

Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler für Erwachsene in Simulationsmodellen und Verneblung von Salbutamol*

Drug Output and Aerosol Characteristics of Different Jet Nebulisers for Adults While Simulating the Nebulisation of Salbutamol

Autoren

H. Walz-Jung¹, I. Krämer¹, W. Kamin²

Institute

- 1 Apotheke der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz
- 2 Klinik für Kinder und Jugendmedizin am EVK Hamm, Hamm

eingereicht 14.8.2018

akzeptiert nach Revision 23.9.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0749-5520>

Online-Publikation: 19.11.2018 | Pneumologie 2018; 72: 820–831

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. Hannah Walz-Jung, Apotheke der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
hannah.walz-jung@unimedizin-mainz.de

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Der Erfolg einer Inhalationstherapie wird durch Menge und Qualität des inhalierten Aerosols bestimmt. Die Auswahl eines Verneblers bedarf der Kenntnis der entsprechenden Aerosolcharakteristika.

Methoden Die Aerosolperformance von 9 marktüblichen Druckluftverneblern wurde in vitro in 2 Simulationsmodellen geprüft. Salbutamol (Sultanol forte® Fertiginhalat 2,5 mg/2,5 ml; GSK) wurde über 4 Minuten vernebelt. Die Outputparameter wurden mit dem Atemzugsimulator PARI Compas II (Erwachsenenmanöver nach Ph.Eur.9.0; n=5/6 Verneblungen) und die aerodynamische Partikelgrößenverteilung mit dem Next Generation Impaktor (Ph.Eur.9.0, Copley Scientific; n=3 Verneblungen) per HPLC bestimmt.

Ergebnisse Die Vernebler generierten deutlich unterschiedliche Abgaberraten und Aerosolspektren. Die Drug

Delivery Rate (DDR) variierte zwischen 196 µg/min (PARI LC Sprint (blau)) und 67 µg/min (MIDINEB). Die aus DDR und Feinpartikelanteil ≤5 µm berechnete intrapulmonal deponierte Aerosolmenge (Respirable Drug Delivery Rate, RDDR) variierte um den Faktor 3,5.

Schlussfolgerungen Die Ergebnisse der In-vitro-Untersuchungen können unterstützend zur Auswahl eines geeigneten Druckluftverneblers genutzt werden. Für eine effektive Therapie und gute Compliance sollte ein Vernebler mit einer hohen RDDR gewählt werden.

ABSTRACT

Aim Successful inhalation therapy with nebulisers depends on the amount and quality of the aerosol. Choosing a nebuliser requires knowledge of relevant aerosol characteristics.

Methods We analysed the aerosol performance of 9 commercially available jet nebulisers in 2 in vitro simulation models by assessing the aerosol delivery of albuterol (Sultanol forte® Inhalation Solution 2.5 mg/2.5 ml; GSK) over 4 minutes. The output parameters were analysed with PARI Compas II breath simulator mimicking an adult breathing pattern (Ph.Eur.9.0; n=5/6 nebulisation), and the aerodynamic particle size distribution was determined by the Next Generation Impactor (Ph.Eur.9.0, Copley Scientific; n=3 nebulisation).

Results The aerosol performance of the devices differed considerably. The DDR varied from 196 µg/min (PARI LC Sprint (blue)) to 67 µg/min (MIDINEB). The Respirable Drug Delivery Rate (RDDR), calculated from the DDR and the Fine Particle Fraction ≤5 µm, varied by a factor of 3.5 between the nebulisers tested.

Conclusion The results of the in vitro simulation studies can be utilised to select an appropriate nebuliser for the individual patient. In order to enhance therapeutic efficacy and patient compliance, a nebuliser with a high RDDR should be selected.

* Hinweis: Zum Zeitpunkt der Manuskriptveröffentlichung sind die getesteten Verneblermodelle von MPV Medical und Philips Respironics nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar.

Einleitung/Zielsetzung

Hintergrund

Die inhalative Arzneimitteltherapie mit Verneblern stellt bei schweren Atemwegserkrankungen mit Exazerbationen wie COPD und schwerem Asthma gemäß der nationalen und internationalen Leitlinien für COPD und Asthma [1–4] eine relevante Therapieoption dar. Ausschlaggebend für den klinischen Erfolg der Inhalationstherapie bei Atemwegserkrankungen ist eine ausreichende Wirkstoffkonzentration in den peripheren Atemwegen [5]. Die pulmonale Deposition wird dabei wesentlich durch die Aerosolqualität sowie durch die Compliance des jeweiligen Patienten beeinflusst [6]. Diese sind abhängig von der Arzneimittelformulierung und dem Inhalationsgerät [7–10].

Derzeit werden zur Feuchtinhalation aufgrund des günstigen Preises und der breiten Einsatzmöglichkeit v. a. Druckluftvernebler eingesetzt. Für erwachsene Patienten steht hierbei eine Vielzahl von Geräten von verschiedenen Anbietern zur Auswahl. Dazu werden von einzelnen Anbietern noch Systemvarianten angeboten, bei denen durch die Variation von Bauteilen bzw. durch die Kombination von unterschiedlichen Verneblern und Kompressoren eine Optimierung für verschiedene Alltags-/Therapiesituationen des Patienten resultieren soll (► **Abb. 1**).

Zur Charakterisierung der Verneblergeräte stellen die Anbieter in-vitro-Daten für Standardaerosole (0,9% NaCl-Lösung oder 1% NaF-Lösung nach DINEN 13544–1 [11]) bereit. Die Angaben in den Gebrauchsinformationen beschränken sich meist auf das Füllvolumen sowie auf Kennzahlen für die Partikelgrößenverteilung und Angaben zum Aerosoloutput. Der direkte Vergleich der Geräte wird dadurch erschwert, dass die Testungen unter unterschiedlichen Versuchsbedingungen erfolgen bzw. Angaben dazu fehlen [12]. Auch liegen keine direkten Vergleiche der Geräte vor. Zur sicheren Auswahl eines geeigneten Gerätes für die jeweilige Therapie stehen dem behandelnden Arzt daher in der Praxis meist keine ausreichenden Informationen zur Verfügung.

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der Untersuchungen war es, die Aerosolperformance von 9 marktüblichen Druckluftverneblern (► **Abb. 1**) in 2 Simulationsversuchen in vitro zu charakterisieren und zu vergleichen. Dazu wurden (A) mit einem Atemzugsimulator das Atemverhalten von Erwachsenen simuliert und unter standardisierten Bedingungen Kennzahlen zur Verneblung von Salbutamol (Sultanol forte® Fertiginhalat 2,5 mg/2,5 ml) über 4 Minuten erhoben sowie (B) die aerodynamischen Partikelgrößenverteilungen der erzeugten Aerosole mittels Next Generation Impaktor (NGI) analysiert.

Die einzelnen Fragestellungen lauten wie folgt (Abkürzungen s. ► **Tab. 1**):

- Wie hoch und wie gleichmäßig ist die Outputleistung der Vernebler über eine bestimmte Zeit?
= Aerosol-Outputraten TOR und DDR im Messzeitraum 0–2 sowie 2–4 Minuten.
- Unterscheidet sich die Charakterisierung des Partikelgrößenspektrums der Vernebler?
= MMAD, GSD, $FPF_{\leq 5\mu m}$.
- Wie viel des freigesetzten Aerosols steht dem Patienten zur Inhalation zur Verfügung und wie hoch ist die potenziell intrapulmonal verfügbare Arzneistoffmenge pro Minute?
= DDR über 4 Minuten und die aus DDR und $FPF_{\leq 5\mu m}$ berechnete RDDR.
- Welchen Einfluss auf die Outputleistung der Vernebler hat das Atemzugprofil bei den Versuchen mit dem Atemzugsimulator im Vergleich zum konstanten Fluss bei den Partikelgrößenmessungen mittels NGI?
= TOR, DDR im Messzeitraum 0–4 Minuten.
- Unterscheiden sich die verschiedenen Verneblermodelle bez. der Wirkstoffbilanzierung?
= Restmenge Wirkstofflösung im Verneblergefäß, Wirkstoffmenge auf dem Expirationsfilter bzw. im Y-Stück, Recovery.

