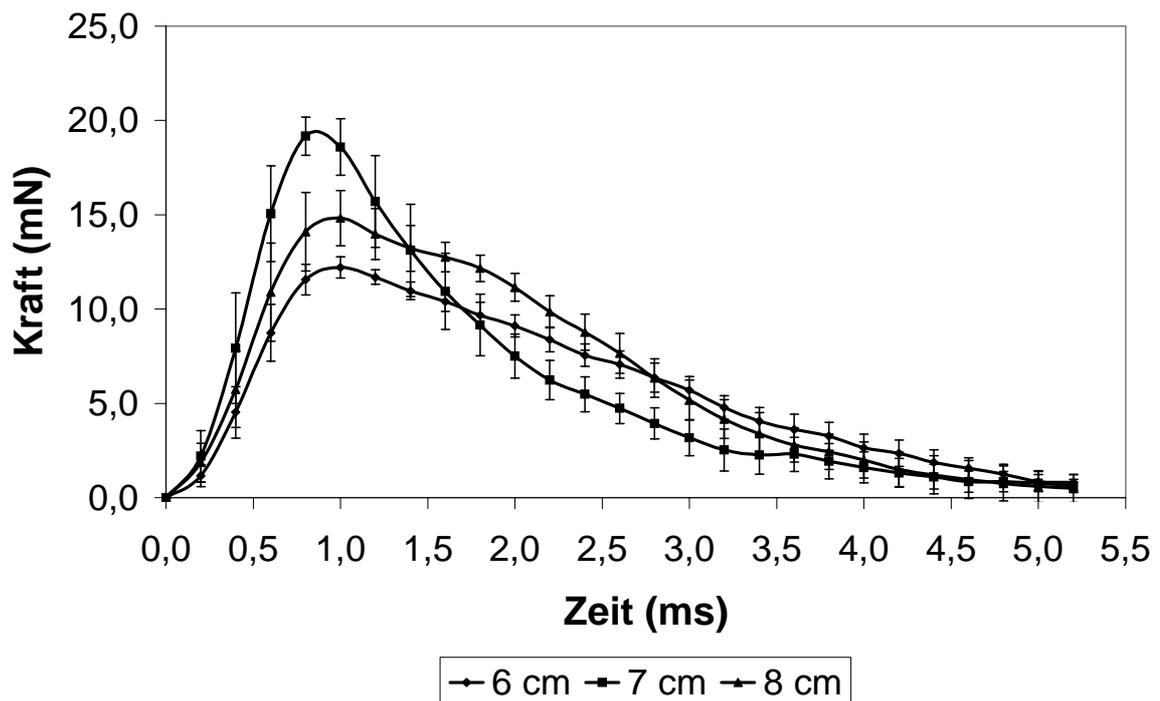


Abb. 36: Kraftverlauf beim Tropfenaufprall am Beispiel von Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen bei verschiedenen Applikationsabständen ($n = 5$, Mittelwert \pm Standardabweichung).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Viskosität von Augentropfen Auswirkungen auf die Größe der während der Applikation wirkenden maximalen Kraft hat. Niedrigviskose wässrige Augentropfen oszillieren und begünstigen dadurch das vom Tropfabstand abhängige Auftreten von Kraftspitzen. Das Oszillationsverhalten wässriger Augentropfen kann zur Minimierung der während der Applikation wirkenden Kraft genutzt werden. Dazu muss der Tropfabstand so gewählt werden, dass der Tropfen im Moment des Aufpralls nicht entlang seiner vertikalen Achse gestaucht ist. Eine hohe Viskosität der Lösung verhindert dagegen die Oszillation der Tropfen. Die Maximalkraft steigt mit zunehmendem Tropfabstand gleichmäßig an. Die Stärke der durch den Tropfenaufprall bewirkten Kraft wird damit kalkulierbarer. Eine Viskosität der Lösung von 10 mPa·s, wie sie bei Artelac[®] Augentropfen vorliegt, kann dafür als ausreichend angesehen werden [31].

Hornhaut und Bindehaut des Auges nehmen aufgrund ihrer sensiblen Innervation Berührungsreize wahr. Besonders das Zentrum der Hornhaut ist sehr schmerzempfindlich. Eine größere mechanische Belastung der anatomischen Strukturen

bedeutet nach VERRIEST und SCHIFFER ein stärkeres okulares Empfinden [87]. Wirkt im Moment des Tropfenaufpralls eine größere Kraft, muss mit einer stärkeren Reizung der sensiblen Nerven in Hornhaut und Bindehaut gerechnet werden. In diesem Fall würde sich der auf dem Tropfenaufprall basierende Anteil an mechanischen Augenreizungen erhöhen.

6.1.1.4. Festlegung eines Bezugswertes für die Maximalkraft

Durch einen einfallenden Tropfen wird das Auge während der Instillation zwar mechanisch gereizt, Augenschäden treten jedoch nicht auf. Unter Berücksichtigung der in der Praxis vorkommenden variablen Applikationsabstände wird eine Entfernung von 5 cm als Höchstgrenze festgelegt. Da bei Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen und Cromohexal® Augentropfen die Kräfte bei einem Tropfabstand von 4 cm größer sind als die bei 5 cm, müssen auch diese Werte berücksichtigt werden (Tab. 6).

Tab. 6: Maximalkraft beim Tropfenaufprall bei Applikationsabständen von 4 cm und 5 cm

Augentropfenpräparat	Maximalkraft ^a [mN]	
	Applikationsabstand 4 cm	Applikationsabstand 5 cm
Artelac® Augentropfen	8,1 ± 0,6	9,3 ± 0,4
Cromohexal® Augentropfen	10,5 ± 0,7	10,0 ± 0,6
Pilocarpin ankerpharm 2% Augentropfen	9,7 ± 0,5	8,0 ± 0,3
Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl	9,1 ± 0,4	12,5 ± 0,5

^a Mittelwert ± Standardabweichung, n = 5

Durch die erhaltenen Messwerte konnte gezeigt werden, dass bei der Applikation der Fertigpräparate aus einem praxisüblichen Abstand Kräfte von bis zu 13 mN wirken. Um Augenschäden bei der Anwendung ausschließen zu können, sollte dieser Wert nicht überschritten werden. Die untersuchten Augentropfenpräparate stehen dabei repräsentativ für andere handelsübliche Augentropfen.

Der erhaltene Wert deckt sich gut mit den Angaben der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin, nach der bei Untersuchungen unter Verwendung eines Non-contact-Tonometers etwa 15 mN auf die Hornhaut des Auges wirken. Auch hier treten keine mechanischen Schäden an der Augenoberfläche auf.

Mithilfe der entwickelten In-vitro-Messeinheit ist es möglich, neben Augentropfen weitere topische ophthalmologische Applikationssysteme hinsichtlich ihrer Verträglichkeit am Auge zu bewerten. Denkbar wäre die Einführung eines standardisierten Verfahrens zur Prüfung neu entwickelter Behältnisse und Dosierertypen, mit dem eine Verletzungsgefahr besonders der sehr empfindlichen Hornhaut generell ausgeschlossen werden könnte. Versuche am Patienten müssen nicht durchgeführt werden.

6.1.2. Charakterisierung der Kraftwirkung von Augenspray

6.1.2.1. Eigenschaften des Augenspraypräparates

Bei der Applikation des Augensprays wurden pro Sprühstoß $45,3 \pm 4,0$ mg (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 10$) Untersuchungslösung freigesetzt. Bei einer gegebenen Dichte von $0,998 \cdot 10^3$ kg/m³ betrug das Volumen eines Sprühstoßes $45,4 \pm 4,0$ μ l (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 10$).

Die für das Pumpspray in Abhängigkeit vom Applikationsabstand ermittelten Sprühkegeldurchmesser können Tab. 7 entnommen werden. Tab. 7 enthält weiterhin das beim Aufsprühen auf dem Sensoraufsatz auftreffende Volumen an Untersuchungsflüssigkeit sowie den aufgetretenen prozentualen Verlust.

Tab. 7: Durchmesser des Sprühkegels in Abhängigkeit vom Applikationsabstand, Volumen des auf der Sensoroberfläche auftreffenden Anteils des Sprühstoßes und prozentualer Verlust an Untersuchungsflüssigkeit ^b

Applikations- abstand [cm]	Durchmesser des Sprühkegels ^a [mm]	Volumen des auf der Sensoroberfläche auftreffenden Anteils des Sprühstoßes ^a [μ l]	Verlust an Untersuchungs- flüssigkeit ^b [%]
1	25 ± 1	$43,8 \pm 3,1$	4
2	30 ± 1	$37,3 \pm 3,9$	18
3	35 ± 2	$31,8 \pm 1,8$	30
4	39 ± 2	$27,8 \pm 1,3$	39
5	45 ± 1	$23,4 \pm 2,2$	48
6	50 ± 3	$17,6 \pm 2,2$	61
7	64 ± 4	$16,0 \pm 2,8$	65
8	77 ± 2	$15,1 \pm 3,0$	67

^a Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 5$

^b bezogen auf das Gesamtvolumen eines Sprühstoßes von $45,4 \pm 4,0$ μ l (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 10$)

Mit zunehmendem Applikationsabstand wurde der Durchmesser des auftreffenden Sprühkegels größer. Da der Sensoraufsatz einen Durchmesser von 21,4 mm hat, trat bei allen untersuchten Abständen ein Verlust an Flüssigkeit auf. Mit steigenden Applikationsabständen nahm dieser Verlust zu.

6.1.2.2. Aufprallkraft bei der Sprayapplikation

Die in Abhängigkeit vom Applikationsabstand ermittelten Werte für die beim Sprühen maximal wirkenden Kräfte sind in Abb. 37 dargestellt.

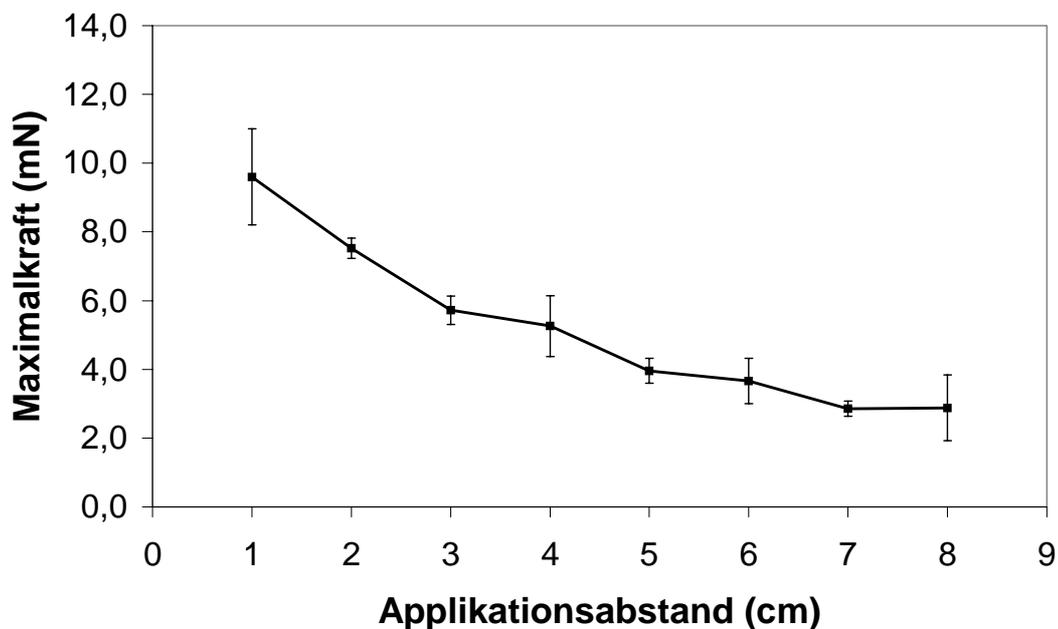


Abb. 37: Maximalkraft in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für das Augenspray (n = 5, Mittelwert \pm Standardabweichung).

