

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

Januar 1997

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.

Ziel der Untersuchung war daher die Bestimmung der Tröpfchen-Massengrößenverteilungen und ihrer Konzentration. Daraus lassen sich dann die ausgebrachte Wirkstoffmenge und der inhalierbare Anteil ermitteln.

Versuchsbeschreibung

Die Aerosolfeisetzung der beiden vom Auftraggeber überlassen Geräte sollte gemäß Betriebsanleitung und bei Volumenströmen von 30 bis 60 Litern pro Minute (lpm) erfolgen, was den typischen Inhalationsbereich überdeckt. Das Aerosol sollte einmal auf einmal auf einem Filter gesammelt werden, um so die tatsächlich freigesetzte Gesamtdosis unabhängig von der Partikelgröße gravimetrisch zu bestimmen. Weiterhin sollte das Aerosol mittels eines Berner-Impaktors größen aufgelöst gesammelt werden, 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 der Verteilung.

Da die Reproduzierbarkeit der Dispergierung für ein Gerät und die Unterschiede zwischen verschiedenen Geräten ein wesentliches Verfahrensmerkmal ist, war diese Prozedur für jedes der beiden Geräte zweimal zu wiederholen, um die Standardabweichung bestimmen zu können.

Im Laufe der Untersuchungen stellte sich heraus, dass nicht in dieser Weise vorgegangen werden konnte, weshalb das Messprogramm im Sinne einer Optimierung der Gerätecharakterisierung modifiziert wurde.

Die Geräte 1 und 2 unterscheiden sich ausschließlich durch die Länge des Ansaugstutzens. Gerät 2 hat den langen Stutzen und wurde ungeändert verwendet. Bei Gerät 1 wurde zusätzlich ein kurzer Adapter angebracht, so dass der Schwamm ordnungsgemäß anschließbar war (s. u.).

Für die Funktion unabdingbar ist erstens, dass der Ansaugstutzen die Bohrung des Schwamms weitgehend abdichtet. Zweitens muss verhindert werden, dass Luft durch die untere Seite der Schwammbohrung angesaugt wird. Dies kann einerseits (und am betriebssichersten) dadurch geschehen, dass der Schwamm unten auf den Boden aufsitzt. Der zweite Möglichkeit besteht darin, durch den vom Schwamm nicht aufgesaugten Restflüssigkeitstand eine Dichtung zu erreichen. Dies wird allerdings nur funktionieren, solange der durch das Ansaugen verursachte Druckabfall nicht dazu führt, dass die Flüssigkeit durch das Ansaugrohr abgesaugt wird. Zur Ermittlung dieses Bereichs wurde der Druckabfall des Schwamms als Funktion des Volumenstroms in feuchtem, aber ausgepresstem und im tropfnassem Zustand ermittelt. Die empfohlene Einfüllmenge von 25

ml reicht bei Zimmertemperatur für die 100%-Befeuchtung eines Luftvolumens von ca. 1 m³, d.h. bei dem maximal realistischen Volumenstrom von 60 lpm mindestens 17 Minuten aus. Ein bei beiden Geräten einstellbarer zusätzlicher Bedienungsfreiheitsgrad ist die Stellung der Lochplatte oben neben dem Inhalationsrohr. Ein Einfluss wird allerdings nur zu erkennen sein, wenn der Ansaugstutzen **nicht** die Schwammbohrung abdichtet, also bei nichtbestimmungsgemäßem Gebrauch. Dann wird bei gleichem Volumenstrom der für die Aerosolerzeugung aufgewandte Druckabfall im Schwamm reduziert und andererseits ein Verdünnungsluftstrom zugefügt.

Resultate

Der Schwammwiderstand wurde als wesentlicher Betriebsparameter als Funktion des Volumenstroms gemessen. Die Ergebnisse für die tropfnasse und die ausgepresste Schaumgummirolle zeigen die Tabelle 1 und die Tabelle 2.

Volumenstrom in 1/min	Δp in mbar
20	5,1
30	7,1
40	4,5
50	8,1
60	7,8

Tab.1:Differenzdruck-Kennlinie für Schaumgummirolle: mit Wasser benetzt, nicht ausgepresst. Zu Beginn änderte sich der Druckabfall rasch. Es wurde nach 60 Sekunden gemessen, um definierte Messwerte zu erhalten.

