

# **Optimierung der Inhalation von Aerosolen**

-

## **Untersuchungen**

**zum aerodynamischen Verhalten von Aerosolen  
erzeugt mit handelsüblichen Druckluftverneblern**

**zur Aerosolcharakteristik vernebelter wässriger  
Tranexamsäure Lösung 100 mg/ml**

**und zu videobasierter Inhalationsschulung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades „Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Gerrit Kristof Seifert

geboren in Schwetzingen

Mainz, 2025

Dekan: Frau Prof. Dr. Eva Rentschler

1. Berichterstatter: XXXXXXXXX

2. Berichterstatter: XXXXXXXXX

Datum der mündlichen Prüfung: 27.10.2025  
InC-1.0

„Man kann die Erkenntnisse der Medizin auf eine knappe Formel bringen: Wasser, mäßig genossen, ist unschädlich.“

- Mark Twain -

# I. Inhaltsverzeichnis

II. Abkürzungsverzeichnis .....	4
III. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	6
1. Einleitung .....	7
1.1. Inhalationstherapie als besondere Form der Arzneimittelapplikation .....	7
1.2. Anatomie der Lunge und Einfluss auf die Aerosoldeposition .....	7
1.3. Spezifika der Inhalationstherapie .....	9
1.3.1 Inhalanda nach Ph. Eur. 0671 .....	9
1.3.2. Physikalische Grundlagen des Aerosolverhaltens .....	9
1.3.3. Aerosolkenngrößen .....	10
1.4. Kategorien und Funktionsweisen von Inhalationsgeräten .....	11
1.4.1 Aufbau und Funktionsweise von Verneblern.....	13
1.5. Auswahl des geeigneten Inhalationsgerätes bei Erwachsenen und Kindern.....	15
2. Zielsetzung.....	18
3. Vergleichende Untersuchung von aktuell in Deutschland vermarkteten Druckluftverneblern und den damit erzeugten Aerosolen.....	20
4. Aerosolization Performance of Jet Nebulizers and Biopharmaceutical Aspects .	30
5. Aerosol Characteristics of Nebulized Tranexamic Acid 100 mg/mL for Hemoptysis Treatment - Proof-of-Concept Study .....	41
6. Videobasierte Inhalationsschulung am Patientenbett - Qualitätssicherung und Akzeptanz.....	52
7. Zusammenfassung .....	62
8. Abstract .....	65
9. Literaturverzeichnis.....	67
10. Anhang.....	69
10.1. Publikationen.....	69
10.2. Posterbeiträge.....	69
10.3. Vorträge .....	69
11. Lebenslauf.....	70
12. Eidesstattliche Erklärung.....	71
13. Danksagung.....	72

## II. Abkürzungsverzeichnis

Die Abkürzungen der Begriffe die in den eingereichten oder publizierten Veröffentlichungen vorkommen sind an dieser Stelle nicht aufgelistet.

Abkürzung	Bedeutung
AO	Aerosol Output
AOR	Aerosol Output Rate
AUC	Area under the curve
Ax	Experimentell bestimmte Konstanten
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DIN	Deutsches Institut für Normung e.V.
DPI	Dry powder inhaler (Pulverinhalator)
EN	Euronorm
ERS	European Respiratory Society
FPD	Fine Particle Dose (Feinpartikeldosis)
FPF	Fine Particle Fraction (Feinpartikelfraktion)
F <sub>R</sub>	Reibungskraft
GSD	Geometric Standard Deviation (Geometrische Standardabweichung)
HNO	Hals-Nasen-Ohren
L	Liter
LABA	Long-acting beta-agonist (langwirksame Beta-2-Agonisten)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist (langwirksame Anticholinergika)
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MDI	Metered dose inhaler (Dosieraerosol)
Mg	Milligramm
Min	Minute
Mm	Millimeter
MMAD	Mass Median Aerodynamic Diameter (Mittlere Durchmesser der generierten Aerosolpartikel)
η	Dynamische Viskosität des umgebenden Mediums
NaF	Natriumfluorid
PC	Personal Computer
pH	Potential des Wasserstoffs, Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung
Ph. Eur.	Pharmacopoeia Europaea (Europäisches Arzneibuch)
pMDI	Pressurized metered dose inhaler (Dosieraerosol)
R	Partikelradius

RDD	Total Respirable Delivered Dose (Gesamtmenge an erzeugten lungengängigen Partikeln)
RDDR	Respirable Dose Delivery Rate (Lungengängige Dosis pro Zeiteinheit)
TXA	Tranexamic Acid (Tranexamsäure)
V	Partikelgeschwindigkeit
$\Lambda$	Mittlere freie Weglänge der Gasmoleküle
$\pi$	Kreiszahl Pi
$\mu\text{m}$	Mikrometer

### III. **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Die **Abbildungen** der eingereichten oder publizierten Veröffentlichungen sind an dieser Stelle nicht aufgelistet.

Abbildung 1: *Entscheidungsbaum zur Auswahl von Inhalationsgeräten nach Voshaar et al.*

Abbildung 2: *Entscheidungsbaum zur Auswahl von Inhalationsgeräten für Kinder nach Kamin et al.*

Die **Tabellen** der eingereichten oder publizierten Veröffentlichungen sind an dieser Stelle nicht aufgelistet.