Der Abbildung kann entnommen werden, dass mit zunehmendem Applikationsabstand die vom Spray erzeugte Maximalkraft geringer wurde. Die Bewertung erfolgte für den Anteil an Untersuchungsflüssigkeit, der auf dem Sensoraufsatz aufgetroffen war. Der mit steigenden Abständen größer werdende Verlustanteil an Flüssigkeit wurde hinsichtlich seiner Kraftwirkung nicht berücksichtigt.

6.1.3. Vergleich der Kraftwirkungen von Augentropfen und Augenspray

In Abb. 38 werden die von den angefertigten Augentropfen (Augentropfenpräparat A) und dem Augenspray jeweils erzeugten Maximalkräfte gegenübergestellt [32].

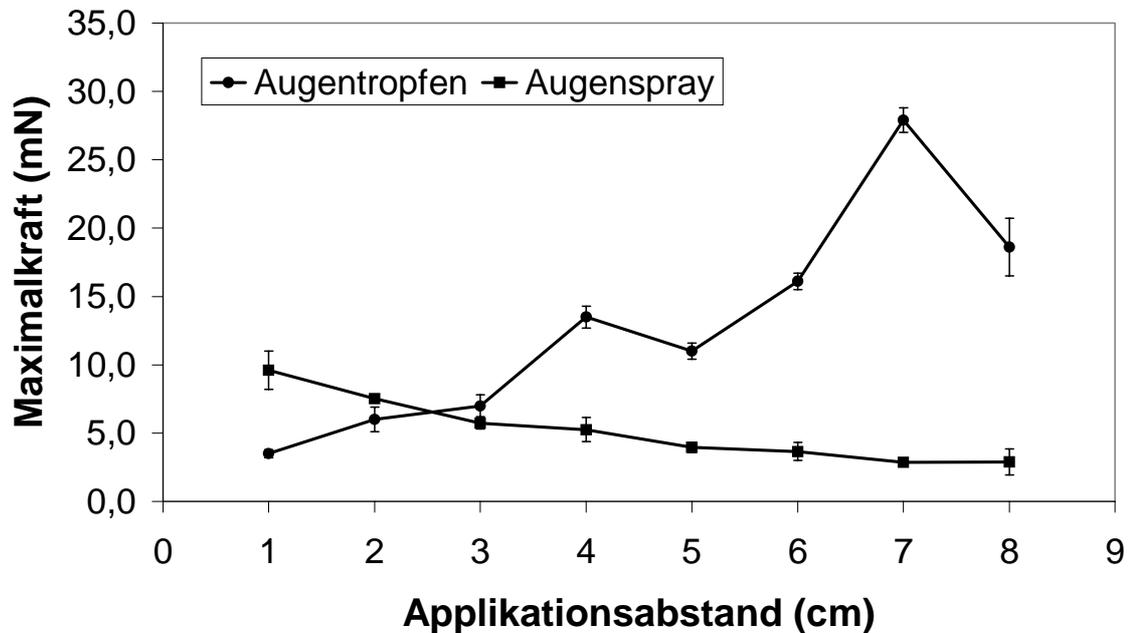


Abb. 38: Maximalkraft in Abhängigkeit vom Applikationsabstand für das Augentropfenpräparat A und das Augenspray (Wasser für Injektionszwecke; n = 5, Mittelwert \pm Standardabweichung).

Während bei den Augentropfen die Maximalkraft mit steigendem Applikationsabstand im Trend zunahm, verringerten sich die Kräfte beim Augenspray. Neben dem zu berücksichtigenden Verlust an Untersuchungsflüssigkeit resultiert dies aus der gewählten Applikationsrichtung. Die Anwendung des Augensprays erfolgte in horizontaler Position, die der Augentropfen vertikal nach unten in Wirkungsrichtung der Schwerkraft.

Das Augenspray, dessen mittleres Sprühstoßvolumen etwas über dem Augentropfen-volumen lag, erzeugte bei Applikationsabständen von 1 cm und 2 cm größere Kräfte als die Augentropfen. Bei einem Abstand von 3 cm lag die Kraft etwas unter der von den Tropfen erzeugten Kraft. Ab einem Abstand von 4 cm bewirkte das Spray deutlich geringere Kräfte.

Auf der Grundlage der erhaltenen Ergebnisse kann ein für die Sprayapplikation günstiger Abstand zum Auge festgelegt werden. Hierbei müssen neben der wirkenden Kraft der Durchmesser des Sprühkegels und der Verlust an Flüssigkeit berücksichtigt werden.

Bei Sprühabständen bis 5 cm lag der Verlust an Untersuchungsflüssigkeit unter der Hälfte des applizierten Gesamtvolumens (Tab. 7). Resultiert dieser Verlust in den vorliegenden Untersuchungen aus der vorgegebenen Dimension des Sensoraufsatzes, würde er sich in der Praxis aus den anatomischen Maßen der Lidspalte ergeben. HALBERG et al. geben die bei gesunden Erwachsenen ermittelte mittlere Länge der Lidspalte mit 28 mm und die Weite mit 9 mm an [15].

Ein teilweiser Verlust beim Sprühen kann im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit eines Arzneimittels toleriert werden, da auch die Instillation herkömmlicher Augentropfen immer mit Verlusten verbunden ist. Gründe hierfür sind die geringe Aufnahmekapazität des unteren Bindehautsackes sowie die gesteigerte Tränensekretion. ZETTERSTRÖM wies nach, dass die Wirksamkeit von Augentropfen auch bei der Applikation kleinerer Tropfenvolumina gegeben war [93].

Bei der Anwendung eines Augensprays am Patienten würden mit zunehmenden Applikationsabständen größer werdende Anteile des Medikamentes auf die Augen-umgebung und die Haut gelangen. Schon bei einer Entfernung von 2 cm liegt der Durchmesser des Sprühkegels (Tab. 7) über der durchschnittlichen Länge der Lidspalte. Überschüssige Flüssigkeit müsste jedoch entfernt werden, um mögliche Hautirritationen bei häufiger Anwendung zu vermeiden. Aus diesem Grund sollten die Applikationsabstände nicht zu groß gewählt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im Hinblick auf die mechanische Kraftwirkung die Anwendung eines Augensprays eine gute Alternative zur Instillation von Augentropfen darstellt. Sprühabstände von 4 cm bis 5 cm sollten bevorzugt werden, da in diesem Bereich geringere Kräfte wirken und der Verlust an Flüssigkeit tolerierbar ist [32].

6. 2. Entwicklung eines computergestützten Dosiersystems

6.2.1. Analyse der Konstruktionsaufgabe

6.2.1.1. Anforderungsliste

Die Analyse der bestehenden Probleme herkömmlicher technischer Systeme sowie die erfragten Forderungen und Wünsche von augenärztlicher Seite ergaben die unten aufgeführte Anforderungsliste (Tab. 8) [Wagner, M., Tagesklinik für Augenheilkunde, Großräschen, Persönliche Mitteilung, 16.01.2002]. Der grundlegende Aufbau des Arzneimittel-Applikators wurde als Patent angemeldet [89].

Tab. 8: Anforderungsliste

Entwicklungsauftrag: Arzneimittel-Applikator für die Augenheilkunde
 Art: F = Forderung; W = Wunsch

Nr.	Hauptmerkmal	Art	Beschreibung
1.	Geometrische Eigenschaften	F	<i>Form</i> zweiteilig aus - Basiseinheit: „Notebook“-Form - Applikationseinheit: „Stift“-Form
		F	<i>Anordnung</i> Befüllung der Applikationseinheit aus der Basiseinheit
		F	<i>Abmessungen</i> Basiseinheit: Breite: maximal 300 mm; Tiefe: maximal 250 mm; Höhe: maximal 50 mm
		F	Applikationseinheit: Länge: 140 – 160 mm; Durchmesser: 10 – 15 mm
		F	<i>Anzahl</i> Bereitstellung von 20 Arzneimitteln in der Basiseinheit
2.	Mechanische Eigenschaften	F	<i>Gewicht</i> Basiseinheit: maximal 5 kg
		F	Applikationseinheit: maximal 70 g
		F	<i>Bewegungsart und -richtung</i> Beschleunigung der Arzneimitteldosis zum Auge hin
		F	<i>Kraftgröße und -häufigkeit</i> Kraft beim Aufprall auf der Augenoberfläche: maximal 13 mN;
		F	Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Applikationen: maximal 1 min

3.	Energetische Eigenschaften	F F	<p><i>Anschlussgrößen der Basiseinheit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Netzkabel 220 V - Akkumulator mit Ladestation <p><i>Materialtransport</i></p> <p>Transport des Arzneimittels innerhalb der Basiseinheit sowie von der Basiseinheit in die Applikationseinheit</p>
4.	Stoffliche Eigenschaften	F F F	<p><i>Eigenschaften der Eingangs- und Ausgangsprodukte</i></p> <p>Augenarzneimittel:</p> <p>wässrige Lösungen, Viskosität: 1 – 15 mPa·s; applizierte Dosis: 10 – 20 µl; pro Arzneimittel 200 Anwendungen</p>
5.	Ergonomische Eigenschaften	F F F F F F F F F W	<p><i>Bedienung</i></p> <p>einfache und leicht erlernbare Handhabung; computergesteuerte Patientenverwaltung; horizontale bis vertikale Position der Applikationseinheit; aufrechte oder liegende Position des Patienten; kontaktfreie Applikation (Abstand zum Auge: 5 – 10 cm); zielgenaue Applikation</p> <p><i>Arbeitssicherheit</i></p> <p>Ausschluss von Verletzungsgefahr; kein versehentliches Auslösen der Applikation</p> <p><i>Übersichtlichkeit</i></p> <p>übersichtliche Anordnung der Bedienelemente; weitestgehende Begrenzung der Anzahl an Bedienelementen</p> <p><i>Design</i></p> <p>Applikationseinheit: den anatomischen und physiologischen Verhältnissen der Hand angepasst</p>
6.	Herstelleigenschaften		<p><i>Besondere Vorschriften</i></p> <p>Medizinproduktegesetz; Arzneimittelgesetz</p>
7.	Transporteigenschaften	F F	<p><i>Bedingungen für den Transport</i></p> <p>mobiler Transport von Patient zu Patient sowie innerhalb der Einrichtung; am Stück transportabel</p>
8.	Gebrauchseigenschaften	F F F	<p><i>Geräuscharm</i></p> <p>maximal 45 dB(A)</p> <p><i>Reinigung</i></p> <p>Basiseinheit: Gehäuse abwischbar; Verwendung von Desinfektionsmitteln möglich</p> <p>Applikationseinheit: Gehäuse abwischbar;</p>

		<p>Verwendung von Desinfektionsmitteln möglich; Einsatz steriler Einmalartikel oder Gewährleistung von Sterilisierbarkeit</p> <p><i>Wartung</i></p> <p>F einfacher Wechsel verwendeter Einmalartikel; F einfacher Wechsel der Arzneimittel-„Patrone“; F Zeitbedarf pro Wechsel: maximal 2 min; W keine Wiederverwendung der leeren „Patronen“; W einfache Entsorgung der „Patronen“; F Gerät wartungsarm; F Auswechseln von Einzelteilen möglich</p> <p><i>Umgebungsbedingungen</i></p> <p>F Temperatur: 10 – 40 °C F Luftfeuchtigkeit: 20 – 80 %</p> <p><i>Lebensdauer</i></p> <p>30.000 h</p> <p><i>Betriebssicherheit</i></p> <p>F Sicherheit des gewählten Arzneimittels und der Dosierung</p>
9.	Wirtschaftliche Eigenschaften	<p><i>Zulässige Herstellkosten</i></p> <p>F maximal 12.000,- € W möglichst vorhandene Norm- beziehungsweise Konstruktionselemente verwenden;</p> <p><i>Fertigung</i></p> <p>F Serienfertigung</p> <p><i>Entsorgung und Recycling</i></p> <p>W alle Bauteile und Materialien sollen sich umweltgerecht entsorgen lassen oder wiederverwertbar sein</p>

6.2.1.2. Funktionsstruktur

Aus einer vorgegebenen Anzahl von Arzneimitteln soll gemäß der ärztlichen Verordnung ein Medikament ausgewählt, dosiert und appliziert werden. Entsprechend wurde die Gesamtfunktion des Dosiersystems in Abb. 39 als „schwarze Kiste“ dargestellt.

