

Fraunhofer Institut
Toxikologie und
Aerosolforschung

Pharmaforschung und
Klinische Inhalation

Weitere Messungen zur Aerosolfreisetzung aus einem PROP.SET® Inhalator

Hinweis des Herstellers: Handelsname: SALIVENT® Aerosol Inhalator

Fraunhofer Institut für Toxikologie und Aerosolforschung
Nikolai-Fuchs-Str. 1
30625 Hannover

W. Holländer; P. Langer

Mai 2001

Einleitung

Für die Wirkung von Inhalatoren ist sowohl die Aerosolmassenkonzentration wie auch die Aerosolgrößenverteilung von Bedeutung. Letztere entscheidet darüber, wo das Aerosol abgeschieden wird. Während sehr große Partikel vorzugsweise im Nasen-Rachenraum deponiert werden, gelangen kleinere Teilchen in der Tracheo-Bronchial-Bereich, während die aller kleinsten bis in die Alveolen vordringen können.

Bereits im Januar 1997 hatten wir Untersuchungen zur Bestimmung der Tröpfchen-Massengrößenverteilungen und ihrer Konzentration durchgeführt [1]. Als verbesserungsfähig wurde damals die Menge der Aerosolemission identifiziert. In der Zwischenzeit wurden an dem Gerät Modifikationen am Saugrohr und dem Schwamm angebracht und der vorliegende Bericht charakterisiert das nunmehr aktuelle Gerät.

Versuchsbeschreibung

Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit der damaligen Studie wurde dieselbe Messtechnik verwendet. Es wurde daher wieder mittels eines Berner-Impaktors größen aufgelöst gesammelt, da die Größe der Aerosolpartikeln deren Lungenverfügbarkeit und Depositionsort bestimmt. Die Trenngrößen dieses Impaktors liegen bei 0.065, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 und 16 μm . Bei der Auswertung der Massengrößenverteilung wird der Massenmediandurchmesser d_{50} und die geometrische Standardabweichung σ_g bestimmt. Sie bestimmen den mittleren Durchmesser und die Breite die Verteilung.

Konstruktionsbedingt wird unmittelbar nach dem Einsetzen des Luftstroms am meisten Aerosol erzeugt, da dann der die Schwammhohlräume füllende Flüssigkeitsfilm durch den Luftstrom zerrissen wird. Nachdem dies geschehen ist, geht die Produktionsrate stark zurück. Unterbricht man aber den Luftstrom, wie es der Patient aus physiologischen Gründen tut, saugt sich der Schwamm wieder voll und der Ausgangszustand wird wiederhergestellt. Die Inhalation durch den Patienten wurde hier durch einen simulierten Atemtakt nachgeahmt (und die Exhalation durch ein Pausieren des Volumenstroms).

Ein großer Vorteil des Gerätes besteht darin, dass es auch ohne Energiequelle betrieben werden kann. Zum Vergleich wurden daher Messungen nicht nur bei erhöhter Temperatur (45°C), sondern auch bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Versuchsvorbereitung erfolgt so: Nach Reinigung des Inhalators wurde der Schwamm mit normalem Wasser befeuchtet und ausgedrückt. Anschließend wurden 3g Salz in 20 ml Wasser weitestgehend gelöst, der Schwamm dann mit der übersättigten Lösung beträufelt und auf das Ansaugrohr gesteckt. Schließlich wurde das Gerät verschraubt.

Der Volumenstrom durch (beheizten oder unbeheizten) Inhalator und Impaktor betrug in allen Fällen 28,75 Liter pro Minute, und es wurde entweder kontinuierlich oder aber über einen Taktgeber mit einem vorgegebenen Takt-Pausenverhältnis angesaugt. In allen Fällen wurde das Aerosol dem Impaktor über ein beheiztes Graphitrohr zugeführt, das die verbliebenen Tropfen zuverlässig verdampfte und so eine objektive Bestimmung der Salzkerngröße zuließ.