Volumenstrom in 1/min	Δp in mbar
20	0,8
30	1,1
40	1,5
50	2,0
60	2,7

Tab.2: Differenzdruck-Kennlinie für Schaumgummirolle; mit Wasser benetzt, ausgepresst.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 grafisch dargestellt. Da 8 mb etwa 80 mm WS entsprechen, würde bei einem Volumenstrom von 60 lpm Wasser in das Ansaugrohr hochgesaugt werden, weil der Schwamm nur 63 mm hoch ist. Daher muss sichergestellt sein, dass die eingefüllte Inhalationslösung fast vollständig vom Schwamm aufgenommen wird, was aber bei Befolgung der Betriebsanleitung der Fall ist.

Es ist festzuhalten, dass die empfohlene Menge von 25 ml vom Schwamm nicht vollständig aufgenommen wird. Allerdings werden auch bei geringerer Menge noch Schaumblasen erzeugt.

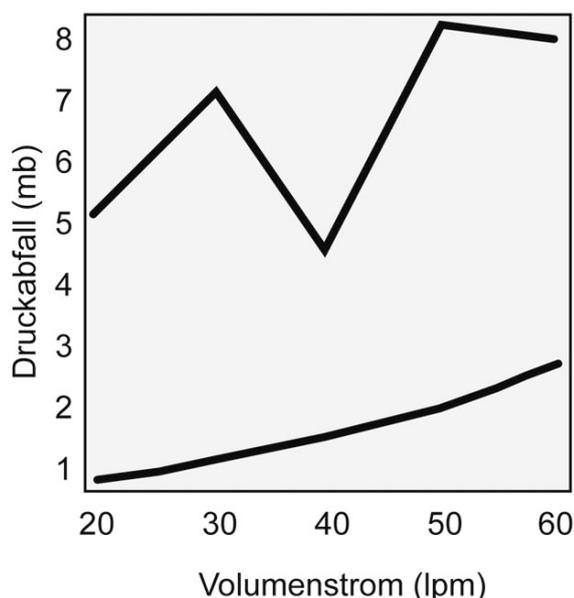


Abbildung 1: Druckabfall des feuchten (untere Kurve) und des trockenen (obere Kurve) Schwamms als Funktion des Volumenstroms. Der Einbruch in der oberen Kurve kommt vermutlich durch die Unterdrückung eines durchgehenden Wasserfilms zustande.

Die wesentlichen Versuchsparameter und einige wesentliche Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Versuch #	Volumen-Strom lpm	Gerät #	Lochplatten-stellg.	Einfüll-menge (ml)	D50 (µm)	o g	Bemer-kungen
1	30	2	offen	25	0.87	4.09	Berner
2	30	2	offen	Ca. 20 ¹	n.a. ²	n.a.	Berner
3	30	1	halb offen	18	2.04	3.54	Berner
4	40	1	halb offen	18	1.08	3.14	Bern.+ELPI
5	40	2	offen	25	1.98	4.03	Bern.+ELPI Intermitt.

Tabelle 3: Versuchsparameter und wesentliche Ergebnisse der Messungen. Alle Impaktorauswertungen finden sich im Anhang.

Für den Versuch 1 wurde eine Emser-Salzkonzentration von 2.64 g auf 25 ml Wasser gewählt. Bei 30 lpm wurde die Lösung spritzend nach oben getrieben, aber nicht in den Berner-Impaktor ausgetragen, weil es an der Schlauchwand zurücklaufen konnte. Zur Feststellung des Gesamtaustrags des Gerätes wurde der Impaktor für eine Stunde

angeschlossen. Nach dieser Zeit war das Gefäß trocken und der Schwamm bei einem Gewicht von 12.80 g nur mehr leicht feucht. Der Impaktor war nur gering, aber immerhin auswertbar gelegt. Dabei ergab sich ein Mediandurchmesser von $d_{50} = 0.87 \mu\text{m}$ und eine geometrische Standardabweichung $\sigma_g = 4.09$.