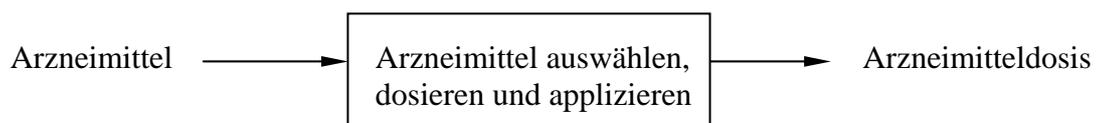


Abb. 39: „Schwarze Kiste“ des Dosiersystems.

Ausgehend von der Anforderungsliste erfolgte die Strukturierung des Arzneimittel-Applikators in die Hauptbaugruppen Basiseinheit und Applikationseinheit (Abb. 40).

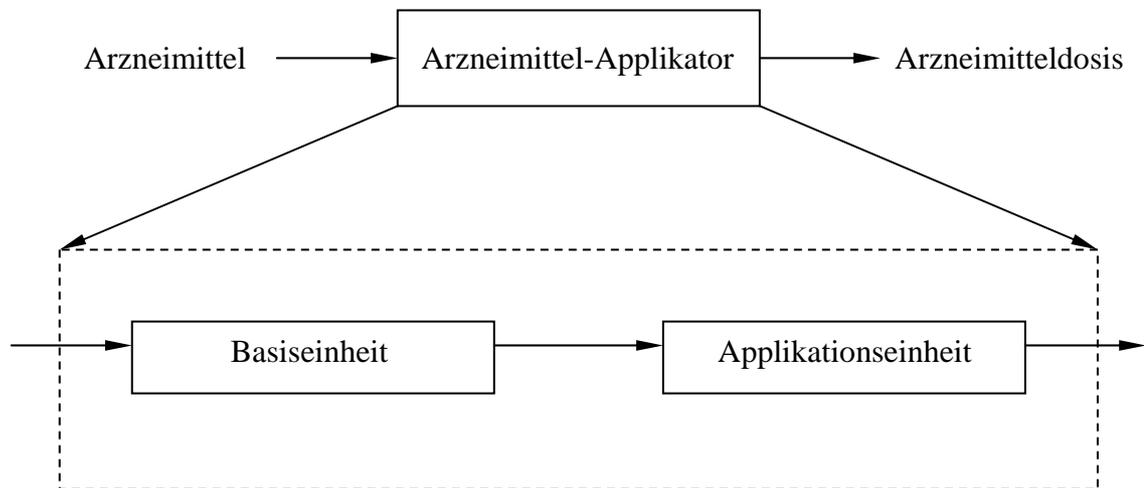


Abb. 40: Baugruppenbezogene Strukturierung des Dosiersystems.

Aufgrund der vielfältigen Anforderungen, welche an das Dosiersystem gestellt werden, sowie seiner unterschiedlichen Funktionen wurden die Hauptbaugruppen Basiseinheit (BE) und Applikationseinheit (AE) bei der Erstellung der Funktionsstruktur getrennt betrachtet.

Basiseinheit

Die Funktion der Basiseinheit liegt neben der Aufnahme und Speicherung der verschiedenen Arzneimittel in der Bereitstellung des angeforderten Medikamentes. Die Funktionsstruktur der Basiseinheit ist in Abb. 41 dargestellt.

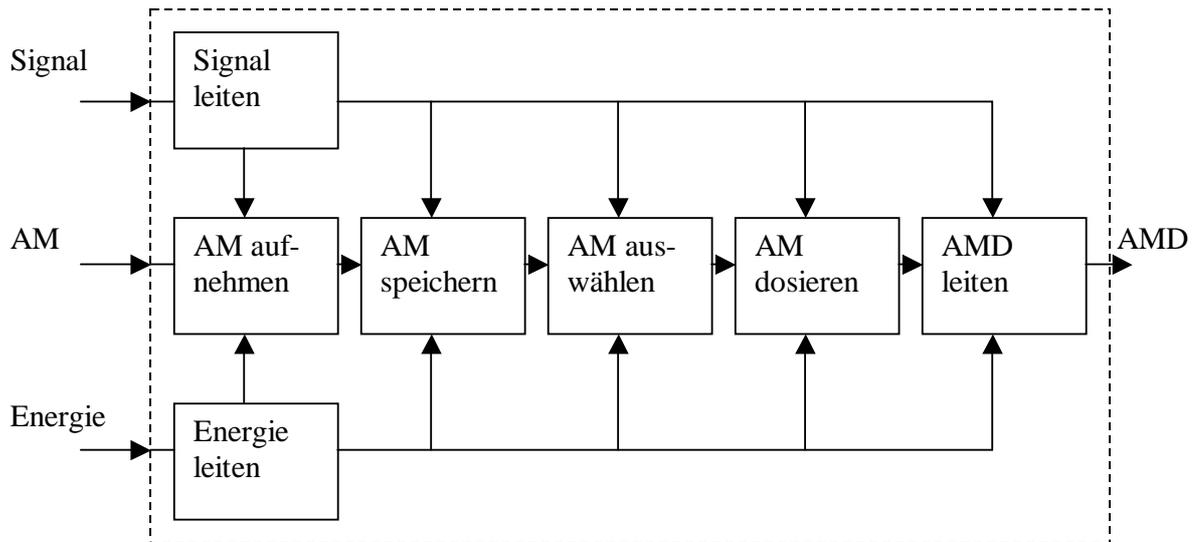


Abb. 41: Funktionsstruktur der Basiseinheit (AM ist das Arzneimittel; AMD ist die Arzneimitteldosis.).

Applikationseinheit

Die Applikationseinheit soll die Dosis des gewünschten Arzneimittels aufnehmen und applizieren können. Abb. 42 zeigt die Funktionsstruktur der Applikationseinheit.

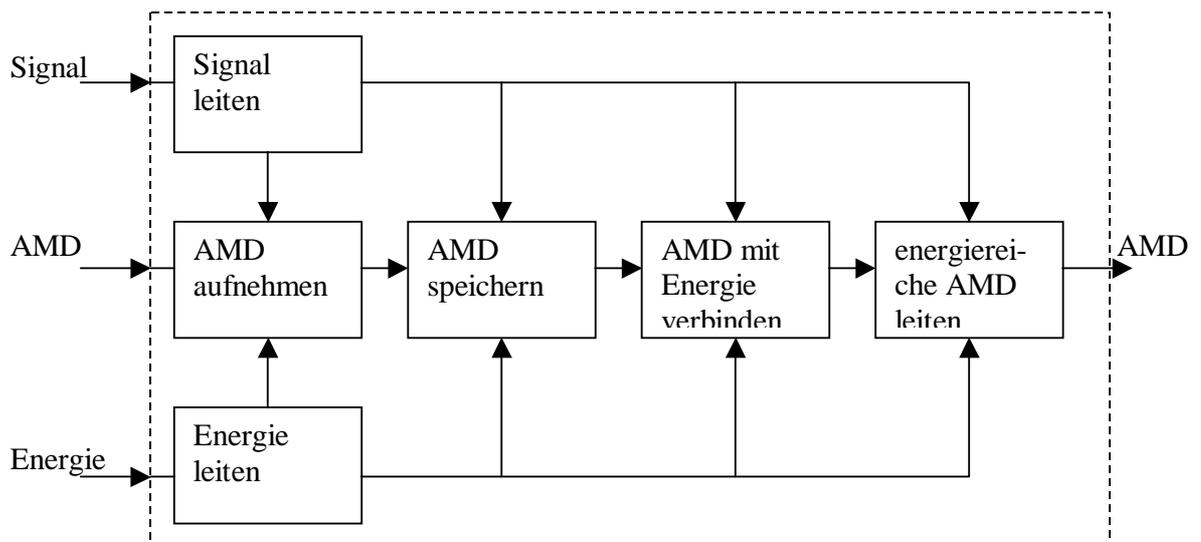


Abb. 42: Funktionsstruktur der Applikationseinheit (AMD ist die Arzneimitteldosis.).

6.2.2. Konzept der Applikationseinheit

6.2.2.1. Morphologischer Kasten

Die ausgehend von der Funktionsstruktur ermittelten unterschiedlichen Lösungsmöglichkeiten für die Teilfunktionen des Stoffumsatzes wurden in einem morphologischen Kasten zusammengefasst (Tab. 9).

Tab. 9: Morphologischer Kasten für die Teilfunktionen der Hauptfunktion

Teilfunktion		Lösungsprinzip / Funktionselement			
Nr.		Variante 1	Variante 2	Variante 3	Variante 4
1	Arzneimitteldosis aufnehmen				
1 a	Übertragung der Arzneimitteldosis von der Basiseinheit zur Applikationseinheit	Schlauch	Aufstecken der Applikationseinheit auf die Basiseinheit		
1 b	Art der Befüllung der Applikationseinheit	Pumpe in der Basiseinheit	Kapillarkraft	Schwerkraft	Pumpe in der Applikationseinheit
1 c	Ort der Befüllung an der Applikationseinheit	vorn	seitlich	hinten	
2	Arzneimitteldosis speichern	Kammer	Kapillare		
3	Arzneimitteldosis mit Energie verbinden (beschleunigen ^a)	piezo-elektrische Mikropumpe	Kombination Luftkammer / Elektromagnet	Kombination Luftkammer / Feder	Druckgas-speicher
4	Arzneimitteldosis leiten / abgeben: Form der Abgabeöffnung	zylindrisch / gerade	zylindrisch / schräg		

^a Das Arzneimittel muss beschleunigt werden, da bei horizontaler Applikation nur so der Abstand zwischen der Applikationseinheit und dem Auge überwunden werden kann.

Zur Erfüllung der Angaben der Anforderungsliste muss die Applikationseinheit weitere Funktionen erfüllen können beziehungsweise bestimmte Eigenschaften aufweisen. Diese als Nebenfunktionen bezeichneten Prinzipien und Elemente sind in Tab. 10 aufgeführt.