Materialien und Methoden

Ausgewählte Druckluftvernebler

Druckluftvernebler bestehen aus einem Kompressor, der über einen Druckluftschlauch an den Vernebler mit Mundstück angeschlossen wird.

Es wurden 9 zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung in Deutschland kommerziell erhältliche Druckluftvernebler von 5 verschiedenen Anbietern getestet (► **Abb. 1**).

Spezifikation der Vernebler gemäß Anbieter:

- Variation der Abscheidekammer
Bei Verneblern der Sprint-Familie (PARI) soll eine Variation des generierten Partikelgrößenspektrums durch Variation der eingesetzten Düsenaufsätze erreicht werden. Eine verlängerte Abscheidekammer führt zu einer feineren Partikelgrößenverteilung durch verstärkte Abscheidung größerer Aerosolpartikel (erhöhtes Recycling des Aerosols).
- Variation der Kompressoren
Die Systeme der Firmen Omron und Philips Respironics bestehen jeweils aus einem Vernebler mit 2 verschiedenen Kompressoren; einer davon eignet sich gut zum Transport. Omron bietet mit dem CompAir NE-C801 einen sehr kleinen, leichten Kompressor an. Philips Respironics entwickelte mit dem Porta-Neb ein in sich geschlossenes Transportsystem mit fester Schutzhülle, bei dem der sichere Transport im Vordergrund steht.
- Variation der Zielgruppe
Die Firma MPV differenziert ihre Geräte in der Gebrauchsinformation bez. der Patientenzielgruppe. Sie positioniert den MicroDrop Family als Standardgerät für die ganze Familie und den MicroDrop Pro als Inhalationsgerät für Jugendliche und Erwachsene. PhilMed health care/3A Health Care deklariert dagegen den MIDINEB Nebby als Universalgerät zur Inhalationstherapie mit allen gängigen Medikamentenlösungen.

► Abb. 1 Für die Untersuchung ausgewählte Druckvernebler.

Geräte-Kurzbezeichnung	LC Sprint® (blau) [Vertrieb Pari]	LC Sprint® (rot) [Vertrieb Pari]	Family® [Vertrieb Philips Respironics/MPV]	MicroDrop® Pro [Vertrieb Truma/MPV]	CompAir NE-C28P [Vertrieb Omron]	CompAir NE-C801 [Vertrieb Omron]	Inspiration Elite [Vertrieb Philips Respironics]	Porta-Neb [Vertrieb Philips Respironics]	MIDINEB [Vertrieb PHILMED/3A Health Care]
Verneblertyp	PARI LC Sprint® mit blauem Düsenaufsatz	PARI LC Sprint® Star mit rotem Düsenaufsatz	Medeljet	MedelPro	Omron V.V.T. 01	Omron V.V.T. 01	SideStream reusable Vernebler	SideStream reusable Vernebler	Ampolla Nebjet
Kompressortyp	PARI BOY® SX	PARI BOY® SX	MPV MicroDrop® Family	MicroDrop® Pro	Omron CompAir™ NE-C28P	Omron CompAir™ NE-C801: Kompressor leicht und transportabel	Inspiration Elite	Porta-Neb: Transportsystem komplett verschleißbar	MIDINEB
Abbildung getestetes System									
Anmerkungen zum Geräteaufbau	Ventile (Verneblergefäß/ Mundstück); kurze Abscheidungskammer	Ventile (Verneblergefäß/ Mundstück); lange Abscheidungskammer	Ventile (Verneblergefäß) teilw. Steckverbindungen im Verneblergefäß	Ventile (Verneblergefäß/ Mundstück)	Luftöffnungen (Mundstück/lose Steckverbindung im Verneblergefäß)	Luftöffnungen (Mundstück/lose Steckverbindung im Verneblergefäß)	Luftöffnungen (Mundstück/lose Steckverbindung im Verneblergefäß)	Luftöffnungen (Mundstück/lose Steckverbindung im Verneblergefäß)	Luftöffnungen (Verneblergefäß)
Vorgesehene Patientengruppe	Erwachsene und Kinder ab ca. 4 Jahre zentrale Lungenbereiche	Erwachsene und Kinder bis ca. 4 Jahre zur speziellen Behandlung der tiefen Atemwege	Erwachsene und Kinder	Erwachsene und Jugendliche	Erwachsene und Kinder	Erwachsene und Kinder	Erwachsene und Kinder	Erwachsene und Kinder	Erwachsene und Kinder
Seriennummern der getesteten Geräte	2W12A05180	2W12A05178	340417	10M-0267	20120202862UF	20120200950UF, 20120201387UF	11M-0320	110426	12/18923, 12/18825

► **Tab. 1** Untersuchungsparameter und Bestimmungsmethoden der Versuche mit dem Atemzugsimulator und erwachsenentypischem Atemzugsmanöver sowie der Versuche zur Aerosolqualität mit dem Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) bei der Verneblung von Sultanol forte (Salbutamol).

Parameter	Definition	Bestimmungsmethode
Einwaage Inhalationslösung [mg]	Menge an Inhalationslösung Sultanol forte im Verneblergefäß nach Überführung einer Ampulle	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts-differenz des leeren/befüllten Verneblergefäßes vor dem Start der Verneblung
TOR Total Output Rate [mg/min]	Verneblungsrate, d. h. der gesamte Massenausstoß an Inhalationslösung Sultanol forte, der pro Minute aus dem Vernebler freigesetzt wird: Auswertung über den Verneblungszeitraum 0–2 Minuten ($TOR_{0-2\text{ Minuten}}$) und 2–4 Minuten ($TOR_{2-4\text{ Minuten}}$) bzw. zusammengefasst als Durchschnittswert ($TOR_{0-4\text{ Minuten}}$)	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts-differenz des befüllten Verneblergefäßes am Anfang/Ende der Verneblungszeit (4 Minuten)
Berechnete Menge Salbutamol in TOR [µg/min]	Aus TOR berechnete Menge Salbutamol in der vernebelten Inhalationslösung im Verneblungszeitraum 0–4 Minuten	Berechnung auf Basis der deklarierten Konzentration von 1000 µg Salbutamol/ml Inhalationslösung und der Dichte der Inhalationslösung (1,00439 g/ml)
DDD Drug Delivered Dose [µg]	Gemessene Arzneistoffmenge auf dem Inspirationsfilter für den Verneblungszeitraum 0–2 Minuten ($DDD_{0-2\text{ Minuten}}$), 2–4 Minuten ($DDD_{2-4\text{ Minuten}}$) bzw. als Durchschnittswert 0–4 Minuten ($DDD_{0-4\text{ Minuten}}$); entspricht der dem Patienten zur Verfügung stehenden Dosis.	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
DDR Drug Delivery Rate [µg/min]	Die pro Minute auf dem Inspirationsfilter abgeschiedene Arzneistoffmenge bei den Versuchen mit Atemzugsimulator. Auswertung bez. Gleichmäßigkeit der Abscheidung im Zeitraum 0–2 Minuten ($DDR_{0-2\text{ Minuten}}$) und 2–4 Minuten ($DDR_{2-4\text{ Minuten}}$) bzw. als Durchschnittswert 0–4 Minuten ($DDR_{0-4\text{ Minuten}}$)	Berechnung aus DDD und Zeitintervall
Prozentuale Abscheiderate von Salbutamol [%]	Prozentuale Abscheiderate von Salbutamol aus der DDR bezogen auf die berechnete Wirkstofffreisetzungsrate aus der TOR über den Verneblungszeitraum	Berechnung aus der $DDR_{0-4\text{ Minuten}}$ und der aus der $TOR_{0-4\text{ Minuten}}$ berechneten Salbutamolfreisetzung
DED Drug Expiratory Dose [µg]	Gemessene Arzneistoffmenge auf dem Expirationsfilter nach 4 Minuten Verneblung	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
DER Drug Expiratory Rate [µg/min]	Die pro Minute auf dem Expirationsfilter abgeschiedene Arzneistoffmenge ($DER_{0-4\text{ Minuten}}$)	Berechnung aus DED und Zeitintervall
Restmenge Inhalationslösung im Verneblergefäß [%]	Restmenge an Inhalationslösung Sultanol forte im Verneblergefäß nach 4 Minuten Verneblung als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge	Gravimetrische Bestimmung der Gewichts-differenz des befüllten Verneblergefäßes am Anfang/Ende der Verneblung
Restmenge Salbutamol im Verneblergefäß [%]	Restmenge Salbutamol im Verneblergefäß nach 4 Minuten Verneblung als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
Menge Salbutamol im Verbindungsstück [µg]	Menge Salbutamol im Y-Verbindungsstück nach 4 Minuten Verneblung	Quantitative Bestimmung von Salbutamol mittels HPLC
Recovery Salbutamol [%]	Insgesamt wiedergefundene Menge Salbutamol als prozentualer Anteil der beim jeweiligen Versuch eingefüllten Menge Untersuchungen mit Atemzugsimulator: Verneblungsgefäß, Inspirationsfilter, Expirationsfilter, Y-Stück Untersuchungen mit NGI: Impaktor mit Induction Port, Verneblergefäß	Berechnung aus den jeweils gemessenen Mengen an Salbutamol