- 1 Dieser Versuch wurde erst nach einer gewissen Initialisierung begonnen; Teile der Flüssigkeit waren in den Schlauchleitungen, so dass die verbliebene Lösungsmenge nicht genau bestimmbar war.
- 2 Nicht auswertbar wegen zu geringer Massenbelegung

Auf allen Stufen zusammen wurden $128 \mu\text{g}$ gefunden. Umgerechnet auf das Sammelvolumen von 1.8 m^3 ergibt sich somit eine mittlere Massenkonzentration von $71 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dies ist eine Konzentration, wie sie auch am Meer an stürmischen Tagen auftreten kann.

Zu beachten ist, dass der Wärmeübergang vom Behälter zum Schwamm nicht ausreicht, um die Verdampfungswärme zu kompensieren, so dass sich der Schwamm (bei ca. 60 % relativer Feuchte) auf deutlich unter Raumtemperatur abkühlt.

Versuch 2 sollte klären, welcher Gesamtaustrag erfolgt, wenn erst nach Beendigung des Schäumens, Brodelns und Blubbers gesammelt wird. Hier wurde (ausgehend von 28 ml Lösung) zunächst solange Luft durchgesaugt, bis dieser Zustand erreicht war. Das Schwammgewicht betrug nun, nachdem für 13 Minuten Luft mit 27.3 lpm durchgesaugt worden war 24.16 g. Dies entspricht in etwa einer Lösungsmenge von 20 ml. Die Salzkonzentration betrug 0.088 g Salz/g Lösung.

Die zeitliche Entwicklung des Schwammgewichtes ist in Abbildung 2 gezeigt. Während der Impaktor das austretende Aerosol sammelte, nahm das Schwammgewicht mit einer Geschwindigkeit von ca 12g/h ab. Wäre die Flüssigkeit vollständig dispergiert worden, wäre der in dieser Menge vorhandene Salzanteil von 1.05 g/h als Aerosol verfügbar gewesen. Tatsächlich wurde aber im Impaktor (der 50 Minuten lang sammelte) auf allen Stufen zusammen nur $76 \mu\text{g}$ gefunden, was einem Massenstrom von $91 \mu\text{g}/\text{h}$ entspricht. Dies ist so zu interpretieren, dass nur ein kleiner Bruchteil der Flüssigkeitsmenge dispergiert wurden und der Rest lediglich verdampfte und die Luft befeuchtete. Die Belegung war übrigens so gering, dass sich auf Stufe 2 ($0.25 \mu\text{m}$) eine negative Belegung ergab, so dass keine Größenverteilung angegeben werden kann.

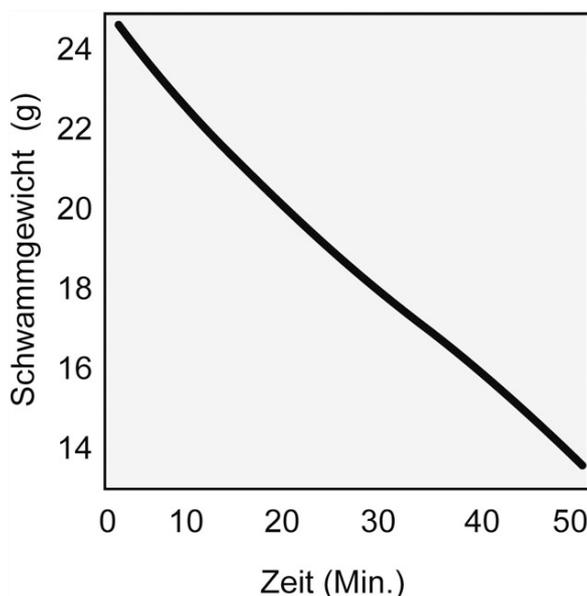


Abbildung 2: Zeitliche Entwicklung des Schwammgewichtes bei 30 lpm während der stabilen Betriebsphase. Die Flüssigkeitsverlustrate beträgt etwa 12 g/h.