Tabelle 1: *Definition der Aerosolkenngrößen*

# 1. Einleitung

## 1.1. Inhalationstherapie als besondere Form der Arzneimittelapplikation

Die Inhalationstherapie hat einen wichtigen Platz in der Behandlung pulmonaler Erkrankungen. Die große Oberfläche der Lunge eignet sich für eine lokale Arzneimitteltherapie. Als Vorteil ist zu werten, dass die pulmonale Applikation von Arzneistoffen sehr selektiv erfolgt und die notwendige Arzneistoffdosierung geringer ausfallen kann (1, 2). Das wirkt sich positiv auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis aus. Nebenwirkungen werden verringert bei gleichzeitig schnellerem Wirkeintritt ohne First-Pass-Effekt (3). Daneben ist die pulmonale Anwendung von Arzneistoffen in der Regel für Patienten einfach zu erlernen und schmerzfrei in der Anwendung. Inhalativa haben ihren festen Platz in der Behandlung von Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und der genetisch bedingten Krankheit Mukoviszidose. Auch bei einer Vielzahl von Infekten des Atemtraktes sowie bei der Behandlung einer Lungenblutung finden sie wirkungsvolle Anwendung. Neben der überwiegend lokalen Anwendung von Arzneistoffen wird mittlerweile auch die systemische Therapie mittels inhalativer Applikation erforscht. In Frage kommende Wirkstoffe sind zum Beispiel Hormone wie Insulin, Peptidarzneistoffe sowie Antibiotika (4, 5).

## 1.2. Anatomie der Lunge und Einfluss auf die Aerosoldeposition

Die Lunge ist das zentrale Organ für den Gasaustausch. Primär findet hier die Oxygenierung des Blutes sowie die Abgabe von während der Zellatmung entstandenem Kohlenstoffdioxid statt. Daneben spielt die Lunge eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichtes des menschlichen Körpers.

Anatomisch besteht die Lunge aus zwei Flügeln, die wiederum in mehrere Lappen segmentiert sind. Der rechte Lungenflügel ist aus drei, der linke aus zwei Lappen aufgebaut. Charakteristisch für den Aufbau der Lunge ist der verjüngende, dem feinen Geäst eines Baumes ähnelnde, Verlauf der Atemwege. Beginnend im Mund-Rachenraum führt die Luftröhre in die Bronchien. Dort findet eine erste Verzweigung der Atemwege statt, die verantwortlich ist für die Bildung der beiden Lungenflügel. Die Atemwege verzweigen sich nun vielfach über insgesamt 23 Teilungsgenerationen bis in den Alveolen der Endpunkt erreicht wird (6). Die Alveolen sind der Ort des Gasaustausches. Der Durchmesser der jeweiligen Atemwegsbahn nimmt dabei stetig, von 12 mm im Hauptbronchus auf 0,41 mm in den Alveolen, ab. Durch die vielfache Verzweigung wird eine enorme Oberfläche von ca. 130 m<sup>2</sup> erreicht (7).

Die Art und Weise wie inhalierte Partikel mit der Lunge wechselwirken hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Neben Größe, Form und elektrostatischer Aufladung des Partikels, spielen die Atemstromstärke und Inhalationstechnik sowie die anatomische Form der Atemwege eine maßgebliche Rolle. Prinzipiell werden fünf verschiedene Arten der Arzneistoffabscheidung in der Lunge unterschieden:

1. Impaktion
2. Sedimentation
3. Diffusion
4. Interzeption
5. Elektrostatische Abscheidung

Die Faktoren Impaktion, Sedimentation sowie Diffusion sind hierbei maßgeblich an den Abscheidungs Vorgängen beteiligt. Die beiden Prozesse Interzeption und elektrostatische Abscheidung nehmen zu einem deutlich geringeren Teil an Abscheidungs Vorgängen in der Lunge teil. Optimale Ergebnisse bei der Partikeldeposition in der Lunge lassen sich mit Teilchengrößen zwischen 0,5 – 5 µm erreichen (8). Größere Partikel werden sehr früh in den oberen Atemwegen abgeschieden, kleinere Partikel in vielen Fällen wieder ausgeatmet.

Die Partikelform sowie die Atemstromstärke spielen eine wichtige Rolle bei der **Impaktion**. Die Luft strömt nicht in gerader Linie durch die Atemwege, sondern ist gezwungen, den anatomischen Gegebenheiten zu folgen. Dabei zeigt sich, dass Partikel mit hoher Trägheit dem Luftstrom nicht mehr folgen können, sondern an den Biegungen des Mund-Rachenraumes und den Abzweigungen der tieferen Lungenbereichen aufprallen. Partikel mit hoher Dichte und großen Durchmesser sind wegen ihrer großen Trägheit eher davon betroffen.

Der Prozess der **Sedimentation** hängt, wie bei der Impaktion, maßgeblich von der Dichte und dem Durchmesser eines Partikels sowie der Viskosität des umgebenden Mediums Luft ab. Partikel mit größerer Dichte und mit größerem Durchmesser sedimentieren dabei stärker als Partikel mit kleinem Durchmesser oder geringerer Dichte. Der Prozess der Sedimentation lässt sich physikalisch mit dem Gesetz von Stoke (Siehe Abschnitt 1.3.2) beschreiben. Es handelt sich dabei um einen zeitabhängigen Prozess. Das bedeutet, dass die Abscheidung durch Sedimentation umso effektiver ist, je länger sich das entsprechende Teilchen in der Lunge befindet. Die Zeitdauer ist von der Inhalations- und Atemtechnik des Patienten abhängig. So kann ein Anhalten der Luft nach der Inhalation und vor dem Ausatmen die sedimentierte Menge an Teilchen erhöhen (9, 10).

Die **Diffusion** betrifft sehr kleine Partikel von unter einem Mikrometer. Diese Partikel werden kaum durch Impaktion abgeschieden, da sie dem Luftstrom mühelos bis tief in die Lunge folgen können. Die Sedimentation dieser Partikel ist gering, da sie nur von geringer Dichte und kleinem Durchmesser sind. Vielmehr unterliegen diese Partikel der Brownschen Bewegung. Hierbei handelt es sich um zufällige Wärmebewegungen der Moleküle, die die Partikel umgeben. Daraus resultiert eine zufällige Eigenbewegung der betrachteten Partikel. Zusätzlich kommt es zu zufälligen Zusammenstößen mit den umgebenden Luftmolekülen. Eine Ablagerung dieser kleinen Partikel geschieht nur dann, wenn die Partikel durch Ihre Eigenbewegung oder durch den Impuls eines Luftmoleküls die Oberfläche der Atemwege berührt. Auch bei diesem Prozess hilft das längere Verweilen des Partikels in der Lunge um eine maximale Deposition zu erreichen.