Quantitative Bestimmung von Salbutamol

Sultanol forte Fertiginhalat 2,5 mg/2,5 ml (GlaxoSmithKline, München, Germany, Ch.B.: 2E003) enthält 3,0 mg Salbutamol-sulfat (entsprechend 2,5 mg Salbutamol) pro 2,5 ml Fertiginhalat und wurde unter standardisierten Bedingungen über jeweils 4 Minuten vernebelt. Die quantitative Bestimmung der Modellsubstanz Salbutamol wurde mittels HPLC (Waters Alliance 2695 Separation Module) und UV/VIS-Detektion (Waters Photodiode

Array Detector 996, Wellenlänge 225 nm) folgendermaßen durchgeführt: Säule Phenomenex Synergi Polar-RP 80A, 4 µm 75*3,0 mm; Säulenofen Waters 2695 Säulenofenmodul; Säulentemperatur 40 ± 2 °C; Fließmittel 95 % Natriumdihydrogenphosphat (20 mM, pH 3,0) und 5 % Acetonitril; interner Standard Betamethansulfat; Proben temperatur 20 °C; Flussrate 1,0 ml/min; Injektionsvolumen 30 µl; Analysenzeit 5 min; Retentionszeit ca. 1,2 min; Analysensoftware Waters Empower Pro 3.

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Parameter	Definition	Bestimmungsmethode
Parameter der Partikelgrößenverteilung (NGI)		
MMAD Mass Median Aerodynamic Diameter [μm]	Massenbezogener aerodynamischer Median der Partikel-/Tropfengrößenverteilung: 50 % der Teilchen haben einen kleineren oder gleich großen Durchmesser wie der MMAD	Quantitative HPLC-Bestimmung von Salbutamol für die einzelnen Impaktorstufen; Auswertung der Partikelgrößenverteilung mittels Copley Inhaler Testing Data Analysis Software (CITDAS)
GSD Geometric Standard Deviation [μm]	Streuungsmaß für die Partikelgrößenverteilung (geometrische Standardabweichung des MMAD)	
FPF Fine Particle Fraction [%]	Feinpartikel-Fraktion = prozentualer Anteil der Teilchen unterhalb einer bestimmten Grenze der Teilchengrößenverteilung ($\leq 5 \mu\text{m}$) bezogen auf die Gesamtmenge Aerosol im Impaktor (Induction Port, Abscheideplatten, MOC-Filter)	
RDDR Respirable Drug Delivery Rate [$\mu\text{g}/\text{min}$]	Aerosolmenge pro Zeiteinheit, die dem Patienten voraussichtlich in den tieferen Lungenabschnitten zur Verfügung steht. Nach Ph.Eur. und der DIN EN 13544-1 sind Partikel $\leq 5 \mu\text{m}$ besonders lungengängig (RDDR $_{\leq 5\mu\text{m}}$)	Rechnerische Kombination des Parameters DDR aus den Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator mit dem Parameter FPF aus den Impaktor-Untersuchungen: RDDR = DDR \times FPF

Untersuchung der Aerosoloutputleistung von ausgewählten Druckluftverneblern mit dem Atemzugsimulator

Mit dem Atemzugsimulator Compas II der Firma PARI als computergesteuerte Sinuspumpe wurde das Atemmanöver eines Erwachsenen nach Ph.Eur. simuliert (500 ml Atemvolumen, 15 Atemzüge pro Minute, Verhältnis Ein-/Ausatemungszeit 50:50) [13]. An die Pumpe wird ein Filtersystem mit Inspirations- und Expirationsfilter angeschlossen, das mit elektrostatischen Filtern (PARI GmbH, München, Germany) beschickt wird [10, 14]. Mittels des Inspirationsfilters wird die beim Einatmen abgegebene Inhalationslösung und mittels des Expirationsfilters die beim Ausatmen abgegebene Inhalationslösung erfasst. Die am Inspirationsfilter abgeschiedene Arzneistoffmenge entspricht der dem Patienten zur Verfügung stehenden Dosis. Hierbei handelt es sich um eine Variation der Methode zur Bestimmung der Freisetzungsrates nach Ph.Eur. 2.9.44 (Zubereitungen zur Verneblung: Charakterisierung), bei der auf einem Filter die Gesamtmenge der Inhalationslösung bestimmt wird, die der Vernebler freisetzt [13].

► Tab. 1 zeigt die Untersuchungsparameter und die Bestimmungsmethoden.

Der Vernebler wurde für jeden Versuch mit dem gesamten Inhalt einer Ampulle Sultanol forte (1000 μg Salbutamol/ml Inhalationslösung) befüllt. Bei jeder Befüllung wurde die eingefüllte Menge Inhalationslösung gewogen und das Volumen bzw. die Ausgangsmenge Salbutamol berechnet. Im Mittel wurden bei den Atemzugsimulationsversuchen 2,581 g Inhalationslösung entsprechend 2,570 ml Lösung bzw. 2570 μg Salbutamol eingefüllt (Dichte der Arzneistofflösung = 1,00439 g/ml). Der Druckluftvernebler wurde gestartet und mittels Atemzugsimulator die Atmung über 30 Atemzüge (= 2 min) simuliert. Danach wurden Kompressor und Atemzugsimulator ausgeschaltet und der Inspirationsfilter gewechselt. Mit einem neuen Inspirationsfilter wurde die Verneblung über weitere 30 Atemzüge fortgesetzt (= Gesamtverneblungszeit 4 min).

Zur Probenaufbereitung wurden die Filter mit 25 ml 0,9 % NaCl-Lösung in ein Braunglas überführt, das Verbindungsstück und das Verneblergefäß mit 25 bzw. 50 ml 0,9 % NaCl-Lösung gespült und für je 20 min bei 250 Upm auf einem Rüttler bewegt. Die abgeschiedene Menge Salbutamol wurde bei den Inspirationsfiltern nach 2 und 4 min, beim Expirationsfilter, dem Y-Verbindungsstück und den Proben aus dem Verneblergefäß nach 4 Minuten Verneblungszeit mittels HPLC bestimmt.

Nach 2 und 4 Minuten wurde das Restgewicht der Inhalationslösung im Verneblergefäß gewogen und die Verneblungsrate (TOR) berechnet.

Untersuchung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung mittels Kaskadenimpaktion für ausgewählte Druckluftvernebler

Der Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) (Gerät E, Ph.Eur. 2.9.18) dient zur Bestimmung der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung von Aerosolen [15]. Dazu wird das Aerosol mit einer konstanten Durchflussrate durch eine Kaskade unterschiedlicher Lochplatten geleitet. Die Partikel impaktieren je nach Größe im Induction Port (Einlassrohr), auf den jeweiligen Abscheideplatten oder auf dem MOC-Filter (Micro Orifice Collector = Feinstpartikelfilter) im Impaktor. Gemäß Ph.Eur. wird eine Durchflussrate von 15 Liter pro Minute angewandt und es gelten die im Arzneibuch angegebenen Trenngrenzen.

Die gemessenen Parameter sind in ► Tab. 1 dargestellt.