In Versuch 3 wurde Gerät 1 mit 30 lpm geprüft. Eine kurze Überprüfung ohne Verbindung zwischen Schwamm und dem zu kurzen Ansaugstutzen ergab bei halb offenen Löchern erwartungsgemäß, dass kein Aerosol erzeugt wurde. Der zu kurze Ansaugstutzen wurde also verlängert und an den Schwamm angeschlossen. Außerdem wurde der Behälter nur mit 18 ml Wasser aufgefüllt; die daraus resultierende Lösung wurde vom Schwamm vollständig aufgenommen. Vor dem Versuch betrug das Gewicht des schwach feuchten Schwamms 4.51 g.

Wegen der geringen Flüssigkeitsmenge schäumte und blubberte es erwartungsgemäß auch nicht stark zu Beginn des Experimentes. Die Messung der Größenverteilung mit dem Berner-Impaktor ergab einen $d_{50} = 2.04 \mu\text{m}$ und eine geometrische Standardabweichung $\sigma_g = 3.54$ bei einer insgesamt ausgetragenen Menge von 0.5 mg.

Versuch 4 diente dazu den zeitlichen Verlauf der Aerosolerzeugung bei geringer Befüllung und erhöhtem Volumenstrom zu messen. Da der Berner-Impaktor selbst nur 30 lpm ansaugt, wurde ein zweites Gerät mit 10 lpm parallel dazu angeschlossen. Hierbei handelte es sich um ein völlig neues, soeben erst auf den Markt gekommenes Gerät, den sog. ELPI (Electrical Low Pressure Impactor). Hier werden die Partikel elektrisch aufgeladen und auf Elektroden gesammelt. Sie geben dabei ihre Ladung ab und aus den in den verschiedenen Stufen gemessenen Strömen lässt sich in Echtzeit die Größenverteilung und die Konzentration verfolgen. In Kanal 7 des ELPI, der die Partikel im Bereich um $0.7 \mu\text{m}$ abscheidet, also im Maximum der Massenverteilungskurve wurde der Strom (also die Konzentration) als Funktion der Zeit überwacht. Die so erhaltenen Daten sind in Abbildung 3 dargestellt. Wie man sieht, nimmt die Konzentration sehr schnell von ca. 300 Einheiten auf den Hintergrund von etwa 10 Einheiten ab. Dies bedeutet, dass sich bei konstantem Volumenstrom im Schwamm „Luftkanäle“ bilden, die keine weitere Lösung mehr dispergieren. Standardisierte Messverfahren mit konstantem Volumenstrom sind also für eine zielgerichtete und angemessene Bewertung des Gerätes ungeeignet. Mit dem Bernerimpaktor wurden $d_{50} = 1.08 \mu\text{m}$ und eine geometrische Standardabweichung $\sigma_g = 3.14$ bei einem Austrag von 0.067 mg ermittelt.

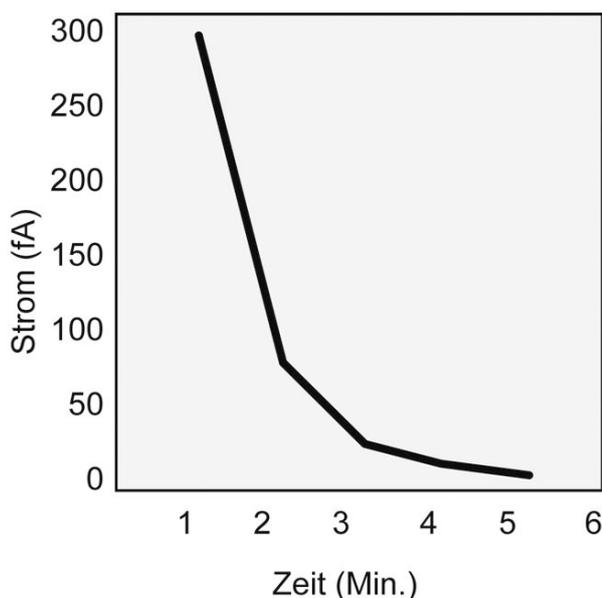


Abbildung 3: Zeitlicher Konzentrationsverlauf in Versuch 4 simultan gemessen mit dem ELPI. Erläuterungen s. Text.