Resultate

Versuch 1 wurde bei kontinuierlichem Betrieb mit einem unbeheizten Inhalator durchgeführt; als insgesamt von 1 m³ ausgetragene Salzmenge ergab sich hier 91 µg. Die Wiederholungen in den Versuchen 2 und 2a mit Gesamtvolumina von jeweils 3.45 m³ erbrachte ausgetragene Salzmenen von 87 µg und 103 µg: offensichtlich trocknet der Inhalator bei kontinuierlichem Betrieb recht schnell aus und produziert keine Partikel mehr.

Die nächste Versuchsreihe sollte (ebenfalls bei kontinuierlichem Betrieb) Aufschluss über das Verhältnis von einatembarem zu lungengängigem Aerosol geben. Zu diesem Zweck wurde auch die Impaktorvorstufe ausgewertet, auf der auch Partikel >16 µm gesammelt wurden. Während ohne diese in den Versuchen 3 und 4 jeweils 303 µg und 402 µg gesammelt wurden, waren es mit den Vorstufen in den Versuchen 3a und 4a jeweils 11950 µg und 5.200 µg. Unter Berücksichtigung der Fehlerfortpflanzung bei Quotienten von Zufallsgrößen ergibt sich somit

$$\frac{d < 16}{d > 16} = 0.041 \pm 0.024.$$

Die Versuche 5 bis 8 wurden mit dem Inhalator bei Raumtemperatur (25°C) und getaktetem Volumenstrom durchgeführt (Tab. 1)

Versuch	Takt/Pause (s)	Gesamtmasse (µg)	Takte	µg/Takt
5	12/33	48	80	0.60
6	12/33	129	147	0.88
7	5/35	204	180	1.13
8	25/35	68	90	0.76

Tab.1: Getaktete Versuche bei Raumtemperatur

Die Streuung ist ziemlich groß und eine klare Abhängigkeit von der Taktzeit nicht auszumachen. Mittelwert und Standardabweichung liegen bei den Raumtemperaturmessungen bei 0.84 µg/Takt bzw. bei 0.22 µg/Takt.

Demgegenüber ergaben sich bei einer Inhaltortemperatur von 45°C folgende Werte (Tab.2.):

Versuch	Takt/Pause (s)	Gesamtmasse (μg)	Takte	$\mu\text{g}/\text{Takt}$
9	12/33	103	133	0.77
10	12/33	78	113	0.69
11	12/33	148	187	0.79
12	6/33	65	323	0.20
13	6/33	65	185	0.35

Tab.2: Getaktete Versuche bei beheiztem Inhalator

Mittelwert und Standardabweichung liegen hier bei $0.56\mu\text{g}/\text{Takt}$ bzw. bei $0.27\mu\text{g}/\text{Takt}$ und es liegt ein signifikanter Unterschied zu den Raumtemperaturwerten vor.

Mittelt man die Massenemission aller Werte der getakteten Experimente, ergibt sich für den lungengängigen Feinanteil ein Mittelwert von $0.69\mu\text{g}/\text{Takt}$ bei einer Standardabweichung von $0.28\mu\text{g}/\text{Takt}$. Bezieht man diese Massenemission auf ein Atemzugvolumen von 1 Liter [2], ergibt sich eine therapierelevante lungengängige Konzentration von $690\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Zusammenfassung

Das Gerät PROP.SET® erzeugt lungengängiges feines Aerosol mit einem Massenmedian zwischen 1 und $2\mu\text{m}$. Bei intermittierendem Betrieb, wie ja auch die Inhalation erfolgt, ist die Dispergierung effektiver und es ergab sich eine mittlere therapierelevante lungengängige Salzkonzentration von $690\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Literatur

- [1] Holländer, W. & P. Langer; Aerosolfreisetzung aus einem PROP.SET® Inhalator; Januar 1997
- [2] Lotz, P.; E. Siegel & D. Spilker; Grundbegriffe der Beatmung; GIT Verlag, Darmstadt, 1984