Der Next Generation Pharmaceutical Impaktor (S/N NGI-0284, Copley Scientific, United Kingdom) wurde in eine Klimabox (Künzel & Sohn, Wörthsee-Steinebach, Germany) gestellt, auf $18 \pm 2^\circ\text{C}$ temperiert, an eine Vakuumpumpe angeschlossen und mit dem Vernebler verbunden [15, 16]. Um eine mögliche Beeinflussung der Partikelgröße durch Umgebungseinflüsse zu standardisieren, wurde unter kontrollierten Klimabedingungen gearbeitet ($23 \pm 2^\circ\text{C}$ Raumtemperatur, $50 \pm 5\%$ relative Luftfeuchte).

► **Tab. 2** Aerosolcharakterisierung bei Simulation des Atemmanövers eines Erwachsenen nach Ph. Eur. mit dem Atemzugsimulator PARI Compas II über 4 Minuten Verneblung von Sultanol forte (Salbutamol) als Modellschubstanz.

Druckluftvernebler	PARI LC Sprint® (blau)	PARI LC Sprint® Star (rot)	MPV Family®	MPV Micro-Drop®	Omnion CompAir NE-C28P	Omnion compAir NE-C801	Philips Respironics Inspiration Elite	Philips Respironics Porta-Neb	3A Health care MIDINEB
Versuche Atemzugsimulation (mit je 2 Geräten pro Verneblermodell)	MW ± RSD [%] (n=6)	MW ± RSD [%] (n=5)	MW ± RSD [%] (n=5)	MW ± RSD [%] (n=5)	MW ± RSD [%] (n=6)	MW ± RSD [%] (n=5)	MW ± RSD [%] (n=6)	MW ± RSD [%] (n=5)	MW ± RSD [%] (n=6)
Durchschnittliche TOR _{0-4 Minuten} [mg/min]	360,1 ± 6,3	314,9 ± 4,5	237,2 ± 3,5	270,2 ± 10,1	271,3 ± 4,5	204,8 ± 9,1	207,6 ± 19,0	280,2 ± 3,7	238,5 ± 16,6
Veränderung der TOR nach 2 Minuten Verneblung [%]	-10	-8	-2	-1	0	-11	-11	-9	-11
Durchschnittliche DDR _{0-4 Minuten} [µg/min]	196,4 ± 6,5	166,5 ± 2,3	114,9 ± 4,1	115,2 ± 7,7	123,0 ± 2,3	83,0 ± 6,9	80,4 ± 19,2	111,2 ± 22,3	66,8 ± 17,2
Veränderung der DDR nach 2 Minuten Verneblung [%]	0	+1	-2	+3	+3	-11	0	0	-6
Prozentuale Abscheiderate von Salbutamol [%]	55	53	49	43	46	41	39	40	28
DDD _{0-4 Minuten} [µg]	785,6 ± 6,5	665,8 ± 2,3	459,8 ± 4,1	460,7 ± 7,7	491,9 ± 2,3	332,1 ± 6,9	321,6 ± 19,2	444,9 ± 22,3	267,1 ± 17,2
DED _{0-4 Minuten} [µg]	372,8 ± 4,7	345,1 ± 3,8	33,6 ± 27,5	231,2 ± 7,9	49,1 ± 27,9	22,9 ± 43,4	49,6 ± 29,2	127,5 ± 38,5	30,1 ± 141,6
DER _{0-4 Minuten} [µg/min]	93,2 ± 4,7	86,3 ± 3,8	8,4 ± 27,5	57,8 ± 7,9	12,3 ± 27,9	5,7 ± 43,4	12,4 ± 29,2	31,9 ± 38,5	7,5 ± 141,6
Einwaage Inhalationslösung in Verneblergefäß [mg]	2587,0 ± 1,2	2592,4 ± 2,1	2606,4 ± 1,7	2580,2 ± 0,7	2561,7 ± 1,3	2591,8 ± 2,2	2603,0 ± 1,3	2551,8 ± 1,1	2558,2 ± 1,2
Gravimetrisch bestimmter Restanteil Inhalationslösung im Verneblergefäß nach 4 Minuten [%]	44	51	64	58	58	68	68	56	63
Mittels HPLC bestimmter Restanteil Salbutamol im Vernebler [%]	53	57	73	69	66	77	78	67	71
Mittels HPLC bestimmte Menge Salbutamol im Verbindungsstück [µg]	23,2 ± 4,0	12,4 ± 4,3	14,7 ± 20,9	48,9 ± 9,8	17,6 ± 21,3	13,6 ± 25,9	18,0 ± 14,6	28,2 ± 29,3	6,7 ± 115,9
Recovery Salbutamol _{Klemzug} [%]	98 ± 1,7	98 ± 1,4	93 ± 2,8	98 ± 2,3	88 ± 3,9	91 ± 2,3	93 ± 2,8	90 ± 4,1	83 ± 5,0

Der Vernebler wurde für jeden Versuch mit dem gesamten Inhalt einer Ampulle Sultanol forte (1000 µg Salbutamol/ml Inhalationslösung) befüllt. Im Mittel wurden bei diesen Versuchen 2,569 g Inhalationslösung entsprechend 2,558 ml Lösung bzw. 2558 µg Salbutamol eingefüllt (Dichte der Arzneistofflösung = 1,00439 g/ml).

Nach 4 Minuten Verneblungszeit wurde die Menge an Salbutamol im Induction Port, auf den Abscheideplatten der Stufen 1–7 und dem MOC-Filter sowie im Verneblergefäß mittels HPLC bestimmt. Die Probenstellen wurden mit 0,9 % NaCl-Lösung gespült, die mit dem internen Standard Betamethansulfat versetzt war (Stufe 1, 2, 6, 7, MOC Filter: 10 ml; Stufe 3–5: 20 ml; Vernebler: 80 ml), und die Proben auf einem Rüttler 30 Minuten bei 100 Upm gemischt.

Zusätzlich wurde gravimetrisch das Gewicht der Inhalationslösung im Verneblergefäß (zu Versuchsbeginn/nach 2 und 4 min) für die Berechnung der Verneblungsrate (TOR) bestimmt.

Ergebnisse

Outputleistung der ausgewählten Vernebler bei den Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator

Die TOR_{0–4 Minuten} variierte um den Faktor 1,8 (► Tab. 2), was einer berechneten Freisetzung von maximal 359 µg/min Salbutamol beim LC Sprint (blau) bzw. minimal 204 µg/min beim CompAir NE-C801 entspricht. Beim Vergleich der beiden PARI-Geräte untereinander zeigte sich durch die Verwendung der längeren Abscheidekammer (Düsenaufsatz rot) eine Reduktion der TOR um durchschnittlich 45 mg/min (verstärkte Abscheidung größerer Aerosolpartikel/erhöhtes Recycling des Aerosols). Bei den Omron-Geräten zeigte der größere Kompressor (CompAir NE-C28P) eine höhere Verneblungsrate (271 mg/min vs. 205 mg/min), wohingegen bei Philips der transportoptimierte Porta-Neb gegenüber dem Inspiration Elite besser abschnitt (280 mg/min vs. 208 mg/min).

Die quantitative Wirkstoffbestimmung am Inspirationsfilter ergab in allen Fällen eine geringere Menge an Salbutamol im Vergleich zur jeweiligen Outputrate – nur diese Menge steht dem Patienten bei der Inhalation zur Verfügung. Bei allen Geräten zeigten sich sowohl für die Verneblungsrate TOR als auch für die Abscheiderate am Inspirationsfilter DDR nur geringfügige Unterschiede zwischen den Werten 0–2 Minuten und 2–4 Minuten (► Tab. 2). Bei den Systemvarianten der einzelnen Anbieter war kein Einfluss der Variation des Düsenaufsatzes bzw. des Kompressors auf die Gleichmäßigkeit von Verneblung und Abscheidung erkennbar. ► Tab. 2 zeigt ebenfalls die am Inspirationsfilter abgeschiedenen Mengen an Salbutamol (DDR) für die einzelnen Druckluftvernebler. Die durchschnittliche DDR_{0–4 Minuten} schwankte um den Faktor 2,9. Dem Patienten stehen somit zwischen maximal 55 % beim LC Sprint Star (rot) und minimal 28 % beim MIDINEB der aus der TOR berechneten Wirkstoffmenge zur Verfügung.