Bei der Aerosoldeposition durch **Interzeption** spielt die Form eines Partikels eine wichtige Rolle. Gestreckte, faserartige oder ausladende Partikel werden bei diesem Prozess primär durch direkte Berührung mit dem umliegenden Gewebe der Atemwege abgefangen. Durch Interzeption werden Partikel früher deponiert, als dies aufgrund ihrer der Dichte oder dem Durchmesser der Fall sein sollte. Da Arzneistoffpartikel für gewöhnlich sehr klein und zudem eher eine sphärische Form besitzen, spielt die Abscheidung durch Interzeption in der pharmazeutischen Anwendung eine untergeordnete Rolle.

Die **elektrostatische Abscheidung** beruht auf Anziehungsvorgängen zwischen elektrisch geladen Partikeln und den entgegengesetzt geladenen Oberflächen der Atemwege. Da diese Vorgänge in der Praxis äußerst schwer nachzuweisen sind, ist die genaue Rolle dieser Abscheidungsform noch nicht in Gänze wissenschaftlich erforscht und bekannt. Auch lässt sich

nicht genau beziffern, welchen Anteil die elektrostatische Abscheidung an der Gesamtmenge der in der Lunge abgeschiedenen Partikel besitzt.

### 1.3. Spezifika der Inhalationstherapie

#### 1.3.1 Inhalanda nach Ph. Eur. 0671

Für jede Arzneimittelzubereitung zur Inhalation (Inhalanda) gilt die Ph. Eur. 0671 (11). Dort sind Inhalanda wie folgt definiert: „Zubereitungen zur Inhalation sind Darreichungsformen, die in der Lunge als Dampf oder Aerosol angewendet werden, um dort Wirkstoffe für eine lokale oder systemische Wirkung freizusetzen. Sie sind flüssige, halbfeste oder feste Zubereitungen, die einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die in einem geeigneten Träger gelöst oder dispergiert sein können. Zubereitungen zur Inhalation können in Abhängigkeit von der Art der Zubereitung Konservierungsmittel und weitere Zusätze wie Treibmittel, Kosolvenzien, Verdünnungsmittel, Wirkstoffträger, Lösungsvermittler, Stabilisatoren sowie andere enthalten. Die Hilfsstoffe dürfen die Funktionen der Schleimhaut der Atemwege und ihrer Zilien nicht nennenswert beeinträchtigen.“ Der pH-Wert der Zubereitung ist auf einen Bereich von 3 – 10 begrenzt. Zur Osmolarität sowie zu konkreten Werten der mittleren Partikeldurchmesser (MMAD) und der Anteil feiner lungengängiger Partikel (FFP) der Inhalanda enthält die Monographie keine Spezifikationen. Prüfungen zur Charakterisierung der Verneblungseigenschaften sind in Ph. Eur. 2.9.44 beschrieben (12). Danach werden „Zubereitungen, die zur pulmonalen Anwendung mittels Vernebelung bestimmt sind, mit Hilfe folgender Prüfungen charakterisiert:

- Freisetzungsrates des Wirkstoffs und Gesamtmenge an abgegebenem Wirkstoff
- Aerodynamische Beurteilung der durch Vernebelung abgegebenen Aerosole.“

#### 1.3.2. Physikalische Grundlagen des Aerosolverhaltens

Die Art und Weise wie sich Partikel innerhalb der Lunge verhalten und wechselwirken beruht auf unterschiedlichen physikalischen Gesetzen. Wesentlich ist das Gesetz von Stokes, welches die Abhängigkeit der Reibungskraft eines sphärischen Körpers von seinem Radius, der Viskosität des umgebenden Mediums sowie der Partikelgeschwindigkeit beschreibt. Das Gesetz beschreibt dabei die Reibungskraft eines Partikels im Medium Luft in einer laminaren Strömung (13).

Das Gesetz von Stokes lautet:

$$F_R = 6\pi r\eta v$$

Die einzelnen Formelzeichen beschreiben hierbei ([Einheit]):

- $F_R$  = Reibungskraft [N]
- $r$  = Partikelradius [m]
- $\eta$  = Dynamische Viskosität des umgebenden Mediums [Pa\*s]
- $v$  = Partikelgeschwindigkeit [m/s]

Das Gesetz von Stokes lässt sich allerdings nur anwenden, wenn die Partikel hinreichend groß sind. Werden die beschriebenen Partikel deutlich kleiner, wie dies bei der Betrachtung von Aerosolen zur Inhalation der Fall ist, wird das Gesetz ungenau. Dies ist der Fall, wenn die sinkenden Partikel sich in einer ähnlichen Größenordnung befinden wie die mittlere Weglänge

der Gasmoleküle des sie umgebenden Mediums. In diesem Fall ist es notwendig den sogenannten Cunningham Korrekturfaktor anzuwenden (14). Hierbei werden die mittlere Weglänge der Gasmoleküle und drei experimentell bestimmte Konstanten für das Medium Luft berücksichtigt. Daraus resultiert das Stokes-Cunningham-Gesetz:

$$F_R = \frac{6\pi r \eta v}{1 + \frac{\lambda}{r} \left( A_1 + A_2 \cdot e^{-A_3 \frac{r}{\lambda}} \right)}$$

- $\lambda$  = Mittlere freie Weglänge der Gasmoleküle [nm] (68 nm; Standardbedingungen für Luft)
- $A_x$  = Experimentell bestimmte Konstanten, für Luft gilt dabei:

$$A_1 = 1,257$$

$$A_2 = 0,400$$

$$A_3 = 1,10$$

Dieser Term wird für Standardbedingungen an der Luft auch gemeinhin mit folgender, vereinfachter Näherung verwendet:

$$F_R \approx \frac{6\pi r \eta v}{1 + 1,63 \frac{\lambda}{r}}$$

### 1.3.3. Aerosolkenngößen

Die Freisetzungsrate des Wirkstoffs bei der Vernebelung wird mit dem Aerosol-Output (AO) und der Aerosol-Output-Rate (AOR) charakterisiert. Die aerodynamische Beurteilung erfolgt mit:

- dem mittleren Durchmesser der generierten Aerosolpartikel = Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD)
- der geometrischen Standardabweichung = Geometric Standard Deviation (GSD)
- dem Anteil an feinen lungengängigen Partikeln  $< 5 \mu\text{m}$  und  $< 3 \mu\text{m}$  = Fine Particle Fraction (FPF)  $< 5 \mu\text{m}$  and  $< 3 \mu\text{m}$ .