Tab. 10: Morphologischer Kasten für die Nebenfunktionen

Teilfunktion		Lösungsprinzip / Funktionselement			
Nr.		Variante 1	Variante 2	Variante 3	Variante 4
1	Zielen	mechanisch („Kimme und Korn“)	optisch mit Laser	optisch mit Leuchtdiode	
2	Abstandhalten zum Auge	Abstandhalter	Abstands-sensor	ohne Hilfsmittel	
3	Arzneimittel-applikation auslösen				
3 a	Art des Auslösens	Taster	Lösen einer Verriegelung durch Fingerdruck	Berührungssensor	automatisch nach einer bestimmten Zeit nach der Befüllung
3 b	Anordnung der Bedienelemente	seitlich an der Applikationseinheit	hinten an der Applikationseinheit	getrennt von der Applikationseinheit	
3 c	Anzahl der Bedienelemente	ein Bedienelement	zwei Bedienelemente	drei Bedienelemente	
4	Form der Applikationseinheit	im Querschnitt rund	im Querschnitt quadratisch	im Querschnitt dreieckig	ergonomisch
5	Stromversorgung der Applikationseinheit	Batterie	Akkumulator	Netzkabel	

6.2.2.2. Binäre Bewertung der Lösungsvarianten

Die für die Teilfunktionen ermittelten Lösungsprinzipien wurden mithilfe von Dominanzmatrizes bewertet.

Übertragung der Arzneimitteldosis von der Basiseinheit zur Applikationseinheit

Variante 1: Übertragung der Arzneimitteldosis durch einen Schlauch

Variante 2: Übertragung der Arzneimitteldosis durch Aufstecken der Applikationseinheit auf die Basiseinheit

Ein Schlauch stellt ein zusätzliches Bauteil dar, welches die freie Beweglichkeit der Applikationseinheit behindern kann. Da das zu transportierende Arzneimittelvolumen mit maximal 20 µl sehr klein ist, müsste ein extrem dünner Schlauch gewählt werden. Im Schlauch können Arzneimittelreste verbleiben. Eine Reinigung wäre notwendig.

Tab. 11: Dominanzmatrix für die Übertragung der Arzneimitteldosis von der Basiseinheit zur Applikationseinheit

		Variante	
		1	2
Im Vergleich zu Variante	1	-	1
	2	0	-
Summe		0	1
Rangfolge		2	1

Nach Bewertung der beiden Varianten in der Dominanzmatrix (Tab. 11) erhält Variante 2 (Übertragung der Arzneimitteldosis durch Aufstecken der Applikationseinheit auf die Basiseinheit) den 1. Rang.

Art der Befüllung der Applikationseinheit

- Variante 1: Pumpe in der Basiseinheit
- Variante 2: Kapillarkraft [30]
- Variante 3: Schwerkraft
- Variante 4: Pumpe in der Applikationseinheit

Pumpen (Varianten 1 und 4) sind zusätzliche Bauteile, die das Gewicht der Basiseinheit beziehungsweise der Applikationseinheit erhöhen würden. Elektrisch betriebene Pumpen benötigen eine Stromversorgung. Bei der Verwendung von Handpumpen müsste der Bediener einen zusätzlichen Arbeitsschritt ausführen. Soll die Applikationseinheit unter Ausnutzung der Schwerkraft befüllt werden, ist die Funktion von einer bestimmten Lage sowohl der Basiseinheit als auch der Applikationseinheit abhängig.

Tab. 12: Dominanzmatrix für die Art der Befüllung der Applikationseinheit

		Variante			
		1	2	3	4
Im Vergleich zu Variante	1	-	1	0	0
	2	0	-	0	0
	3	1	1	-	1
	4	1	1	0	-
Summe		2	3	0	1
Rangfolge		2	1	4	3

Die Bewertung in der Dominanzmatrix (Tab. 12) ergibt Rang 1 für die Variante 2. Die Befüllung der Applikationseinheit aufgrund von Kapillarkräften wird bevorzugt.

Ort der Befüllung an der Applikationseinheit

- Variante 1: vorn
- Variante 2: seitlich
- Variante 3: hinten

Sowohl bei der seitlichen Befüllung der Applikationseinheit als auch bei der Befüllung von hinten müssen zusätzliche Öffnungen im Bauteil geschaffen werden. Erfolgt die

Befüllung von hinten, muss die Arzneimitteldosis zur Freigabe durch die ganze Applikationseinheit geleitet werden.

Tab. 13: Dominanzmatrix für den Ort der Befüllung

		Variante		
		1	2	3
Im Vergleich zu Variante	1	-	0	0
	2	1	-	0
	3	1	1	-
Summe		2	1	0
Rangfolge		1	2	3

Variante 1 erhält den 1. Rang (Tab. 13). Das Befüllen der Applikationseinheit und die Abgabe der Arzneimitteldosis können in einem Bauteil realisiert werden.

Speichern der Arzneimitteldosis in der Applikationseinheit

Variante 1: Kammer

Variante 2: Kapillare

Im Hinblick auf die geringen einzusetzenden Flüssigkeitsmengen weist eine Kammer eine ungünstigere Geometrie als eine Kapillare auf. Wird die Befüllung der Applikationseinheit durch Kapillarkräfte realisiert, ist bei einer Speicherung in der Kapillare kein zusätzliches Bauteil notwendig.

Tab. 14: Dominanzmatrix für das Speichern der Arzneimitteldosis in der Applikationseinheit

		Variante	
		1	2
Im Vergleich zu Variante	1	-	1
	2	0	-
Summe		0	1
Rangfolge		2	1

Die Bewertung in der Dominanzmatrix (Tab. 14) ergibt für die Speicherung in der Kapillare (Variante 2) den 1. Rang.

Beschleunigung der Arzneimitteldosis

- Variante 1: piezoelektrische Mikropumpe
- Variante 2: Kombination Luftkammer / Elektromagnet
- Variante 3: Kombination Luftkammer / Feder
- Variante 4: Druckgasspeicher

Die Beschleunigung der Flüssigkeit kann nach Variante 1 unter Ausnutzung des piezoelektrischen Effektes geschehen. Die Kapillare muss aus einem elastischen Material gefertigt werden, das mit Piezokeramik verbunden ist. Durch Anlegen einer Spannung an das piezoelektrische Material wird dieses schlagartig verformt und die Flüssigkeit aus der Kapillare ausgestoßen.

Eine weitere Möglichkeit stellt eine mit der Kapillare verbundene Luftkammer dar. Über einen Kolben wird die sich in der Kammer befindende Luft komprimiert und die Arzneimitteldosis aus der Kapillare getrieben. Die dafür notwendige schnelle Kolbenbewegung kann entweder über einen Elektromagneten oder durch mechanisches Entspannen einer Feder realisiert werden. Nach erfolgter Applikation muss der Kolben wieder in die Ausgangsstellung geführt werden.

Bei Variante 4 erfolgt die Beschleunigung der Arzneimitteldosis durch Druckgas. Nach dem Öffnen eines Ventils wirkt das unter Druck stehende Gas auf die Flüssigkeit und treibt sie aus der Kapillare [55].

Mikropumpen, die nach dem piezoelektrischen Prinzip arbeiten, sind im Vergleich sehr teure Bauteile. Elektromagnete sind für den Einsatz in der Applikationseinheit zu groß, zu schwer und zu träge. Eine Versorgung mit Strom wäre in beiden Fällen notwendig. Eine Beschleunigung der Arzneimitteldosis mittels Druckgas ist nur sehr aufwendig zu realisieren und der vorgegebenen Stiftgeometrie nicht anzupassen. Federn stellen eine leichte und preiswerte Alternative dar.

Tab. 15: Dominanzmatrix für das Beschleunigen der Arzneimitteldosis

		Variante			
		1	2	3	4
Im Vergleich zu Variante	1	-	1	1	0
	2	0	-	1	0
	3	0	0	-	0
	4	1	1	1	-
Summe		1	2	3	0
Rangfolge		3	2	1	4

Die Bewertung (Tab. 15) ergibt Rang 1 für die Beschleunigung der Arzneimitteldosis über die Kombination Luftkammer / Feder (Variante 3).

Form der Abgabeöffnung der Applikationseinheit

Variante 1: zylindrisch / gerade

Variante 2: zylindrisch / schräg

Im Fall einer zylindrisch / geraden Abgabeöffnung kommt es beim beschleunigten Ausstoß einer kleinen Flüssigkeitsmenge (Wasser) zu deren Auseinanderreißen. Bei einer zylindrisch / schrägen Form der Öffnung erfolgt die Abgabe der Flüssigkeit mehr kugelförmig [Versuchsprotokoll: Aufnahmen mit der Hochgeschwindigkeitskamera, Fachhochschule Lausitz, Senftenberg, 17.03.2004]. Da die gesamte Arzneimitteldosis innerhalb von 250 ms (Lidschlussreflex) in das Auge gelangen muss, ist eine zylindrisch / schräge Form der Abgabeöffnung zu bevorzugen.

Tab. 16: Dominanzmatrix für die Form der Abgabeöffnung

		Variante	
		1	2
Im Vergleich zu Variante	1	-	1
	2	0	-
Summe		0	1
Rangfolge		2	1

Die Variante 2 (zylindrisch / schräg) erhält den 1. Rang (Tab. 16). Eine Berührung der Abgabeöffnung mit dem Auge muss jedoch sicher ausgeschlossen werden können.

Zielen

Variante 1: mechanisch („Kimme und Korn“)

Variante 2: optisch mit Laser

Variante 3: optisch mit Leuchtdiode

Angestrebt wird ein zielgenaues Auftreffen der Arzneimitteldosis, um ein nachträgliches Abwischen der Flüssigkeit von der Augenumgebung zu vermeiden.

Die Anwendung von Variante 1 ist nur in einer ungünstigen Körperhaltung zu realisieren. Eine Stromversorgung wie bei den optischen Varianten wird jedoch nicht benötigt. Bei der Anwendung energieintensiver Laserstrahlung sind Augenschäden nicht auszuschließen.

Tab. 17: Dominanzmatrix für das Zielen

		Variante		
		1	2	3
Im Vergleich zu Variante	1	-	0	1
	2	1	-	1
	3	0	0	-
Summe		1	0	2
Rangfolge		2	3	1

Die Bewertung in der Dominanzmatrix (Tab. 17) ergibt Rang 1 für Variante 3, das optische Zielen mit einer Leuchtdiode.

Abstandhalten zum Auge

Variante 1: Abstandhalter

Variante 2: Abstandssensor

Variante 3: ohne Hilfsmittel

Ein Abstandhalter kann als Aufsatz für die Applikationseinheit oder zur Befestigung am Kopf des Patienten vorgesehen werden. In beiden Fällen stellt er ein zusätzliches Applikationshilfsmittel dar, das in direkten Kontakt mit dem Patienten kommt. Um eine Keimübertragung von Patient zu Patient zu verhindern, müsste der Abstandhalter nach jeder Anwendung desinfiziert werden. Die Anwendung eines sterilen Einmalartikels wäre auch bei einer Herstellung aus Kunststoff kostenintensiv.

Das Einhalten eines definierten Applikationsabstandes kann auch über einen in der Applikationseinheit enthaltenen Abstandssensor realisiert werden. Im Gegensatz zum Abstandhalter erfordert der Sensor eine Stromversorgung. Neben den höheren Kosten muss der Platzverbrauch in der Applikationseinheit berücksichtigt werden.

Der Einsatz eines Hilfsmittels ist nicht erforderlich, wenn der Anwender den geforderten Abstand zum Auge durch Schätzen einhalten kann.