Für die weiteren Versuche wurden also folgende Modifikationen vorgenommen: Es wurde ein Auffanggefäß für die ausgeworfene Lösung dem Gerät nachgeschaltet. Weiterhin wurde der Volumenstrom intermittierend über ein elektronisch gesteuertes Magnetventil jeweils 10 Sekunden ein- und ausgeschaltet. Dadurch konnte die hochgetriebene Flüssigkeit zum großen Teil wieder in den Schwamm zurücklaufen und einen durchgehenden Film bilden, die „Luftkanäle“ also wieder schließen, so dass für den nächsten „Atemzug“ der Ausgangszustand wieder weitgehend hergestellt war. Von Zeit zu Zeit wurde die ausgeworfene Flüssigkeit wieder in das Gerät rückgefüllt.

Im Versuch 5 wurden Berner und ELPI parallel betrieben. Selbst 40 lpm sind für das Gerät eindeutig zu viel. Von den eingefüllten 25 ml wurden beim Einschalten sofort 11 ml Lösung und im Verlauf weitere 5 Minuten nochmals 3 ml ausgeworfen, die aber wieder eingefüllt wurden. Mit der intermittierenden Betriebsweise konnte am ELPI ein mittleres Signal von 180 fA über die gesamte Betriebsdauer bis zur Trocknung des Schwamms erzielt werden. Mit dem Bernerimpaktor ergab sich $d_{50} = 1.98 \mu\text{m}$ und eine geometrische Standardabweichung $\sigma_g = 4.03$ bei einem Austrag von 0.052 mg.

Da bei ständig wechselnden Drücken eine verlässliche Messung der Größenverteilung mit dem Berner-Impaktor nicht möglich ist, wurde der Schwerpunkt der restlichen Untersuchungen auf die Filtergravimetrie gelegt, die ebenfalls mit dem geänderten Versuchsaufbau durchgeführt wurde. Dabei wurde der Volumenstrom geändert und die Abhängigkeit der bis zur Trocknung des Schwamms insgesamt ausgebrachten Aerosolmasse vom Volumenstrom untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 dargestellt.

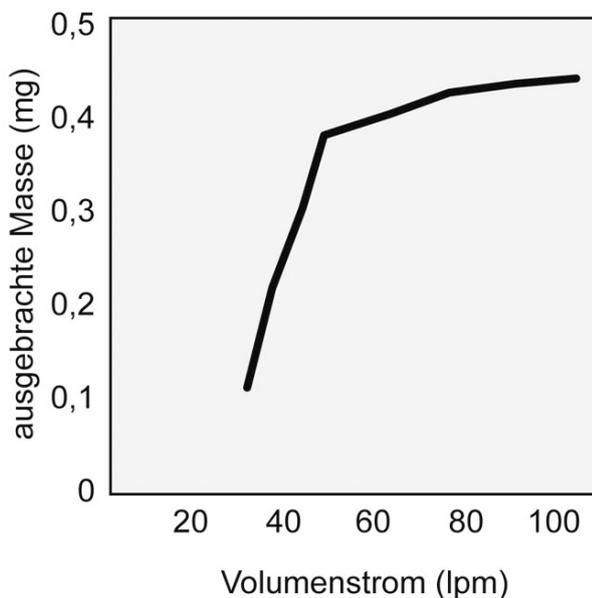


Abbildung 4: Ausgebrachte Menge als Funktion des Volumenstroms bei intermittierendem Betrieb. **Intermit**

Zusammenfassung

Das Gerät PROP.SET® erzeugt atembares feines Aerosol mit einem Massenmedian zwischen 1 und 2 µm. Allerdings ist die erzielbare Konzentration sehr klein und liegt nur etwa in dem Bereich, der auch natürlich am Meer zu finden ist. Bei intermittierendem Betrieb, wie ja auch die Inhalation erfolgt, ist die Dispergierung effektiver und je nach Volumenstrom werden aus einer Flüssigkeitscharge Salzaerosolmengen zwischen 100 und 400 µg erzeugt. Bei hohen Volumenströmen besteht in vollem Zustand die Tendenz, dass durch das Ansaugrohr Schaum austritt. Aus diesen Beobachtungen lässt sich folgern, dass das Gerät noch verbesserungsfähig ist.