Eine große Fraktion der feinen Partikel verbessert die Deposition von Wirkstoff in den tiefen Bereichen der Lunge. Je höher der FPF  $< 5 \mu\text{m}$ , desto besser eignet sich das Aerosol für die Behandlung tiefer Bereiche der Lunge. Inhalatoren, die eine besonders hohe Fraktion an Teilchen  $< 3 \mu\text{m}$  erzeugen, sind darüber hinaus besonders für die Behandlung von Lungenerkrankungen von pädiatrischen Patienten geeignet. Grundsätzlich ist eine Kombination aus niedrigem MMAD und hohem FPF  $< 5 \mu\text{m}$  wünschenswert, um eine höchstmögliche Deposition von Wirkstoff in der Lunge zu erreichen.

Aus der mathematischen Kombination der quantitativen und der qualitativen Parameter lassen sich sowohl die Gesamtmenge an erzeugten lungengängigen Partikeln  $< 5 \mu\text{m}$  (Total Respirable Delivered Dose  $< 5 \mu\text{m}$ , RDD  $< 5 \mu\text{m}$ ) als auch die entsprechende lungengängige Dosis pro Zeiteinheit (Respirable Dose Delivery Rate  $< 5 \mu\text{m}$ , RDDR  $< 5 \mu\text{m}$ ) berechnen. Damit lässt die Leistungsfähigkeit von Inhalatoren unterschiedlicher Hersteller vergleichen. Vernebler mit

hoher RDDR < 5 µm ermöglichen eine schnelle und effektive Verneblung von Wirkstoff und eine bestmögliche Deposition von Partikeln in tiefen Bereichen der Lunge. in Tabelle 1 sind die Aerosolkenngrößen tabellarisch zusammengestellt.

*Tabelle 1: Definition der Aerosolkenngrößen*

<b>Aerosolkenngröße (Abkürzung) [Einheit]</b>	<b>Definition</b>
Aerosol-Output (AO) [mg]	Vernebelte Wirkstoffmenge vom Start der Messung bis zu einem definierten Endpunkt
Aerosol-Output-Rate (AOR) [mg/min]	Wirkstoffmenge, die pro Minute vernebelt wird
Mittlerer Durchmesser der Aerosolpartikel (MMAD) [µm]	Durchschnittliche Größe eines einzelnen Aerosolteilchens einer erzeugten Aerosolwolke
Geometrische Standardabweichung (GSD)	Streuung der Partikelgröße
Feinpartikeldosis <5 µm (FPD < 5 µm) [mg]	Wirkstoffmenge aller Teilchen kleiner als 5 µm
Anteil an feinen lungengängigen Partikeln < 5 µm und < 3 µm (FPF < 5 µm und < 3 µm) [%]	Anteil Partikel kleiner 5 µm und kleiner 3 µm einer erzeugten Aerosolwolke
Lungengängige Dosis < 5 µm (RDD < 5 µm) [mg]	Wirkstoffmenge an Partikeln kleiner 5 µm, die voraussichtlich in den tiefergelegenen Lungenbereichen deponiert werden
Rate der lungengängigen Dosis < 5 µm (RDDR < 5 µm) [mg/min]	Wirkstoffmenge an Partikeln kleiner 5 µm welche pro Minute voraussichtlich in den tiefergelegenen Lungenbereichen deponiert werden

#### **1.4. Kategorien und Funktionsweisen von Inhalationsgeräten**

Grundsätzlich lassen sich Inhalationsgeräte den folgenden Kategorien zuordnen:

- Dosieraerosole (Metered dose inhaler, MDI oder auch pressurized metered dose inhaler, pMDI)
- Trockenpulverinhalatoren (Dry powder inhaler, DPI)
- Respimat®
- Druckluftvernebler (Düsen-, Ultraschall- und Membranvernebler)

**Dosieraerosole** sind die am meisten verbreiteten Inhalatortypen. Sie sind leicht in der Anwendung, besitzen eine hohe Dosisgenauigkeit und gelten als robust. Die Funktionsweise beruht

auf einem flüssigen Treibgas, welches zusammen mit dem Arzneistoff in der Kartusche als Suspension oder Lösung vorliegt. Auf Knopfdruck gibt das Dosieraerosol eine definierte Menge an Suspension oder Lösung ab. Das resultierende Partikelspektrum liegt in einem niedrigen und damit für den Therapieerfolg günstigen Bereich. Bei Lösungsaerosolen wird ein MMAD von ca. 1 µm und bei Suspensionsaerosolen von 4-5 µm erreicht.

Die hohe Austrittsgeschwindigkeit des Dosieraerosols, und die notwendige Koordination zwischen Auslösen und Einatmen sind bei der Inhalation mittels Dosieraerosolgeräten zu beachten. Eine nicht korrekt ausgeführte Koordination führt zu einer erhöhten oropharyngealen Deposition. Dieses Defizit kann mit atemzuggetriggerten Dosieraerosolen (z.B. Ventolair Autohaler, Easy-Breathe) ausgeglichen werden. Bei diesen Dosieraerosolen erfolgt die Dosisabgabe erst, wenn die Atemzugstärke einen bestimmten kritischen Wert überschreitet.