Beim Vergleich der Systemvarianten der einzelnen Anbieter zeigte sich, dass sowohl die Variation des Düsenaufsatzes als auch die Veränderung der Kompressoren keinen wesentlichen Einfluss auf das jeweilige Verhältnis von DDR zu TOR hatte.

Partikelgrößenspektrum gemäß Kaskadenimpaktion der ausgewählten Vernebler

Der MMAD der modellhaft erzeugten Aerosole variierte zwischen durchschnittlich 2,8 µm beim LC Sprint Star (rot) und 4,3 µm beim MIDINEB (► Tab. 3). Die GSD-Werte von 1,9–2,3 zeigten ein für Druckluftvernebler typisches polydisperses Partikelgrößenspektrum.

Die FPF_{≤5 µm} („inhalierbarer Anteil“), bezogen auf die Gesamtmenge an Arzneistoff im Impaktor, variierte bei den Verneblern um den Faktor 1,4 (► Tab. 3).

Der rote Düsenaufsatz beim LC Sprint Star führte im Vergleich zum blauen Düsenaufsatz beim LC Sprint zu einem feineren Aerosol und einer Erhöhung der FPF_{≤5 µm} von 68 % auf 79 %. Die Variation des Kompressors bei den getesteten Geräten von Omron und Philips Respironics zeigte im Vergleich dazu nur eine geringere Auswirkung auf die Aerosolperformance. Bei den Geräten der Firma Omron ergab der größere Kompressor CompAir NE-C28P gegenüber dem kleineren und leichteren Kompressor CompAir NE-C801 ein etwas feineres Aerosol mit einem niedrigerem MMAD und einer erhöhten FPF_{≤5 µm}. Dagegen zeigte der Inspiration Elite der Firma Philips Respironics gegenüber dem transportoptimierten Porta-Neb ein etwas gröberes Aerosol und eine niedrigere FPF_{≤5 µm}.

Potenziell inhalierte bzw. intrapulmonal deponierte Wirkstoffmengen für die ausgewählten Vernebler

Im Unterschied zu den Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator mit Differenzierung der Wirkstoffabscheidung am Inspirations- und Expirationsfilter wird beim Kaskadenimpaktor die DDD nur undifferenziert als gesamte im Impaktor abgeschiedene Wirkstoffmenge bestimmt (► Tab. 2 und ► Tab. 3).

Bei den Versuchen mit dem NGI mit konstantem Fluss von 15 l/min zeigte sich gegenüber den Versuchen mit simuliertem Atemmanöver (alternierend jeweils 7,5 l/min Einatmungs- bzw. Ausatmungsvolumen) bei einigen Verneblern eine Erhöhung der TOR zwischen 4,5 % (Inspiration Elite) bzw. 31 % (Family). Bei 2 Geräten waren die Werte praktisch gleich (LC Sprint (blau), MIDINEB) und bei einem Vernebler (LC Sprint Star (rot)) lag die TOR bei den Versuchen mit dem NGI um 23 % niedriger (► Abb. 2).

Nach 4 Minuten Verneblungszeit standen am Inspirationsfilter je nach Vernebler insgesamt zwischen 786 µg und 267 µg Salbutamol für den Patienten zur Verfügung. Dies entspricht einer durchschnittlichen DDR_{0–4 Minuten} zwischen 196 µg/min und 67 µg/min (► Tab. 3). Daraus errechnen sich mit den FPF_{≤5 µm}-Werten aus den Impaktor-Untersuchungen durchschnittliche Werte für die RDDR_{≤5 µm} zwischen 134 µg/min beim LC Sprint (blau) und 38 µg/min beim MIDINEB. Dies entspricht einer potenziell intrapulmonal deponierten Wirkstoffmenge nach 4 Minuten zwischen maximal 536 µg und minimal 152 µg Salbutamol. Die DDR und RDDR (Partikel ≤ 5 µm) sind in ► Abb. 3 dargestellt.

Bei den PARI-Geräten mit unterschiedlichen Düsenaufsätzen resultierten praktisch identische RDDR_{≤5 µm}-Werte (134 bzw. 131 µg/min), weil die höhere FPF_{≤5 µm} beim roten Düsenaufsatz durch die höhere DDR_{0–4 Minuten} des blauen Düsenaufsatzes

► **Tab. 3** Ergebnisse der Aerosolcharakterisierung bei den Untersuchungen mit dem Next Generation Kaskaden-Impaktor (NGI) bei der Verneblung von Sultamol forte (Salbutamol) als Modellschubstanz über 4 Minuten.

Verneblersystem	PARILC Sprint® (blau)	PARILC Sprint® (rot)	MPV Family®	MPV Micro-Drop®	Omron CompAir NE-C28P	Omron compAir NE-C801	Philips Respironics Inspiration Elite	Philips Respironics Porta-Neb	3A Health care MIDINEB
Versuche NGI (n = 3 mit je 1 Gerät pro Verneblermodell)	Jeweils MW ± RSD [%]								
MMAD [µm]	3,3 ± 7,1	2,8 ± 5,4	3,9 ± 8,5	3,7 ± 15,5	3,9 ± 1,2	4,2 ± 2,0	3,2 ± 20,3	3,0 ± 1,9	4,3 ± 3,3
GSD	2,3 ± 11,8	2,0 ± 3,0	2,2 ± 0,8	2,0 ± 9,1	2,0 ± 0,3	2,0 ± 0,4	2,2 ± 3,9	1,9 ± 0,3	2,1 ± 2,1
Fine Particle Dose [µg]	607,1 ± 41,7	550,8 ± 13,9	528,7 ± 9,5	414,4 ± 23,1	546,5 ± 5,6	384,1 ± 3,7	635,2 ± 20,4	488,2 ± 8,0	362,1 ± 13,2
Fine Particle Fraction FPF _{≤5µm} [%]	68	79	57	66	62	57	69	77	57
Einwaage Inhalationslösung [mg]	2564,0 ± 2,3	2608,0 ± 0,5	2553,3 ± 0,1	2565,3 ± 2,8	2527,7 ± 0,2	2583,0 ± 0,9	2592,7 ± 0,4	2554,0 ± 1,2	2576,7 ± 0,8
Gewogene Restmenge Inhalationslösung im Verneblergefäß nach 4 Minuten [mg]	1132,3 ± 11,5	1640,0 ± 5,0	1307,7 ± 5,8	1321,3 ± 9,9	1321,0 ± 2,0	1618,7 ± 2,3	1726,7 ± 6,2	1252,3 ± 7,9	1618 ± 10,1

kompensiert wurde. Demgegenüber ergaben sich durch die höheren DDR_{0-4 Minuten}-Werte und das feinere Aerosol beim größeren Kompressor Omron CompAir NE-C28P deutlich höhere RDDR_{≤5µm}-Werte im Vergleich zum kleineren Kompressor CompAir NE-C801. Dies gilt bei den Geräten von Philips Respironics in umgekehrter Weise für das Transportsystem Porta-Neb im Vergleich zum Inspiration Elite Kompressor.

