



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Multivariate Äquivalenztests zur Analyse von  
Partikelgrößenverteilungen bei Inhalativa**

Autor: Thomas Hoffelder  
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktorvater: Prof. Dr. S. Wellek

Bei der Herstellung von Inhalativa beeinflusst die Partikelgröße der vom Patienten inhalieren Wirkstoffwolke sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit des Medikaments. Wünschenswert wäre, dass die komplette Wirkstoffwolke vom Patienten inhaliert wird und dass die Rezeptoren der Lunge den Wirkstoff vollständig aufnehmen. „Zu große“ Wirkstoffteilchen jedoch lagern sich beim Einatmen im Mund- und Rachenraum ab, werden geschluckt und können unerwünschte Nebenwirkungen verursachen. „Zu kleine“ Teilchen dagegen gelangen zwar in die Lunge, werden jedoch wieder ausgeatmet, bevor sie in den Alveolen der Lunge ihre Wirkung entfalten können. Daher ist die Partikelgrößenverteilung ein wichtiges Qualitätsmerkmal eines Inhalativums.

Die medizinische Relevanz der Fragestellung ergibt sich aus der Tatsache, dass Inhalatoren bei der Therapie von Erkrankungen der Atemwege vielfältig eingesetzt werden. Die statistische Qualitätskontrolle der bei der serienmäßigen Herstellung von Inhalatoren ablaufenden Prozesse stellt daher eine wesentliche Komponente der Qualitätssicherung medizinischer Behandlungsverfahren dar. Ein Hauptziel der Qualitätskontrolle besteht darin, die Vergleichbarkeit der von verschiedenen Inhalatoren erzeugten Partikelgrößenverteilungen sicherzustellen.

Da es statistisch prinzipiell nicht möglich ist, die Hypothese der exakten Gleichheit zweier Verteilungen mittels eines Signifikanztests abzuschließen, benötigt man Äquivalenztests, die es erlauben, die Gleichheit bis auf irrelevante Abweichungen nachzuweisen. Da die in jedem Einzelversuch resultierende Partikelgrößenverteilung einem Vektor entspricht, dessen Dimension durch die Anzahl der unterschiedlichen Größenklassen gegeben ist, liegt eine spezielle multivariate Datenstruktur vor.

In der Arbeit wurden neue statistische Methoden hergeleitet, die als Äquivalenztests zur Analyse von Partikelgrößenverteilungen im industriellen Entwicklungs- und Optimierungsprozess von Inhalativa bzw. Inhalatoren angewendet werden können. Es wurden Äquivalenztests für zwei parametrische Modelle konstruiert, genauer für Dirichlet-verteilte und für Obenchain-verteilte Daten. Zusätzlich wurden zu den parametrischen Tests asymptotisch verteilungsfreie Varianten entwickelt.

Die hergeleiteten Testprozeduren halten das geforderte Signifikanzniveau nur asymptotisch ein. Daher wurden in umfangreichen Simulationsstudien sowohl die Abweichungen zwischen nominellen und tatsächlichen Fehlerrisiken als auch die Power der Tests bei realitätsnahen Stichprobenumfängen untersucht. Außerdem wurden Invarianzeigenschaften der Tests analysiert und die unterschiedlichen Abstandsmaße der Testvarianten interpretiert. Anhand dieser Ergebnisse wurde diskutiert, welche Tests für welche Anwendungsfälle am besten geeignet sind.