Tab. 18: Dominanzmatrix für das Abstandhalten zum Auge

		Variante		
		1	2	3
Im Vergleich zu Variante	1	-	1	1
	2	0	-	1
	3	0	0	-
Summe		0	1	2
Rangfolge		3	2	1

Variante 3 (Abstandhalten ohne Hilfsmittel) erhält in der Bewertung den 1. Rang (Tab. 18).

Auslösen der Arzneimittelapplikation

Variante 1: Taster

Variante 2: Lösen einer Verriegelung durch Fingerdruck

Variante 3: Berührungssensor

Variante 4: automatisch nach einer bestimmten Zeit nach der Befüllung

Für die Betätigung eines Tasters ist eine bestimmte Kraft notwendig. Im Moment des Auslösens der Applikation kann es dadurch zum Verwackeln der Applikationseinheit kommen. Der Taster benötigt eine Stromversorgung.

Ein nach dem piezoelektrischen Prinzip arbeitender Berührungssensor ist teuer, gibt den Impuls aber unmittelbar bei leichtem Fingerdruck ab. Eine zeitliche Verzögerung, wie sie durch den Führungsweg des Tasters entsteht, tritt nicht auf. Eine Versorgung mit Strom ist gleichfalls erforderlich.

Das automatische Auslösen der Applikation nach einer bestimmten Zeit nach der Befüllung stellt eine sehr aufwändige und teure Variante dar. Die Gefahr von Fehlapplikationen ist hoch.

Eine weitere Variante ergibt sich, indem durch Herunterdrücken eines Bedienelementes eine in der Applikationseinheit integrierte Verriegelung gelöst wird. Diese Variante ist baulich leicht zu realisieren. Sie zeichnet sich durch ein geringes Gewicht aus. Eine Stromversorgung wird dafür nicht benötigt. Die zum Auslösen der Applikation aufzuwendende Kraft muss jedoch gering gehalten werden, um ein Verwackeln der Applikationseinheit zu vermeiden.

Tab. 19: Dominanzmatrix für die Art des Auslösens der Applikation

		Variante			
		1	2	3	4
Im Vergleich zu Variante	1	-	1	1	0
	2	0	-	0	0
	3	0	1	-	0
	4	1	1	1	-
Summe		1	3	2	0
Rangfolge		3	1	2	4

Nach Bewertung der verschiedenen Varianten in der Dominanzmatrix (Tab. 19) erhält die Variante 2, das Lösen einer Verriegelung durch Fingerdruck, den Rang 1.

Anordnung der Bedienelemente

- Variante 1: seitlich an der Applikationseinheit
- Variante 2: hinten an der Applikationseinheit
- Variante 3: getrennt von der Applikationseinheit

Werden Bedienelemente zum Auslösen der Applikation seitlich an der Applikationseinheit angebracht, kann bei entsprechender Gestaltung eine physiologische Finger- und Handhaltung während der Anwendung sichergestellt werden. Befinden sich Bedienelemente am hinteren Ende der Applikationseinheit, ist die Handhaltung zum Zielen ungeeignet.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, Bedienelemente getrennt von der Applikationseinheit, zum Beispiel für die Betätigung mit dem Fuß, zu positionieren. Ein Verwackeln der Applikationseinheit kann damit sicher ausgeschlossen werden. Es wird jedoch ein zusätzliches Bauteil benötigt, das durch ein Kabel mit der Applikationseinheit verbunden sein müsste.

Tab. 20: Dominanzmatrix für die Anordnung der Bedienelemente

		Variante		
		1	2	3
Im Vergleich zu Variante	1	-	0	0
	2	1	-	1
	3	1	0	-
Summe		2	0	1
Rangfolge		1	3	2

Die Bewertung in der Dominanzmatrix (Tab. 20) ergibt Rang 1 für Variante 1, die seitliche Anordnung von Bedienelementen an der Applikationseinheit.

Anzahl der Bedienelemente an der Applikationseinheit

Variante 1: ein Bedienelement (Zeigefinger)

Variante 2: zwei Bedienelemente (Zeigefinger und Daumen)

Variante 3: drei Bedienelemente (Zeigefinger, Daumen und Mittelfinger)

Durch den gleichzeitigen Einsatz mehrerer Finger zum Auslösen der Applikation kann das Verwackeln des Stiftes verringert werden. Auch wird dadurch die Gefahr eines versehentlichen Auslösens der Applikation minimiert. Nachteilig sind bei der Verwendung mehrerer Bedienelemente der zusätzliche bauliche Aufwand sowie der größere Zeitbedarf zum Einnehmen der exakten Fingerstellung.

Tab. 21: Dominanzmatrix für die Anzahl der Bedienelemente

		Variante		
		1	2	3
Im Vergleich zu Variante	1	-	0	0
	2	1	-	0
	3	1	1	-
Summe		2	1	0
Rangfolge		1	2	3

Das Auslösen der Applikation sollte unter Verwendung eines Bedienelementes (Variante 1) realisiert werden (Tab. 21).

Form der Applikationseinheit

Die grundlegende äußere Gestalt der Applikationseinheit ist durch die in der Anforderungsliste genannte „Stift“-Form vorgegeben.

- Variante 1: im Querschnitt rund
- Variante 2: im Querschnitt quadratisch
- Variante 3: im Querschnitt dreieckig
- Variante 4: ergonomisch (der Hand- / Fingerform angepasst)

Hinsichtlich der äußeren Form der Applikationseinheit stellt die Gewährleistung einer physiologischen Hand- und Fingerhaltung während der Applikation das Hauptauswahlkriterium dar. Ergonomische Gestaltung bedeutet eine den anthropometrischen Daten und physiologischen Gegebenheiten der Hand angepasste Bauform. Ein schnelles und sicheres Auffinden und Anwenden der Bedienelemente wird gewährleistet. Auch bei häufiger Anwendung des Applikators über einen längeren Zeitraum kann der Einsatz beschwerdefrei erfolgen.

Eine im Querschnitt quadratische Grundform der Applikationseinheit verursacht eine sehr ungünstige Haltung der Hand und der Finger. Die runde und die dreieckige Form bedingen eine gute Fingerhaltung, das Auffinden von Bedienelementen ist etwas erschwert. Ein weiterer Nachteil der dreieckigen Form liegt darin, dass die in der Regel vorgefertigten Bauelemente schlechter integriert werden können.

Tab. 22: Dominanzmatrix für die Form der Applikationseinheit

		Variante			
		1	2	3	4
Im Vergleich zu Variante	1	-	0	0	1
	2	1	-	1	1
	3	1	0	-	1
	4	0	0	0	-
Summe		2	0	1	3
Rangfolge		2	4	3	1

Die Bewertung (Tab. 22) ergibt Rang 1 für Variante 4, die ergonomische Gestaltung.

Stromversorgung der Applikationseinheit

Variante 1: Batterie

Variante 2: Akkumulator

Variante 3: Netzkabel

Wird die Stromversorgung über ein Netzkabel realisiert, wäre die Applikationseinheit wesentlich in ihrer Bewegungsfreiheit eingeschränkt. Akkumulatoren und Batterien sind Bestandteile der Applikationseinheit, die hinsichtlich ihres Gewichtes und Platzbedarfes berücksichtigt werden müssen. Batterien müssen im Gegensatz zu wiederaufladbaren Akkumulatoren neu beschafft werden.

Tab. 23: Dominanzmatrix für die Stromversorgung der Applikationseinheit

		Variante		
		1	2	3
Im Vergleich zu Variante	1	-	1	0
	2	0	-	0
	3	1	1	-
Summe		1	2	0
Rangfolge		2	1	3

Die Stromversorgung über einen Akkumulator (Variante 2) erhält Rang 1 (Tab. 23).

Nach Bewertung der verschiedenen Lösungsmöglichkeiten für die Teilfunktionen sollten folgende, mit Rang 1 bewertete Varianten in die Erstellung des Konzeptes einfließen:

- Übertragung der Arzneimitteldosis von der Basiseinheit zur Applikationseinheit:
Aufstecken der Applikationseinheit auf die Basiseinheit;
- Art der Befüllung der Applikationseinheit: Kapillarkraft;
- Ort der Befüllung an der Applikationseinheit: vorn;
- Speichern der Arzneimitteldosis in der Applikationseinheit: Kapillare;
- Beschleunigung der Arzneimitteldosis: Kombination Luftkammer – Feder;
- Form der Abgabeöffnung der Applikationseinheit: zylindrisch / schräg;
- Zielen: optisch mit Leuchtdiode;
- Abstandhalten zum Auge: ohne Hilfsmittel;
- Auslösen der Arzneimittelapplikation: Lösen einer Verriegelung durch Fingerdruck;
- Anordnung der Bedienelemente: seitlich an der Applikationseinheit;
- Anzahl der Bedienelemente an der Applikationseinheit: ein Bedienelement (Zeigefinger);
- Form der Applikationseinheit: ergonomisch;
- Stromversorgung der Applikationseinheit: Akkumulator.

6.2.2.3. Darstellung der optimalen Lösung

Unter Einbeziehung der Rang-1-Varianten wurde ein Konzept erstellt, das als Prinzipskizze in Abb. 43 dargestellt ist. Die Gestaltung der äußeren Form der Applikationseinheit nach ergonomischen Gesichtspunkten wurde an dieser Stelle noch nicht vorgenommen.

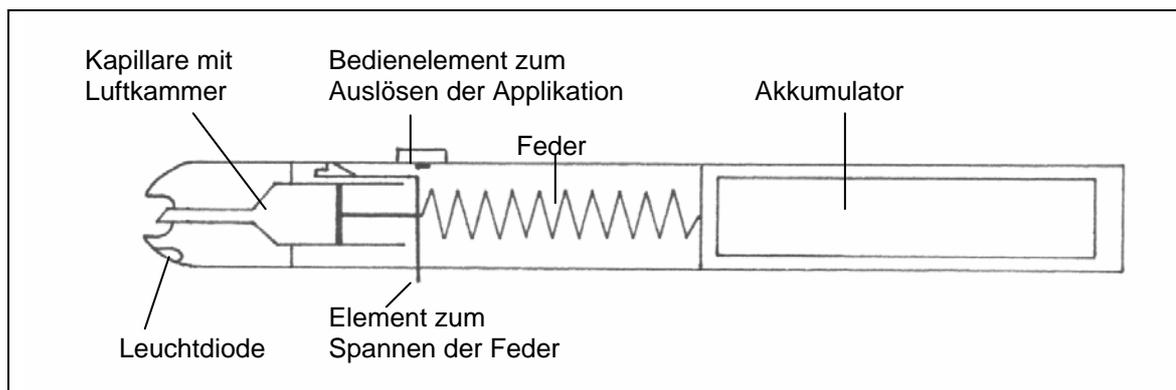


Abb. 43: Prinzipskizze der Applikationseinheit.

Beschreibung des Funktionsablaufes für eine Applikation

1) Spannen der Feder:

Das Spannen der Feder kann manuell durch Hochschieben des Spannknoifes oder automatisch beim Aufstecken der Applikationseinheit auf die Basiseinheit erfolgen.

2) Befüllen der Kapillare:

Die Applikationseinheit wird mit der Spitze auf die dafür vorgesehene Öffnung der Basiseinheit aufgesteckt. In der Basiseinheit wurde entsprechend der ärztlichen Verordnung das geforderte Arzneimittel an der Kontaktstelle bereitgestellt. Die Kontaktstelle wird so gestaltet, dass das Arzneimittel aufgrund wirkender Kapillarkräfte in die Kapillare der Applikationseinheit gelangen kann. Das Arzneimittelvolumen wird dabei durch die Kapillargeometrie und die Materialeigenschaften festgelegt. Die Arzneimitteldosis verbleibt bis zum Auslösen der Applikation in der Kapillare.