Wirkstoff-Bilanzierung

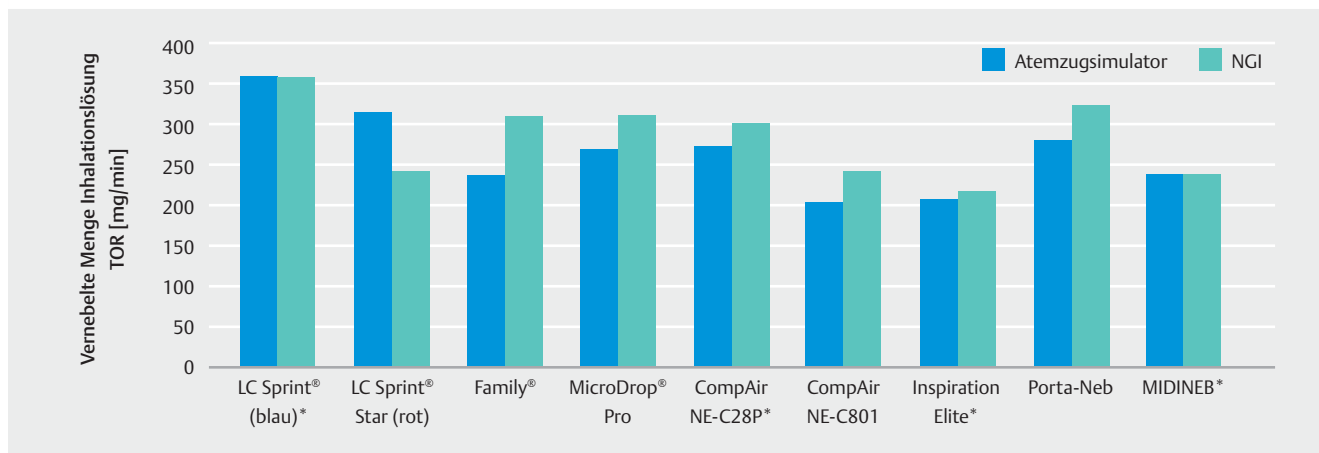
Die weiteren Ergebnisse zur Wirkstoff-Bilanzierung sind in ► **Tab. 2** (Atemzugsimulator) und ► **Tab. 3** (Kaskadenimpaktor) dargestellt. Die insgesamt wiedergefundene Menge Salbutamol (Recovery) betrug bei den Untersuchungen mit dem Atemzugsimulator zwischen 98% und 83%. Öffnungen bzw. lose Steckverbindungen im Verneblergefäß, die bei 6 der getesteten Vernebler vorlagen, können zu einer erniedrigten Recovery führen. Diese Vernebler wiesen eine Recovery zwischen 83% und 93% auf, gegenüber 93–98% bei Geräten mit dichten Verbindungen.

Diskussion

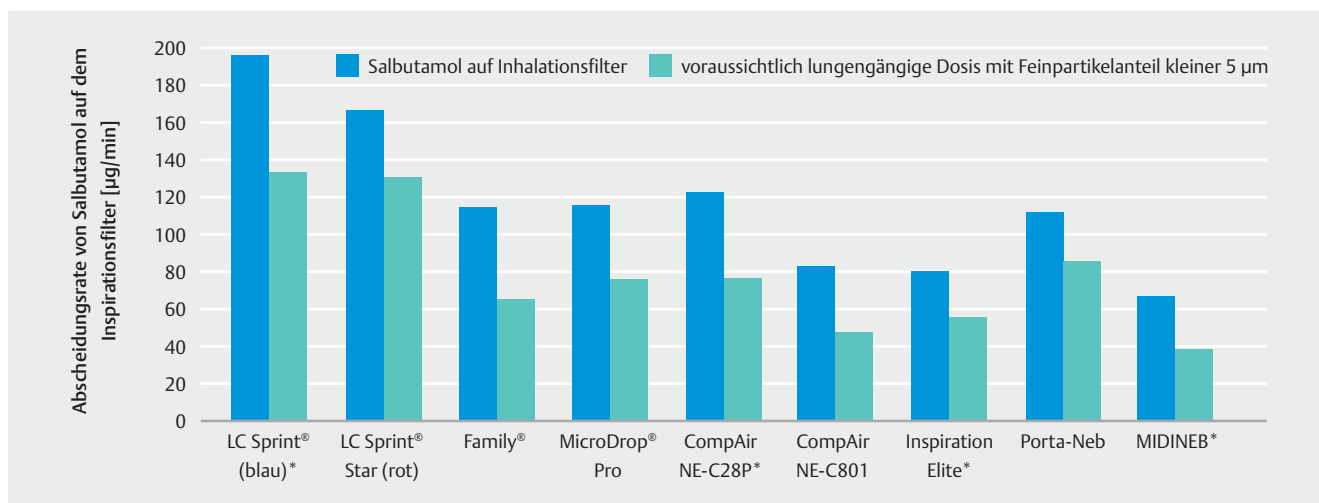
Bewertung der ausgewählten Druckluftvernebler

Die Untersuchungen zeigen, dass die Angabe der vernebelten Menge an Inhalationslösung pro Zeiteinheit für die Einschätzung der inhalierbaren Dosis unzureichend ist. Generell führt die Verwendung der TOR zu einer Überschätzung der für den Patienten verfügbaren Dosis. Obwohl ein verringerter Output bei Simulation von Atemzugsprofilen im Vergleich zu einem konstanten Fluss bekannt ist [14,17–22], wird in den Gebrauchsinformationen von Verneblern die Outputleistung in der Regel für einen konstanten Atemfluss von 15 l/min angegeben. In unseren Untersuchungen zeigte sich bei der Atemzugsimulation eines gesunden Erwachsenen im Vergleich zu den Untersuchungen mit konstantem Luftstrom für die einzelnen Vernebler gleiche, höhere und auch niedrigere Outputraten. Die gewählte Atemzugsimulation entspricht der Arzneibuchmethode und dem durchschnittlichen Atemprofil eines gesunden Erwachsenen [13]. Die Simulation des standardisierten Atemprofils eines gesunden Erwachsenen stellt eine Einschränkung für die Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse auf die klinische Situation mit krankheitsbedingten und altersabhängigen Veränderungen der Lungenfunktion und Atemzugsprofile der Patienten dar [23–26]. Bosco et al. 2005 zeigten beim Vergleich von In-vitro- und In-vivo-Untersuchungsergebnissen, dass Übertragbarkeit gegeben ist, wenn das inhalierte und exhalierbare Atemvolumen übereinstimmen [25]. Zur Simulation der klinischen Situation gibt es die Möglichkeit, individuelle Atemprofile von Patienten aufzunehmen und diese entweder gemittelt oder als Einzelprofile zu verwenden [21, 23, 25]. Allerdings zeigen sich hierbei sehr starke inter-, wie auch individuelle Schwankungen der Atemzugprofile, was eine allgemeine Übertragbarkeit der Ergebnisse ebenfalls einschränkt [23].

Die zur Inhalation einer bestimmten Dosis benötigte Zeit ist als kritischer Faktor für die Compliance des Patienten zu bewerten. Die am Inspirationsfilter abgeschiedene Menge liefert für



► **Abb. 2** Vergleich der vernebelten Menge Inhalationslösung (TOR) pro Zeiteinheit für ausgewählte Druckluftvernebler bei den Versuchen mit dem Atemzugsimulator bei Simulation des Atemmanövers eines Erwachsenen nach Ph.Eur.9.0 (blau, Mittelwerte von n = 5/6* Verneblungen) gegenüber den Versuchen mit dem Kaskadenimpaktor NGI mit einem konstanten Fluss von 15 l/min (türkis, Mittelwerte von n = 3 Verneblungen).



► **Abb. 3** Vergleich der inhalierten und der voraussichtlich intrapulmonal deponierten Aerosolmengen pro Zeiteinheit für ausgewählte Druckluftvernebler: Am Inspirationsfilter abgeschiedene Salbutamol-Mengen pro Minute bei der Atemzugsimulation eines Erwachsenen nach Ph.Eur.9.0 (DDR_{0-4 Minuten}; blau) und anteilig berechnete Feinpartikelanteile (RDDR_{≤5µm}; türkis); Mittelwerte von 5 bzw. 6* Verneblungen.

die therapeutische Wirksamkeit eines Verneblers allerdings nur eine Teilmeldung. Wichtig ist die anschließende qualitative Beurteilung bez. einer für die Therapie geeigneten Partikelgrößenverteilung. Bei Betrachtung der Einzelparameter für die Partikelfinheit der Aerosole (MMAD und FPF) ergaben sich für den PARI LC Sprint Star (rot) und den Porta-Neb die feinsten Aerosolspektren, wodurch die Deposition in den tieferen Atemwegen gefördert wird.

Eine belastbare Entscheidungsbasis für die Geräteauswahl resultiert letztlich aus der Kombination der DDR als Outputparameter und der $FPF_{\leq 5\mu m}$ als Partikelgrößenparameter der Aerosole in Form der RDDR als Kenngröße zur Bewertung der voraussichtlich intrapulmonal deponierbaren Dosis. Anhand des Aerosolparameters RDDR lassen sich somit die getesteten Geräte gut differenzieren. Hier zeigten der LC Sprint Star mit

seinem höheren Feinpartikelanteil und der LC Sprint mit dem höheren Output die beste Performance.