Als Inhalierhilfe kann ein Spacer verwendet werden. Als Spacer bezeichnet man eine Kammer die zwischen das Dosieraerosol und den Mund des Patienten zwischengeschaltet wird. Mit Hilfe des Spacers lässt sich die Freigabe des Dosieraerosols von der Einatmung entkoppeln. Dieses Vorgehen bringt einige Vorteile mit sich, insbesondere bei Patienten die Schwierigkeiten haben eine korrekte Koordination zwischen Auslösen des Aerosols und Einatmung zu bewerkstelligen. Neben der erleichterten Abstimmung zwischen Auslösen und Einatmen, wird durch den Spacer eine etwaige Reizung des Rachens, zum Beispiel durch Kältereize, vermindert. Des Weiteren kann bei der Inhalation von kortisonhaltigen Dosieraerosol die Nebenwirkungen des inhalierten Kortisons (Mundsoor) vermindert werden.

Bei den **Trockenpulverinhalatoren** (DPI) liegt der zu inhalierende Arzneistoff im Gemisch mit notwendigen Hilfsstoffen als Feststoff vor. Unterschieden wird dabei zwischen Einzeldosen-DPI und Mehrdosen-DPI.

Das Arzneimittel liegt bei den Einzeldosen-DPI in Form von gefüllten Kapseln als Einzeldosis vor. Die leeren Kapseln werden nach dem Inhalieren entsorgt; vor dem nächsten Inhalieren wird eine neue Kapsel in den Inhalator eingelegt. Die Geräte sind Mehrweggeräte.

Im Gegensatz dazu befinden sich im Mehrdosen-DPI zahlreiche Arzneistoffdosen. Vor der Inhalation wird der Inhalator gespannt, wobei die für eine Inhalation geplante Arzneistoffmenge bereitgestellt wird. Bei den Mehrdosen-DPI gibt es Geräte zur Einmalverwendung, die nach Aufbrauchen aller Dosierungen (Ersichtlich am eingebauten Zählwerk) entsorgt werden. Es gibt auch Mehrweggeräte die sich wiederholt mit einer Mehrdosenkartusche beladen lassen.

Bei der Pulverinhalation wird das Pulver durch schnelles, kräftiges Einatmen beschleunigt und der Inhalation zugänglich gemacht. Dazu ist eine Mindestatemstromstärke erforderlich. Sie beträgt je nach DPI-Modell zwischen 20 und 60 L/min (15, 16). Kann ein Patient diese Mindestatemstromstärke nicht erzeugen, so ist ein DPI nicht geeignet und es sollte auf andere Inhalatoren umgestellt werden.

Beim **Respimat®** handelt es sich um einen patentierten Inhalator der Firma Boehringer Ingelheim. Der Respimat® nimmt eine Zwischenstellung zwischen dem Dosieraerosol und den Verneblern ein. Es handelt sich um einen Flüssigkeitszerstäuber der auf Knopfdruck eine Einzeldosis freisetzt. Im Unterschied zu den klassischen Dosieraerosolen wird die Sprühwolke über einen Zeitraum von ungefähr 1,5 Sekunden bereitgestellt und strömt ungefähr 10-fach langsamer aus (17). Der Respimat® funktioniert unabhängig von Treibgas, Druckluft oder der Atemstromstärke des Patienten. Die zur Erzeugung des Aerosols benötigte Energie wird mithilfe einer Feder erzeugt, die vom Patienten vor der Anwendung gespannt wird. Auf Knopfdruck wird die Feder gelöst und das zu vernebelnde Arzneimittel aus dem Reservoir durch ein

Steigrohr gedrückt. Eine weitere Besonderheit des Respimat® liegt in der Methode der Aerosolbildung. Das Arzneimittel wird durch zwei Düsen gepresst, welche in einem definierten Winkel aufeinander gerichtet sind. Durch das Aufeinanderprallen der zwei Jetströme entsteht ein sehr feines Aerosol, dessen Partikelgröße in einem für die Inhalationstherapie günstigen Bereich zwischen 1 bis 5,8 µm liegt (18).

#### **1.4.1 Aufbau und Funktionsweise von Verneblern**

Die unterschiedlichen Verneblertypen unterscheiden sich sowohl in ihrem technischen Aufbau als auch in ihrer Funktionsweise. Es wird grundsätzlich zwischen einer aktiven und einer passiven Aerosolentstehung unterschieden.

Bei der aktiven Aerosolisierung werden die Inhalanda durch verschiedene Mechanismen zerstäubt und stehen dem Patienten unmittelbar und ohne eigenes Zutun zur Inhalation zur Verfügung. Die Aerosolbildung geschieht durch Druckluft bei den gängigen Druckluftverneblern, durch Treibgase bei den Dosieraerosolen oder durch mechanische Federspannung beim Respimat.