3) Zielen:

Das Zielen auf den Applikationsort erfolgt mithilfe der Leuchtdiode, die sich an der Spitze der Applikationseinheit befindet. Der vom Auge einzuhaltende Abstand wird geschätzt.

4) Auslösen der Applikation:

Durch Druck des Zeigefingers auf den Auslöseknopf wird die Verriegelung gelöst und die Feder entspannt sich. Aufgrund der resultierenden schnellen Kolbenbewegung wird die Luft in der Luftkammer komprimiert und die Arzneimitteldosis aus der Kapillare ausgestoßen.

Berücksichtigung hygienischer Aspekte

Bei der Anwendung von Arzneimitteln am Auge müssen besondere hygienische Anforderungen erfüllt werden. Ein hygienisch einwandfreier Einsatz des Applikators wird durch das Einhalten folgender Aspekte gewährleistet:

- Nach dem Befüllen der Applikationseinheit wird die Applikation ohne Verzögerung durch den Bediener ausgeführt.
- Die Applikation erfolgt kontaktfrei. Eine Berührung der Applikationseinheit mit dem Auge oder der Augenumgebung tritt bei sachgerechter Handhabung nicht auf.
- Die Spitze der Applikationseinheit (Kapillare und vorderer Teil der Luftkammer) besteht aus Kunststoff und ist als steriler Einmalartikel nach jeder Applikationsrunde oder bei Bedarf nach jedem Patienten zu wechseln.
- Zwischen den einzelnen Applikationen wird
 - a) das Arzneimittel rückstandslos aus der Kapillare ausgestoßen (Sicherstellung durch Auswahl eines geeigneten Materials);
 - b) ein Applikationsvorgang zum Reinigen der Kapillare mit Wasser zur Injektion ausgeführt (zum Beispiel auf ein Tuch).
- Aufgrund der Eigenschaften des gewählten Gehäusematerials kann die Applikationseinheit feucht abgewischt und desinfiziert werden.

Darstellung eines Ausführungsbeispiels für die Applikationseinheit

In den Abb. 44 und 45 ist ein Ausführungsbeispiel für die Applikationseinheit unter Berücksichtigung ergonomischer Gesichtspunkte dargestellt. Die drei Griffmulden ermöglichen ein sicheres und schnelles Auffinden und Bedienen des Auslöseknopfes.

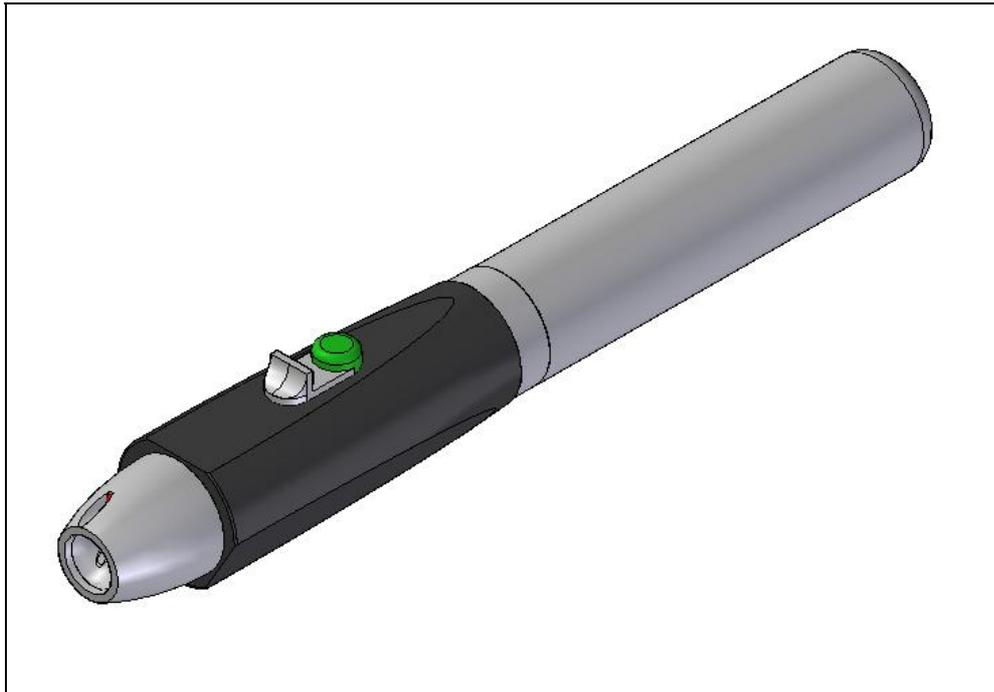


Abb. 44: Ausführungsbeispiel der Applikationseinheit (Zeichnung M. Kuntze).

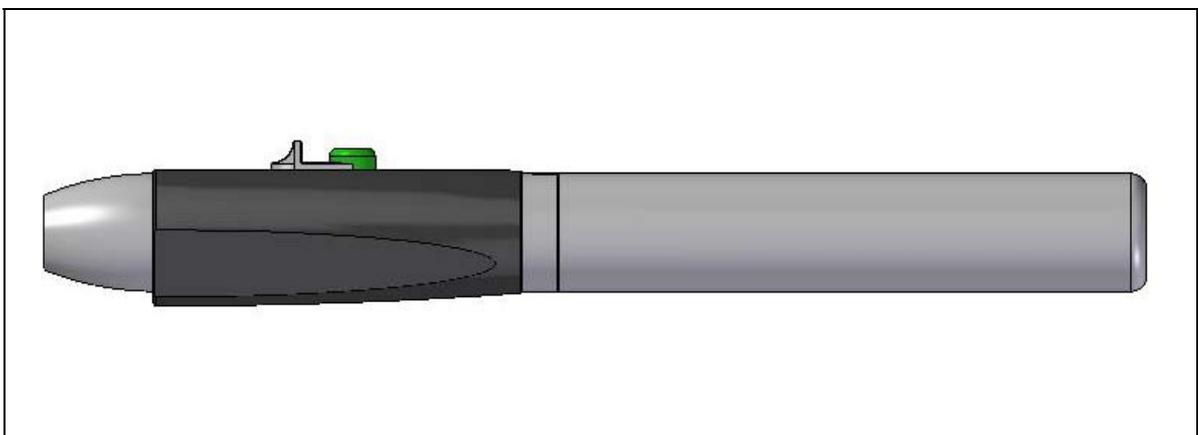


Abb. 45: Ausführungsbeispiel der Applikationseinheit: Seitenansicht (Zeichnung M. Kuntze).

Die Abb. 46 und 47 zeigen die Applikationseinheit in der Schnittdarstellung. Zu erkennen sind die Kapillare mit der Luftkammer, der Spann- und Auslösemechanismus sowie der Raum für den Akkumulator im hinteren Teil der Applikationseinheit.

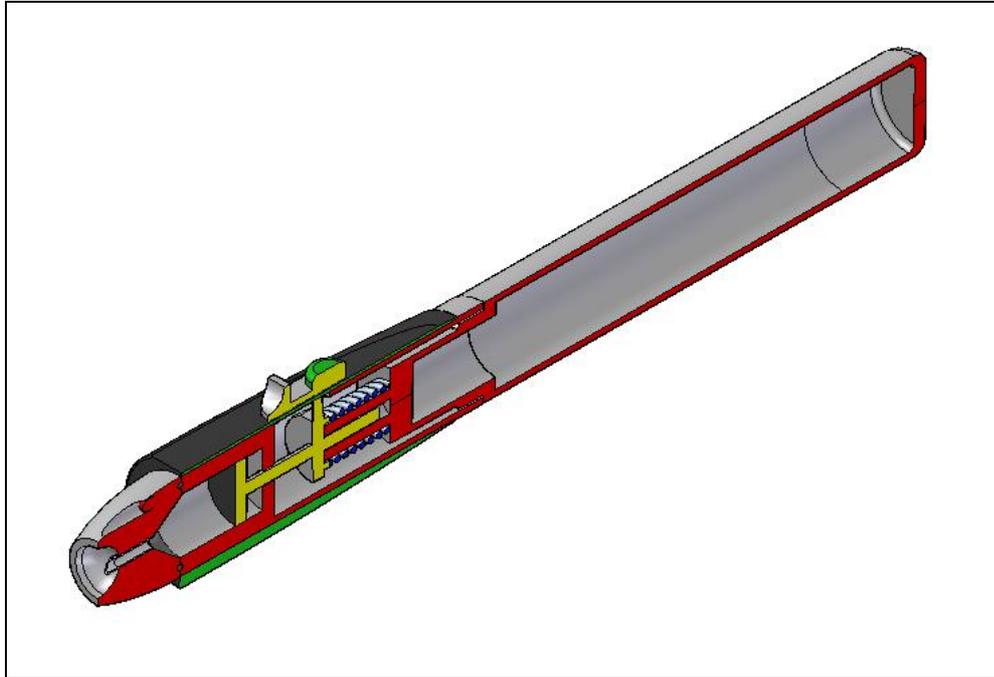


Abb. 46: Ausführungsbeispiel der Applikationseinheit: Schnittdarstellung (Zeichnung M. Kuntze).

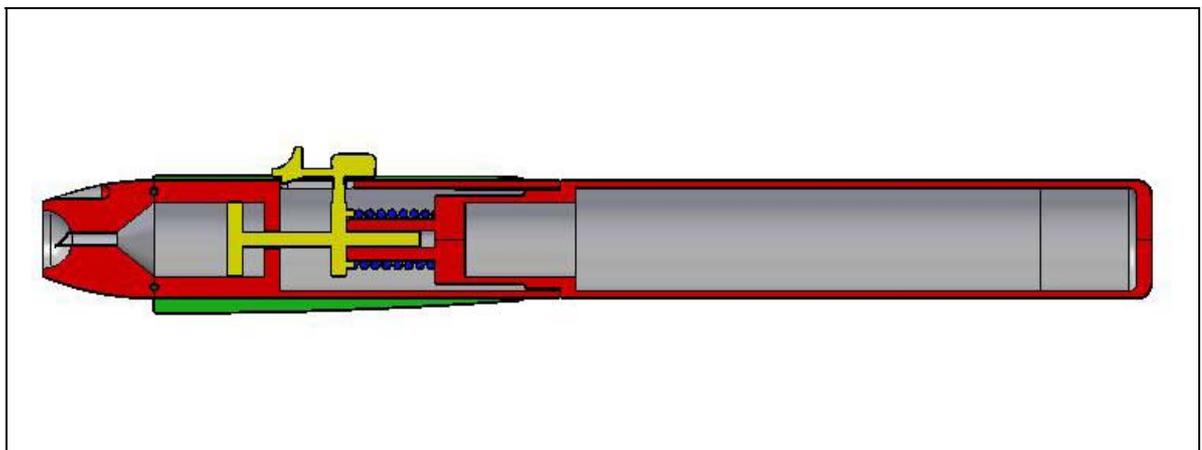


Abb. 47: Ausführungsbeispiel der Applikationseinheit: Seitenansicht, Schnittdarstellung (Zeichnung M. Kuntze).