Unterschiede in der Aerosolperformance, sowohl zwischen Verneblern unterschiedlicher Funktionsprinzipien als auch innerhalb der Klasse der Druckluftvernebler, sind beschrieben [19, 27–40]. Smith et al. zeigten darüber hinaus, dass die Kombination eines Verneblers mit verschiedenen Kompressoren einen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung der resultierenden Aerosole haben kann und fordern eine klarere Deklaration der technischen Parameter durch den Anbieter sowie eine entsprechende Sorgfalt der Anwender bei Kombination der Geräte [38]. Nach einem Statement der European Respiratory Society (ERS) muss bei dem Wechsel des Verneblers mit einer bis zu zehnfachen Variation der Arzneistoffdosis gerechnet werden [12]. Die große Bandbreite der gemessenen Outputleistung

und Partikelgrößenverteilung bei den verschiedenen Verneblern stellt eine plausible Erklärung dar.

Gerätekonzepte der Anbieter

Das Konzept der Firma PARI, durch die Änderung des Düsenaufsatzes das Feinpartikelspektrum bei den Verneblern der LC Sprint-Familie zu variieren, bestätigte sich in unseren Untersuchungen. Die längere Abscheidekammer führt aufgrund der verstärkten Abscheidung größerer Aerosolpartikel bei der Zerstäubung allerdings auch zu einer Verringerung der Outputparameter TOR und DDR. Da der lungengängige Anteil pro Zeiteinheit $RDDR_{\leq 5\mu m}$ als Kombination aus Output und inhalierbarem Anteil bei beiden Gerätevarianten praktisch gleich ist, lässt sich das Feinpartikelspektrum mit einer einfachen technischen Lösung an den gewünschten therapeutischen Einsatz anpassen.

Transportfreundliche Verneblersysteme ermöglichen dem Patienten im Alltag einen bequemeren Ortswechsel. Aus den unterschiedlichen Ansätzen der Firmen Omron und Philips Respironics zur Transportoptimierung der Verneblersysteme resultierten unterschiedliche Auswirkungen auf die Aerosolperformance. Bei der Kombination eines Verneblers mit unterschiedlich großen Kompressoren bei der Firma Omron ergab sich mit dem größeren, aber auch schwereren Kompressor eine höhere Outputleistung und ein feineres Aerosol mit höherer $FPF_{\leq 5\mu m}$ und niedrigerem MMAD. Die Applikation einer vergleichbaren Wirkstoffmenge mit dem transportoptimierten System erfordert vom Patienten eine längere Inhalationszeit. Bei Philips Respironics zeigte dagegen das transportoptimierte System Porta-Neb gegenüber dem Inspiration Elite eine höhere Outputleistung und ein feineres Aerosol mit höherer $FPF_{\leq 5\mu m}$ und niedrigerem MMAD ($RDDR$ -Wert $86\mu g/min$ vs. $56\mu g/min$). Die Transportoptimierung wird hierbei durch ein in sich geschlossenes Transportsystem mit fester Hülle zum Schutz gegen äußere Einflüsse erreicht. Dieses ist im Vergleich zum Transportsystem von Omron aber auch deutlich größer und schwerer.

Bei den Gerätevarianten der Firma MPV zeigte das Gerät MicroDrop Pro mit der Zielgruppe Jugendliche/Erwachsene gegenüber dem auch für Kinder vorgesehenen Standardinhalationsgerät Family eine vergleichbare Outputleistung (höhere TOR aber gleiche DDR) und ein etwas feineres Aerosol mit höherer $FPF_{\leq 5\mu m}$ und niedrigerem MMAD. Daraus resultiert ein etwas höherer $RDDR$ -Wert von $76\mu g/min$ vs. $65\mu g/min$. Technisch gesehen haben die beiden Systeme unterschiedliche Vernebler sowie kleine Unterschiede bei den Leistungsangaben zum Kompressor. Die Partikelgrößenverteilung ist bei dem auch für Kinder vorgesehenen Standardinhalationsgerät allerdings nicht spezifisch auf Kinder optimiert.

Das von PhilMed health care/3A Health Care als Universalgerät positionierte System MIDINEB produziert mit einer durchschnittlichen TOR und einer geringen Verfügbarkeit am Inspirationsfilter ein vergleichsweise grobes Aerosol. Die resultierende niedrige $RDDR_{\leq 5\mu m}$ ($38\mu g/min$) erfordert für die Applikation einer ausreichend hohen Arzneistoffdosis längere Inhalationszeiten und setzt damit eine hohe Patienten-Compliance voraus.

Erkenntnisse für den Klinikalltag/Praxis

Hauptsächlich werden Vernebler zur Applikation großer Arzneistoffmengen eingesetzt. Im Vergleich zum Salbutamol-Dosieraerosol mit einer Dosis von $100\mu g$ Wirkstoff pro Hub wurden in unseren Untersuchungen je nach Vernebler pro Minute ca. $67 - 196\mu g$ Salbutamol am Inspirationsfilter abgeschieden. Bei einer angenommenen Inhalationszeit von 5 Minuten resultiert daraus eine Gesamtdosis zwischen $335 - 980\mu g$ Salbutamol mit $190 - 670\mu g$ lungengängigem Anteil $< 5\mu m$. Vor diesem Hintergrund sind Geräteumstellungen, wie sie beim Übergang vom stationären in den ambulanten Bereich durch die Hilfsmittellieferverträge häufig vorkommen, wie Neueinstellungen zu bewerten.

In der vorliegenden Arbeit wurde Salbutamol als Modellsubstanz für wässrige Arzneistofflösungen gewählt. Es ist daher von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere wässrige Lösungen, aber nicht ohne weiteres auf Suspensionen auszugehen. Wenn bei Verneblung von anderen Arzneistoffen wie bspw. Antibiotika eine zentrale Deposition präferiert wird, können die Ergebnisse zur Partikelgrößenverteilung der erzeugten Aerosole Hinweise für die Eignung der Geräte geben. Im Hinblick auf die Compliance sollte ein Vernebler mit einem hohen Aerosoloutput (= kurze Verneblungszeit) und einer hohen respirablen Lungendosis (= hohe Verfügbarkeit des Wirkstoffs für den Patienten) gewählt werden. Um eine effektive pulmonale Deposition innerhalb kürzester Zeit zu ermöglichen, sollten Vernebler mit einer hohen $RDDR$ (Rate der respirablen Lungendosis) gewählt werden.

Ein Inhalationstraining ist auch bei der Feuchtinhalation grundlegend für die Effektivität der Inhalationstherapie. Dabei sollen die Patienten insbesondere auf die Bedeutung der Inhalationszeit und die Länge und Tiefe der Einatmung hingewiesen werden [14]. Die deponierte Dosis kann auch durch technisch optimierte Vernebler mit einer atemzugausgelösten Aerosolproduktion bzw. Aerosolfreigabe verbessert werden. Auch gibt es Vernebler mit einer Trainingsfunktion zur Optimierung der Inhalationsmanöver. Die Firma Pari integriert in ihren Vernebler LC Sprint einen spürbaren Widerstand ab einem Atemfluss über $30l/min$ (PIF Control System), die Firma MPV vertreibt mit dem Jordi stick® ein computergestütztes Trainings- und Inhalationssystemprogramm mit direkter Feedbackfunktion, das an den Vernebler angeschlossen werden kann. Als wertvolles Schulungsmaterial für die Anwendungs- und Inhalationsschulung haben sich die kostenlosen Trainingsvideos der Deutschen Atemwegsliga für verschiedene Inhalationssysteme erwiesen, die zudem in mehreren Sprachen zur Verfügung stehen [41].