Bei den Verneblern wird durch Druckluft bzw. durch Schwingungen zunächst ein Aerosol mit einem breiten Partikelgrößenspektrum erzeugt, das sogenannte Primäraerosol. Abhängig von der Art der pulmonalen Erkrankung und dem Zielbereich in den Atemwegen ist ein spezifisches Partikelgrößenspektrum erforderlich. Beispielsweise eignet sich ein Partikelspektrum mit großem MMAD zur Behandlung der oberen Atemwege und eines mit kleinem MMAD zur Behandlung der tiefergelegenen Atemwege. Um ein Partikelgrößenspektrum mit einem bestimmten MMAD zu erzeugen, kommt eine Prallplatte zum Einsatz. Die Prallplatten verhindern, dass Partikel, die eine bestimmte Größe überschreiten, passieren können. Stattdessen werden diese Tröpfchen in das Flüssigkeitsreservoir zurückgeworfen und das Volumen steht zur erneuten Verneblung bereit (sogenanntes „Aerosol-Recycling“). Entsprechend treten überwiegend Partikel aus dem Vernebler aus, die unterhalb der durch die Prallplatte definierten Maximalgröße liegen. Hierbei spricht man vom Sekundäraerosol, welches dem Patienten zur Inhalation zur Verfügung steht. Allerdings geht mit einer Erhöhung des Feinpartikelanteils des Sekundäraerosols eine Verringerung des Aerosoloutputs einher, was wiederum zu einer Verlängerung der Inhalationszeit führt. Wichtig ist, dass bei der Verwendung eines Verneblers auf die strikte Einhaltung der vom Hersteller vorgegebenen Hygienemaßnahmen geachtet wird. Zudem muss der Vernebler spätestens nach 2 Jahren durch ein neues Gerät ersetzt werden. Bei längerer Nutzung verschiebt sich das Partikelspektrum des erzeugten Aerosols hin zu größeren Partikeln, die für die Inhalationstherapie weniger gut geeignet sind. Durch Einwirkung der Arzneimittellösungen auf die Kunststoffteile und die Membranen kommt es zur Abnutzung und Materialermüdung. Außerdem verschlechtern sich die hygienischen Eigenschaften. Insbesondere bei abgenutzten Materialien lassen sich auch durch gründlichste Reinigung nie alle Keime entfernen, was zu Infektionen führen kann.

Im Allgemeinen sind Vernebler einfach zu bedienen und eignen sich auch für Patientengruppen, die mit anderen Inhalatoren Anwendungsprobleme haben. Dazu zählen insbesondere:

- Geriatrische Patienten
- Säuglinge, Kleinkinder und Jugendliche
- Personen mit körperlicher oder geistiger Behinderung
- Intensivmedizinische Patienten

Auch gibt es eine Reihe von Arzneistoffen, wie beispielsweise bestimmte Antibiotika, Enzympräparate und Mukolytika, die nur zur Inhalation mittels Druckluftverneblung verfügbar sind.

### **Druckluft- oder Düsenvernebler (Jet nebulizer)**

Druckluftvernebler nutzen komprimierte Druckluft, um ein Aerosol zu erzeugen. Die notwendige Druckluft kann entweder mithilfe eines internen Kompressors erzeugt oder alternativ über Gasflaschen oder Druckluftleitungen zugeführt werden. Die Druckluft wird anschließend durch eine Düse geleitet. Die Aerosolbildung entsteht gemäß dem Venturi Effekt / Strömung nach Bernoulli. Hierbei wird Druckluft durch ein Rohr gepresst, in welches eine Engstelle eingebaut ist. An der Stelle des geringsten Querschnitts befindet sich die Öffnung eines Steigrohres, welches in der Verneblerflüssigkeit mündet. Durch die schlagartige Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit der Druckluft an der Engstelle kommt es zu einem Unterdruck. Dieser Unterdruck saugt über das Steigrohr Flüssigkeit an und zerstäubt diese beim Übertritt in den Strömungskanal der Druckluft.

Es kommen bei den Druckluft- oder Düsenverneblern verschiedene Verneblertypen zum Einsatz:

- Standard (konstanter AO)
- Atemzuggestützt (erhöhter AO während der Einatmung durch verstärkte Luftzufuhr)
- Atemzugausgelöst (kein konstanter AO, Aerosol wird nur während der Einatmung freigesetzt)

Druckluftvernebler sind sehr gut geeignet zur Verneblung von wässrigen Lösungen, Suspensionen von Arzneistoffen, einschließlich biologischen Arzneistoffen (z.B. Proteine). Liposomen eignen sich nur sehr eingeschränkt zur Verneblung, da sie mechanisch zerstört werden können. Ätherische Öle und hochviskose Zubereitungen sind nicht zur Verneblung geeignet und können die Düsen blockieren.

### **Ultraschallvernebler (Ultrasonic nebulizer)**

Durch die Schwingung eines Piezokristalles wird eine hochfrequente elektrische Welle erzeugt. Diese führt zur Entstehung von Kapillarwellen. Höhere Schwingungsfrequenzen erzeugen ein Aerosolspektrum mit kleinerem MMAD. Daraus resultiert ein höherer Energieaufwand und damit eine höhere thermische Belastung der Zubereitung. Eine zu starke thermische Belastung kann zu Zersetzung der Arznei- und Hilfsstoffe führen. Entsprechend muss eine ausgewogene Balance aus optimaler Partikelgröße und thermischer Belastung der Inhalanda gefunden werden. Ultraschallvernebler sind eine gute Wahl für die Verneblung von wässrigen Zubereitungen mit niedriger Viskosität. Die Ultraschallverneblung von Zubereitungen mit höherer Viskosität, von Suspensionen, Proteinen oder Liposomen ist nur sehr eingeschränkt möglich. Insbesondere die thermische Belastung ist für Proteine und Liposomen problematisch. Die Eignung muss im Einzelfall geprüft werden. Keinesfalls möglich ist die Verneblung von ätherischen Ölen. Dabei besteht zusätzlich die Gefahr, dass die Düsen verklebt werden.

## **Membranvernebler (Mesh/membrane nebulizer)**

Ein Aerosol mit einem definierten Partikelspektrum wird erzeugt, indem die Inhalationszubereitung durch eine Membran mit einer entsprechenden Porengröße gepresst wird. Die Membran kann je nach Verneblertyp entweder statisch bleiben oder in Vibration versetzt werden. Bei der vibrierenden Membran bringt ein elektrisch angeregter Piezoring die Membran zum Schwingen, wodurch feine Aerosoltröpfchen entstehen.

Die Membranvernebler sind sehr gut geeignet zur Verneblung von wässrigen und niedrig viskosen Zubereitungen. Die Verneblung von Suspensionen, Proteinen, Liposomen und höherviskosen Zubereitungen ist nur eingeschränkt möglich. Die thermische Belastung für Proteine und Liposomen ist geringer als bei den Ultraschallverneblern. Hier muss im Einzelfall geprüft werden, welche Zubereitung vernebelt werden kann. Eine Verneblung von ätherischen Ölen ist keinesfalls möglich, da die Öle die Poren verkleben.