Ausblick

Unter Berücksichtigung der in der Anforderungsliste angegebenen Forderungen und Wünsche von augenärztlicher Seite wurde ein Konzept für die Applikationseinheit eines Arzneimittel-Applikators erstellt. Die Anwendung der Applikationseinheit kann sowohl in horizontaler als auch in vertikaler Position erfolgen. Dadurch kann der Patient eine für ihn angenehme Körperhaltung einnehmen. Der Kopf muss nicht nach hinten gebeugt werden.

Die Applikation erfolgt in das geöffnete Auge des Patienten. Ein Kontakt mit der Augenoberfläche oder der Augenumgebung erfolgt nicht.

Unter Verwendung des Applikators wird es möglich, geringere als bei der Tropfen-beziehungsweise Sprayapplikation übliche Arzneimittelvolumina anzuwenden. Das Ausschwemmen überschüssiger Flüssigkeit aus dem Auge kann ebenso wie die Reizsekretion verringert werden. Ein weiterer positiver Effekt sollte in der Minimierung lokaler Reizungen liegen.

7. Zusammenfassung

Die Ziele der vorliegenden Arbeit waren es,

1. eine Messeinheit zu entwickeln, mit der sich in vitro die Größe der bei der Augentropfenapplikation wirkenden Aufprallkraft bestimmen lässt;
2. unter Verwendung dieser Messeinheit die Kraftwirkung der topischen ophthalmologischen Darreichungsformen Augentropfen und Augenspray zu charakterisieren und einen Bezugswert für die Kraft festzulegen sowie
3. das Konzept für die Applikationseinheit eines Dosiersystems für die Augenheilkunde zu erstellen.

Nach einer kurzen Darstellung der anatomischen und physiologischen Gegebenheiten des menschlichen Auges und der medikamentösen Therapie von Augenerkrankungen erfolgte eine Betrachtung verschiedener ophthalmologischer Dosiersysteme.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein Messsystem entwickelt und angewandt, mit dem die Kraft, die Augentropfen auf einer Oberfläche erzeugen, charakterisiert werden konnte.

Es wurde gezeigt, dass die Viskosität von Augentropfen Auswirkungen auf die Größe der während der Applikation wirkenden maximalen Kraft hat. Niedrigviskose wässrige Augentropfen oszillieren und begünstigen dadurch das vom Tropfabstand abhängige Auftreten von Kraftspitzen. Eine hohe Viskosität der Lösung verhindert die Oszillation der Tropfen. Die Maximalkraft steigt mit zunehmendem Tropfabstand gleichmäßig an. Auf der Grundlage der ermittelten Abhängigkeiten der wirkenden maximalen Kraft von der Viskosität der Augentropfenlösung wurde eine Möglichkeit beschrieben, die Anwendung von Augentropfen zu optimieren.

Unter Verwendung der In-vitro-Messeinheit wurde weiterhin die Kraftwirkung der ophthalmologischen Darreichungsform Augenspray dargestellt. Im Anschluss erfolgte ein Vergleich der von Augentropfen und Augenspray erzeugten Kräfte. Während die bei der Augentropfenapplikation wirkende Maximalkraft mit zunehmendem Abstand im Trend größer wurde, verringerten sich die Kräfte beim Sprühen. Unter Berücksichtigung der Sprühkegeldurchmesser sowie der resultierenden Verluste an Untersuchungs-

flüssigkeit wurde ein bei der Sprayapplikation einzusetzender Abstand von 4 bis 5 cm zum Auge als günstig angesehen.

Im letzten Teil der Arbeit wurden die Anforderungsliste und die Funktionsstrukturen für ein zu entwickelndes ophthalmologisches Dosiersystem erstellt sowie eine Vielzahl von Lösungsmöglichkeiten aufgezeigt und bewertet. Darauf aufbauend wurde entsprechend der Aufgabenstellung ein Entwicklungskonzept für die Applikationseinheit des Dosiersystems dargestellt.

Die Erprobung eines im Rahmen weiterer Entwicklungen zu schaffenden Funktionsmusters des Arzneimittel-Applikators hinsichtlich seiner bei der Applikation wirkenden Kraft kann mithilfe des bestehenden In-vitro-Messsystems erfolgen. Um Augenschäden bei einer späteren therapeutischen Anwendung des Applikators ausschließen zu können, sollte die dabei wirkende Kraft unter dem in dieser Arbeit festgelegten Bezugswert von 13 mN liegen.

Mit dem vorliegenden Entwicklungskonzept wurde eine Möglichkeit geschaffen, wesentlich geringere Arzneimittelvolumina in einer für den Patienten angenehmen Körperhaltung zu applizieren. Ein direkter Kontakt mit dem erkrankten Auge sowie die damit verbundene Kontaminations- und Verletzungsgefahr können ausgeschlossen werden.

Zukünftige Einsatzgebiete des Applikators liegen vorwiegend im niedergelassenen sowie im klinischen Bereich. Aber auch die ambulante Versorgung von Patienten kann damit wesentlich verbessert werden.

8. Literaturverzeichnis

- [1] Akman, A., Aydin, P.: Comparison of mydriatic efficacy of spray application and drop instillation of tropicamide 1%. *Eye* 13 (1999), 653 – 655.
- [2] Anders, B., Wiedemann, B.: Mikrobiologische Kontamination gebrauchter Augentropfen. *Pharmazeutische Zeitung* 130 (26) (1985), 1648 – 1655.
- [3] Backes, C.-H.: Aerosolapplikator. Offenlegungsschrift, DE 199 17 093 A 1, 19.10.2000.
- [4] Bartlett, J. D., Wesson, M. D., Swiatocha, J., Woolley, T.: Efficacy of a pediatric cycloplegic administered as a spray. *J Am Optom Assoc* 64 (9) (1993), 617 – 621.
- [5] Bauer, K. H., Frömming, K.-H., Führer, C.: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. 7. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2002.
- [6] Benavides, J. O., Satchell, E. R., Frantz, K. A.: Efficacy of a mydriatic spray in the pediatric population. *Optom Vis Sci* 74 (3) (1997), 160 – 163.
- [7] Blumröder, U.: Das COMOD-System. ZPA-Sonderveröffentlichung, Januar 1997.
- [8] Collins, J. F., Augustin, A. J. (Hrsg.): *Augenheilkunde*. Springer Verlag, Berlin / Heidelberg / New York 1997.
- [9] Daniels, R.: *Ophthalmika: Galenische Tricks für die Anwendung am Auge*. [<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2003-19/titel.htm>] (16.01.2004).
- [10] David, H. (Hrsg.): *Wörterbuch der Medizin*. Bd. 1, 13. Aufl., Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1987.
- [11] David, H. (Hrsg.): *Wörterbuch der Medizin*. Bd. 2, 13. Aufl., Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1987.
- [12] Dolder, R., Skinner, F. S. (Hrsg.): *Ophthalmika*. 3. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1983.
- [13] Gerste, R. D.: Es geht auch ohne Konservierungsmittel. ZPA-Sonderveröffentlichung, Mai 2001.

- [14] Goodman, C. R., Hunter, D. G., Repka, M. X.: A randomized comparison study of drop versus spray topical cycloplegic application. *Binocul Vis Strab Q* 14 (2) (1999), 107 – 110.
- [15] Halberg, G. P., Kelly, S. E., Morrone, M.: Drug delivery systems for topical ophthalmic medication. *Ann Ophthalmol* 7 (9) (1975), 1199 – 1204, 1207 – 1209.
- [16] Hänsel, H., Neumann, W.: Physik: Mechanik und Wärmelehre. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg / Berlin / Oxford 1993.
- [17] Heyne, G.: Elektronische Messtechnik. Oldenbourg Verlag, München / Wien 1999.
- [18] Hintzen, H., Laufenberg, H., Kurz, U.: Konstruieren, Gestalten, Entwerfen. 1. Aufl., Vieweg Verlag, Braunschweig / Wiesbaden 2000.
- [19] Hintzen, H., Laufenberg, H., Matek, W., Muhs, D., Wittel, H.: Konstruieren und Gestalten. 3. Aufl., Vieweg Verlag, Braunschweig / Wiesbaden 1989.
- [20] Hug, T., Cibis, G. W., Lynd, J.: The use of spray topical drug delivery system for cycloplegic medications in children. *Binocul Vis Strab Q* 12 (3) (1997), 191 – 194.
- [21] Hunnius, C. (Begr.), Burger, A. (Bearb.): Pharmazeutisches Wörterbuch. 7. Aufl., de Gruyter, Berlin / New York 1993.
- [22] Ismail, E. E., Rouse, M. W., De Land, P. N.: A comparison of drop instillation and spray application of 1% cyclopentolate hydrochloride. *Optom Vis Sci* 71 (4) (1994), 235 – 241.
- [23] Job, M.: Zusammenfassung Anatomie & Physiologie Auge. [<http://www.optometrie-online.de/artikel/daten/anatomie1.pdf>] (20.04.2004).
- [24] Kanski, J. J.: Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York 1996.
- [25] Kircher, W.: Arzneimittel zur Anwendung am Auge. *Med Mo Pharm* 13 (8) (1990), 253 – 256.
- [26] Kircher, W.: Arzneiformen richtig anwenden. 2. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2000.

- [27] Kuchling, H.: Taschenbuch der Physik. 17. Aufl., Fachbuchverlag, Leipzig 2001.
- [28] Luczak, H.: Arbeitswissenschaft. 2. Aufl., Springer Verlag, Berlin / Heidelberg / New York 1998.
- [29] Meradji, S., Lyubimova, T. P., Lyubimov, D. V., Roux, B.: Numerical simulation of a liquid drop freely oscillating. *Cryst Res Technol* 36 (7) (2001), 729 – 744.
- [30] Mucha, D.: Entwicklungsprojekt Medikamentenapplikator. Projektarbeit, Fachhochschule Lausitz, Senftenberg, Deutschland, Studiengang Maschinenbau, 2002, unveröffentlicht.
- [31] Müller, F., Wagner, M., Neubert, R. H. H.: Characterization of the force effect of aqueous and oily eye drops. *Pharmazie* 60 (4) (2005), 283 – 287.
- [32] Müller, F., Wagner, M., Neubert, R. H. H.: Comparative in vitro investigation of the forces exerted by eye drops and eye spray. *Pharmazie* 60 (8) (2005), 630 – 631.
- [33] Müller-Jahncke, W.-D., Friedrich, C.: Geschichte der Arzneimitteltherapie. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 1996.
- [34] Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Schäfer-Korting, M.: Arzneimittelwirkungen. 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001.
- [35] o. V.: Altes Reich (Ägypten). [<http://www.net-lexikon.de/Altes-Reich-AEgypten.html>] (05.01.2004).
- [36] o. V.: Applikation von Augensalben und Augentropfen. [http://www.treffpunkt-altenpflege.de/applikation_augensalbe_augentropfen.htm] (17.12.2003).
- [37] o. V.: Artelac[®]/-EDO[®] Augentropfen; Cromohexal[®] Augentropfen; Pilocarpin ankerpharm 1%/-2% Augentropfen, Pilocarpin ankerpharm 2% Augenöl. [<http://www.rote-liste.de/Online/jumpsearch>] (29.08.2003).
- [38] o. V.: Augenheilkunde: Vom Symptom zur Diagnose. [<http://www.klinikum-brandenburg.de/Augenklinik/drucken/Blockpraktikum.pdf>] (15.10.2003).
- [39] o. V.: Augentropfen-Flakon. [http://www.verpackungsrundschau.de/archiv/hefte/verpck_rs/1996/Ausg05/VR_05_96.PDF] (02.02.2005).