SCHLUSSFOLGERUNG

Mit den derzeit dem Arzt zur Verfügung stehenden Informationen zu Druckluftverneblern lässt sich die Menge und Qualität der erzeugten Aerosole für die Inhalationstherapie kaum abschätzen. Die modellhafte Verneblung von Salbutamol mit einem Atemzugssimulator und dem Atemmanöver eines gesunden Erwachsenen sowie mit einem Kaskadenimpaktor ergab deutliche Unterschiede der Outputparameter und der Partikelgrößenverteilung für die 9 ausgewählten Druckluftvernebler. Für eine effektive und sichere Inhalationstherapie ist es essenziell, die Vernebler bez. der Outputparameter und der Partikelgrößenverteilung der erzeugten Aerosole unter standardisierten Versuchsbedingungen zu charakterisieren und eine Deklaration aller Leistungsdaten in den Gebrauchsinformationen einzufordern.

Danksagung

Wir danken der Firma PARI Pharma für die wertvolle Diskussion der Methoden zu den In-vitro-Aerosoluntersuchungen.

Interessenkonflikt

Bereitstellung des Atemzugssimulators PARI Compas II von der Firma PARI. Die Firma hatte dabei keinen Einfluss auf die durchgeführten Messungen und die Ergebnisdarstellung.

Nach Abschluss der vorliegenden Untersuchungen entstand eine Forschungs Kooperation des Arbeitskreises mit MPV Medical und der Universität Padua (Italien).

I. Krämer: Honorare für Beratungstätigkeiten und Vorträge von Amgen, Roche, Janssen, Novartis und Boehringer sowie Forschungsbeihilfen vom MfGS Rheinland Pfalz.

H. Walz-Jung und W. Kamin geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Buhl R, Bals R, Baur X et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie* 2017; 71: 849–919
- [2] Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2018; 72: 253–308
- [3] Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2017: Available from: <http://www.ginasthma.org/> [Accessed 2017 Juni]
- [4] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. 2017: Available from: <http://www.goldcopd.org/> [Accessed 2017 Juni]
- [5] Pritchard JN. The influence of lung deposition on clinical response. *J Aerosol Med* 2001; 14 (Suppl. 01): S19–S26
- [6] Melani AS, Canessa P, Coloretti I et al. Inhaler mishandling is very common in patients with chronic airflow obstruction and long-term home nebuliser use. *Respir Med* 2012; 106: 668–676
- [7] Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308–1331
- [8] Kamin W. *Neue Aspekte zur effektiven bronchialen Applikation inhalativer Medikamente im Kindesalter. Kumulative Habilitation*. Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2007
- [9] Wollstadt A. *Optimierung der inhalativen Therapie bei Patienten mit Cystischer Fibrose und bei Kleinkindern*. Johannes Gutenberg Universität Mainz;
- [10] Walz-Jung H. *Optimierung der Inhalationstherapie: Untersuchungen zu Aerosolcharakteristika von ausgewählten Druckluftverneblern, zur Stabilität von Mischinhalationslösungen sowie zum computer-gestützten Inhalationstraining von potentiellen Trainern*. Johannes Gutenberg Universität Mainz; 2017
- [11] DIN EN 13544-1:2007+A1:2009 "Respiratory therapy equipment – Part 1: Nebulizing systems and their components". 2009
- [12] Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR et al. *European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. Guidelines prepared by a European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers* 2001; 18: 228–242
- [13] *European Pharmacopeia. Pharmacopeia. E. Monograph 2.9.44. Zubereitungen zur Verneblung: Charakterisierung* Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2017
- [14] Bauer A, McGlynn P, Bovet LL et al. The influence of breathing pattern during nebulization on the delivery of arformoterol using a breath simulator. *Respir Care* 2009; 54: 1488–1492
- [15] *European Pharmacopeia. Pharmacopeia. E. Monograph 2.9.18. Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen* Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2017
- [16] Bitterle E, Luithlen A, Reul K et al. *Recommendation to use a climate box for optimisation of cascade impaction measurements ensuring exact control of humidity and impactor temperature*. Aerosol Society Meeting Drug Delivery to the Lungs 19th Edinburgh, United Kingdom: 2008
- [17] Barry PW, O'Callaghan C. Drug output from nebulizers is dependent on the method of measurement. *Eur Respir J* 1998; 12: 463–466
- [18] Nikander K, Denyer J, Smaldone GC. Effects of equipment dead space and pediatric breathing patterns on inhaled mass of nebulized budesonide. *J Aerosol Med* 1999; 12: 67–73
- [19] O'Callaghan C, White J, Jackson J et al. Delivery of nebulized budesonide is affected by nebulizer type and breathing pattern. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 787–790
- [20] Roth AP, Lange CF, Finlay WH. The effect of breathing pattern on nebulizer drug delivery. *J Aerosol Med* 2003; 16: 325–339
- [21] Vecellio L, Kippax P, Rouquette S et al. Influence of realistic airflow rate on aerosol generation by nebulizers. *Int J Pharm* 2009; 371: 99–105
- [22] Schüepf KG, Jauernig J, Janssens HM et al. In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants. *Journal of aerosol medicine* 2005; 18: 225–235
- [23] Jauernig J, Mitchell J, Berg E et al. *Position paper: recommendation on the adoption of breathing patterns for infants and small children in general chapter 2.9.44. Preparations for nebulisation*. *Pharmeur Sci Notes* 2008; 2008: 31–32
- [24] Hess DR. Liquid nebulization: emerging technologies conference summary. *Respir Care* 2002; 47: 1471–1476

- [25] Bosco AP, Rhem RG, Dolovich MB. In vitro estimations of in vivo jet nebulizer efficiency using actual and simulated tidal breathing patterns. *J Aerosol Med* 2005; 18: 427–438
- [26] Mitchell J, Newman S, Chan HK. In vitro and in vivo aspects of cascade impactor tests and inhaler performance: a review. *AAPS PharmSci-Tech* 2007; 8: E110
- [27] Ari A, Atalay OT, Harwood R et al. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respiratory care* 2010; 55: 845–851
- [28] Ari A, de Andrade AD, Sheard M et al. Performance comparisons of jet and mesh nebulizers using different interfaces in simulated spontaneously breathing adults and children. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* 2015; 28: 281–289
- [29] Ari A, Harwood RJ, Sheard MM et al. Pressurized metered-dose inhalers versus nebulizers in the treatment of mechanically ventilated subjects with artificial airways: an in vitro study. *Respiratory care* 2015; 60: 1570–1574
- [30] Baravalle-Einaudi M, Dufeu N, Dupont C et al. Vibrating-mesh nebulizer maintenance by CF patients: Results from a French survey. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 44: 57–60
- [31] Barry PW, O'Callaghan C. An in vitro analysis of the output of salbutamol from different nebulizers. *Eur Respir J* 1999; 13: 1164–1169
- [32] Bauer A, McGlynn P, Bovet LL et al. Output and aerosol properties of 5 nebulizer/compressor systems with arformoterol inhalation solution. *Respir Care* 2009; 54: 1342–1347
- [33] ElHansy MH, Boules ME, El Essawy AFM et al. Inhaled salbutamol dose delivered by jet nebulizer, vibrating mesh nebulizer and metered dose inhaler with spacer during invasive mechanical ventilation. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2017; 45: 159–163
- [34] ElHansy MH, Boules ME, Farid H et al. In vitro aerodynamic characteristics of aerosol delivered from different inhalation methods in mechanical ventilation. *Pharmaceutical development and technology* 2017; 22: 844–849
- [35] Michotte JB, Jossen E, Roeseler J et al. In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: analysis of inhaled and lost doses. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27: 430–440
- [36] Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care* 2004; 49: 174–179
- [37] Sagalla RB, Smaldone GC. Capturing the efficiency of vibrating mesh nebulizers: minimizing upper airway deposition. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014; 27: 341–348
- [38] Smith EC, Denyer J, Kendrick AH. Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J* 1995; 8: 1214–1221
- [39] Vecellio L, Abdelrahim ME, Montharu J et al. Disposable versus reusable jet nebulizers for cystic fibrosis treatment with tobramycin. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 86–92
- [40] Tiemersma S, Minocchieri S, van Lingen RA et al. Vibrating membrane devices deliver aerosols more efficient than standard devices: a study in a neonatal upper airway model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2013; 26: 280–286
- [41] Knipel V, Criege CP, Windisch W. [Correct inhalation therapy: instructions provided by Internet-based video screens. An initiative of the German Airway League]. *Pneumologie* 2013; 67: 157–161