### **1.5. Auswahl des geeigneten Inhalationsgerätes bei Erwachsenen und Kindern**

Neben den physikalischen Gesetzen und den Wechselwirkungen zwischen den Aerosolpartikeln und der Lunge sind folgende Parameter relevant für die Effektivität der Inhalationstherapie:

- Physikalisch-chemische Eigenschaften der Inhalanda
- Funktionsweise des Inhalators (Device)
- Patientenbezogene Faktoren

Für die Formulierung von Inhalanda ist die Löslichkeit des Wirkstoffes in der Trägerlösung sowie die Stabilität der Formulierung relevant. So muss eine Suspension zur Verneblung andere Anforderungen erfüllen als eine Lösung und ein adäquates Aufschütteln vor der Inhalation sichergestellt sein. Auch kann die Hygroskopie des Arzneistoffs die Charakteristika des erzeugten Aerosols verändern. Hygroskope Partikel ziehen Wasser aus der umgebenden Luft an, wodurch sich der Aerosoltropfen vergrößert und dieser so potenziell früher abgeschieden wird. Eine hohe Viskosität der Zubereitung kann eine inhalative Therapie deutlich erschweren oder sogar unmöglich machen.

Die Kenntnis der von unterschiedlichen Inhalatoren erzeugten Aerosoleigenschaften und der notwendigen Inhalationstechnik ist von hoher Wichtigkeit für die Auswahl des geeigneten Inhalationsgerätes und damit das optimale Gelingen einer inhalativen Arzneimitteltherapie. Nicht jeder Inhalator ist für jedes Krankheitsbild und für jeden Patienten in gleichem Maße geeignet. Bei der Auswahl des geeigneten Gerätes ist insbesondere die optimale Partikelgrößenverteilung zu berücksichtigen. Behandlungen der oberen Atemwege benötigen ein anderes Aerosolspektrum als die Behandlung der tiefen Bereiche der Lunge. Je nach Inhalatortyp verändern sich die Partikelform und -größe sowie die elektrische Ladung der Partikel. Auch unterscheiden sich je nach Inhalator und Atemtechnik die Arzneistoffdosis, die dem Patienten zur Verfügung steht (16).

Die Art und Weise wie die der Patient den Inhalator anwendet, beeinflusst die Erfolgchancen der Inhalationstherapie. Falsche Vorbereitung des Inhalators, falsche Atemtechnik und Inhalationszeit und ungenügende Compliance können den Therapieerfolg erheblich einschränken

(19). Ungewöhnliche Atemwegsmorphologie und Obstruktionen können Grund für eine verstärkte oropharyngeale Deposition sein. Atemvolumen, Atemfluss und Atemfrequenz des Patienten beeinflussen ebenfalls die Aerosoldeposition.

Zur Auswahl des geeigneten Inhalationsgerätes bei Erwachsenen eignet sich der Entscheidungsbaum nach Voshaar et al. an (s. Abb. 1)