- [40] o. V.: Blinzelreflex. [<http://www.gesundheit.de/roche/ro02500/r4169.html>] (29.04.2004).
- [41] o. V.: Datenblatt KF 24 Piezoelektrischer Kraftaufnehmer. IDS Innomic, Emmerzhausen, Deutschland, Januar 2002.
- [42] o. V.: Einzel-dosierte Lyophilisate zur Applikation von Arzneimitteln am Auge. [<http://www.medizin.uni-koeln.de/kliniken/augenlinik/lyophilisat.html>] (17.12.2003).
- [43] o. V.: Ergebnisnotiz der Sitzung der BfArM-Arbeitsgruppe „Qualität“ am 15.04.2003, 10:00 Uhr bis 12:15 Uhr im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn. [<http://www.bfarm.de/de/DasBfArM/publ/berichte/BfArM-Q1.pdf>] (05.01.2005).
- [44] o. V.: Fachinformation Allergo-COMOD[®] Augentropfen. Ursapharm, Saarbrücken, Deutschland, Oktober 2000.
- [45] o. V.: Fachinformation Alphagan[®] Augentropfen. Pharm-Allergan, Ettlingen, Deutschland, September 1998.
- [46] o. V.: Fachinformation Timo-COMOD[®] Augentropfen. Ursapharm, Saarbrücken, Deutschland, September 2000.
- [47] o. V.: Fachinformation Xalatan[®] Augentropfen. Pharmacia & Upjohn, Erlangen, Deutschland, September 1999.
- [48] o. V.: Gebrauchsinformation Artelac[®] Augentropfen. Dr. Mann Pharma, Berlin, Deutschland, März 2001.
- [49] o. V.: Gebrauchsinformation Ophtalmin[®]-N sine Augentropfen. Dr. Winzer Pharma, Berlin, Deutschland, August 2001.
- [50] o. V.: Gebrauchsinformation Timo-COMOD[®] 0,25% Augentropfen. Ursapharm, Saarbrücken, Deutschland, Januar 2002.
- [51] o. V.: Hinweise zur Fehlerrechnung. [<http://www.physik.uni-halle.de/Lehre/Grundpraktikum/gpfehler.htm>] (06.07.2005).
- [52] o. V.: Katalog IphaS Pharma-Verpackung, Würselen, Deutschland, 1/99.
- [53] o. V.: Kennblatt KF 24 Seriennummer 1278. Metra Mess- und Frequenztechnik, Radebeul, Deutschland, 13.05.2002.

- [54] o. V.: Lipo Nit[®] Liposomenspray. [<http://www.optimapharma.de/produkte/liponit.html>] (11.01.2005).
- [55] o. V.: Luftgewehr: Systeme mit Druckgasspeicher. [<http://lexikon.freenet.de/Luftgewehr>] (08.06.2005).
- [56] o. V.: Medikamentenapplikator für die Augenmedizin. [http://www.imt-dresden.de/content_d/produkte/prod-15.htm] (03.12.2002).
- [57] o. V.: Micro Pipettes. [<http://www.gesim.de/md-appl.htm>] (15.05.2003).
- [58] o. V.: Mydriaticum Stulln[®]/-UD Augentropfen. [http://www.rote-liste.de/Online/Online/gliederung/67/B/8/1/p_05236/viewPraeparat] (06.01.2005).
- [59] o. V.: Samil Pharm. Co., Ltd., Product, Anti-allergics. [http://www.samil-pharm.com/eng/c_product_ophthalmic.htm] (19.01.2004).
- [60] o. V.: Tears Again[®] Liposomenspray mit Vitamin A + E. [<http://www.optimapharma.de/produkte/tearsagain.html>] (15.01.2003).
- [61] Oberdisse, E., Hackenthal, E., Kuschinsky, K. (Hrsg.): Pharmakologie und Toxikologie. Springer Verlag, Berlin / Heidelberg / New York 1997.
- [62] Pahl, G., Beitz, W.: Konstruktionslehre. 3. Aufl., Springer Verlag, Berlin / Heidelberg / New York 1993.
- [63] Profos, P., Pfeifer, T. (Hrsg.): Handbuch der industriellen Messtechnik. 6. Aufl., Oldenbourg Verlag, München / Wien 1994.
- [64] Pschyrembel, W. (Begr.), Zink, C. (Bearb.), Dornblüth, O. (Begr.): Klinisches Wörterbuch. 256. Aufl., de Gruyter, Berlin / New York 1990.
- [65] Py, D.: Verfahren und Vorrichtung zur Selbstverabreichung eines Augenbehandlungsmaterials. Offenlegungsschrift, DE 38 15 583 A 1, 17.11.1988.
- [66] Richter, H. J., Böhm, M. (Hrsg.): Pharmazeutisch-Medizinisches Lexikon, Bd. 1, 1. Aufl., Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1989.
- [67] Richter, W.: Elektrische Messtechnik: Grundlagen. 3. Aufl., Verlag Technik, Berlin 1994.
- [68] Rioboo, R., Marengo, M., Tropea, C.: Time evolution of liquid drop impact onto solid, dry surfaces. Experiments in Fluids 33 (2002), 112 – 124.

- [69] Rohen, J. W.: Morphologie und Embryologie des Sehorgans. In: François, J., Hollwich, F. (Hrsg.): Augenheilkunde in Klinik und Praxis. Bd. 1, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- [70] Roisman, I. V., Rioboo, R., Tropea, C.: Normal impact of a liquid drop on a dry surface: model for spreading and receding. Proc Royal Soc London A 458 (2002), 1411 – 1430.
- [71] Rote Liste[®] Service (Hrsg.): Rote Liste[®] 2005. Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2005.
- [72] Roth, H. W.: Zur Therapie des trockenen Auges am Arbeitsplatz mit Liposomen. Sonderdruck aus „Die BG“, Heft 12 (1996).
- [73] Sachsenweger, M. (Hrsg.): Augenheilkunde. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1994.
- [74] Schäffler, A., Schmidt, S.: Mensch, Körper, Krankheit. 2. Aufl., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1998.
- [75] Schöffling, U.: Das COMOD[®]-System. PTA heute 10 (12) (1996), 1230 – 1232.
- [76] Schröter, W., Lautenschläger, K.-H., Bibrack, H., Schnabel, A.: Chemie. 15. Aufl., Fachbuchverlag, Leipzig 1984.
- [77] Schwegler, J. S.: Der Mensch – Anatomie und Physiologie. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York 1998.
- [78] Sharp, J., Hanna, C.: Use of a spray to deliver drugs to the eye. J Ark Med Soc 73 (11) (1977), 462 – 463.
- [79] Siekmann, H.: Neue Erkenntnisse zum Lidschlussreflex, BG-Information zu neuen Laserklassen. [http://www.hvbg.de/d/bia/fac/strahl/laser_a.pdf] (29.04.2004).
- [80] Sobotta, J.: Atlas der Anatomie des Menschen. Bd. 1, 21. Aufl., Urban & Fischer Verlag, München / Jena 2000.
- [81] Steinwender, F., Christian, E.: Konstruieren im Maschinenwesen. Markt & Technik Buch- und Software-Verlag, Haar bei München 1997.
- [82] Stroppe, H.: Physik für Studenten der Natur- und Technikwissenschaften. 9. Aufl., Fachbuchverlag, Leipzig 1992.

- [83] Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P. (Hrsg.): Pharmazeutische Technologie. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York 1991.
- [84] Toellner, R.: Illustrierte Geschichte der Medizin. Bd. 3, Weltbild Verlag, Augsburg 2000.
- [85] Tropea, C., Roisman, I.: Drop impact onto a dry surface. [<http://www.sla.maschinenbau.tu-darmstadt.de/lehre/folie.pdf>] (27.03.2003).
- [86] Van Santvliet, L., Ludwig, A.: Influence of the dropper tip design on the size of eye-drops. *Pharm Ind* 63 (4) (2001), 402 – 409.
- [87] Verriest, G., Schiffer, H.-P.: Klinische Untersuchung. In: François, J., Hollwich, F. (Hrsg.): *Augenheilkunde in Klinik und Praxis*. Bd. 1, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- [88] Voigt, R.: Pharmazeutische Technologie. 9. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2000.
- [89] Wagner, M., Müller, F.: Vorrichtung zur Applikation von Medikamenten. Offenlegungsschrift, DE 102 02 775 A 1, 31.07.2003.
- [90] Weber, M.: Bedienungsanleitung Messverstärker M67-1F, M67-4F. Metra Mess- und Frequenztechnik, Radebeul, Deutschland.
- [91] Wiedemann, B., Kratz, B.: Konservierungsmittelfreie Nasalia. *Deutsche Apotheker Zeitung* 138 (7) (1998), 529 – 533.
- [92] Wurm, G.: Galenische Übungen. 15. Aufl., Govi-Verlag, Frankfurt am Main / Eschborn 1995.
- [93] Zetterström, C.: The effects of thymoxamine, phenylephrine and cyclopentolate on the accommodative process in man. *Acta Ophthalmol* 65 (6) (1987), 699 – 704.

Danksagung

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2001 bis September 2005 unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Reinhard Neubert, Leiter der Arbeitsgruppe Biopharmazie des Institutes für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Neubert für die wissenschaftliche Betreuung sowie die freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr.-Ing. Peter Biegel, Dekan des Fachbereiches Informatik/Elektrotechnik/Maschinenbau der Fachhochschule Lausitz, danke ich für sein großes Engagement für dieses interessante und abwechslungsreiche Projekt.

Herrn Hon.-Prof. Dr. Mathias Wagner, Leiter der Tagesklinik für Augenheilkunde Großräschen, möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die vielen wertvollen Hinweise und anregenden Gespräche danken.

Ich danke allen Mitarbeitern der Martin-Luther-Universität und der Fachhochschule Lausitz, die mich mit Rat und Tat unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Andreas Bürger für seine unendliche Geduld beim Tropfen.

Den Mitarbeitern des Studienganges Maschinenbau danke ich für das freundliche und angenehme Arbeitsklima.

Ganz herzlich danke ich meiner Familie!

Angaben zur Person und zum Bildungsgang

Persönliche Daten

Name: Franziska Müller, geb. Wagner
Geburtsdatum: 12. August 1968
Geburtsort: Cottbus
Familienstand: verheiratet
zwei Kinder
Anschrift: Spreestraße 12 a
03050 Cottbus

Schulbildung

09 / 1975 – 08 / 1985 Polytechnische Oberschule in Cottbus
09 / 1985 – 08 / 1987 Erweiterte Oberschule in Cottbus

Berufliche Ausbildung und Tätigkeit

09 / 1987 – 08 / 1988 Vorpraktikum in der Schiller-Apotheke in Cottbus
09 / 1988 – 09 / 1992 Studium der Pharmazie an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg, Fachbereich Pharmazie
10 / 1992 – 10 / 1993 Praktikum in der Apotheke Kolkwitz
10 / 1993 Approbation als Apothekerin
11 / 1993 – 01 / 2001 Angestellte Apothekerin in der Rosen-Apotheke in
Cottbus
seit 01 / 2001 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Fachhochschule
Lausitz in Senftenberg, Studiengang Maschinenbau,
Studienrichtung Rehabilitationstechnik / Studiengang
Medizinische Technik
seit SS 2001 Promotionsstudium an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg, Fachbereich Pharmazie

Cottbus, den

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich meine Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Cottbus, den

Erklärung

Ich habe bisher weder an einer in- oder ausländischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Cottbus, den