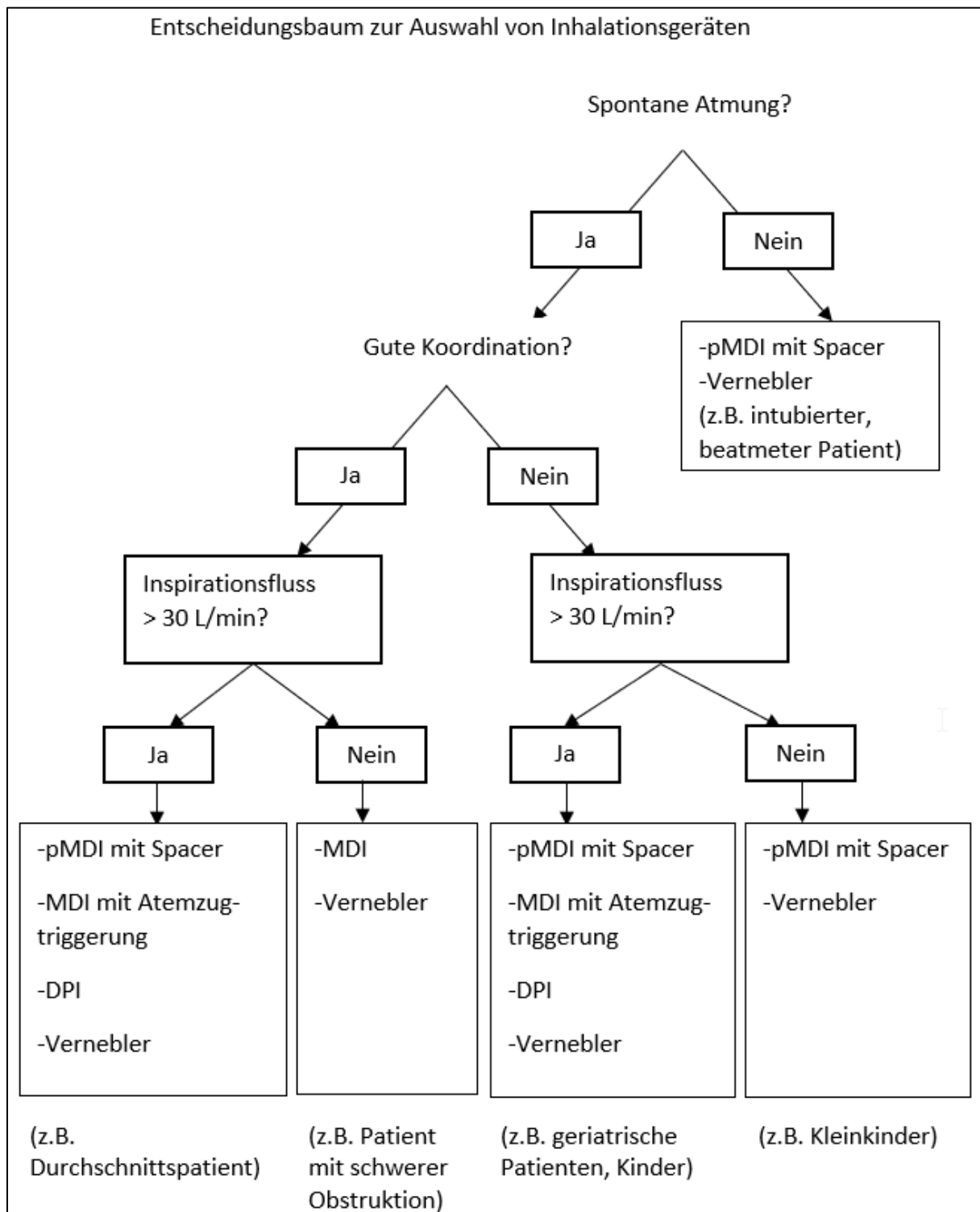


Abb. 1. Entscheidungsbaum zur Auswahl von Inhalationsgeräten nach Voshaar et al. (20)

Bei der Behandlung von Kindern kann der passenden Inhalator nach dem modifizierten Entscheidungsbaum in Abb. 2. verwendet werden.

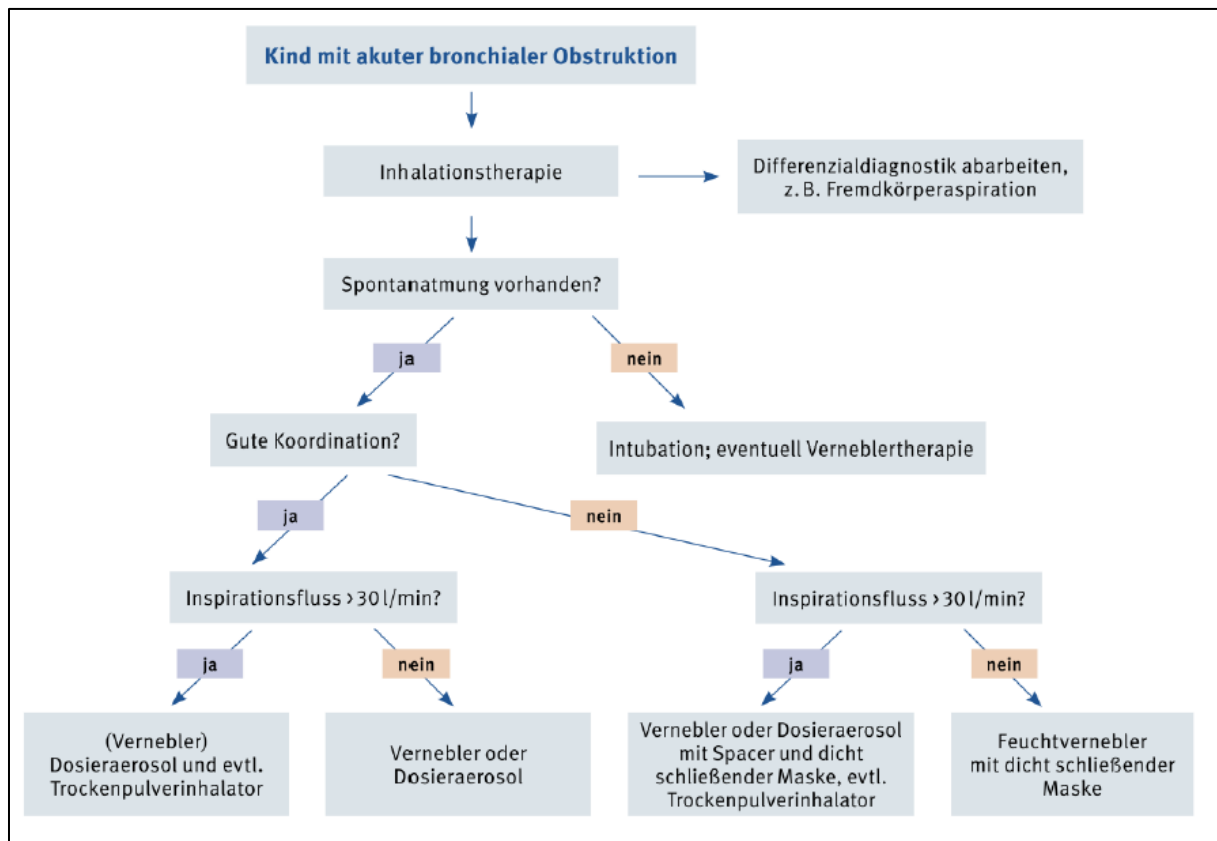


Abb. 2. Entscheidungsbaum zur Auswahl von Inhalationsgeräten für Kinder nach Kamin et al. (21)

## 2. Zielsetzung

Eine inhalative Arzneimitteltherapie bietet als lokale Therapie von Atemwegserkrankungen eine Reihe von Vorteilen. Allerdings sind an einer optimalen Inhalation viele Einflussfaktoren beteiligt, die aufeinander abgestimmt sein müssen. Ein gutes Ergebnis für den Patienten und seinen Krankheitsverlauf kann nur erzielt werden, wenn die Inhalation in allen Teilprozessen möglichst vorteilhaft abläuft. Der gesamte Inhalationsprozess erstreckt sich dabei von der Auswahl des Inhalators und der passenden Formulierung eines geeigneten Inhalationsarzneimittels über die Vorbereitung des Inhalators bis hin zur eigentlichen Durchführung der Inhalation durch den Patienten.

Ziel dieser Arbeit war es, bei den verschiedenen Prozessschritten des Inhalationsvorganges potenzielle Nachteile zu detektieren und Optimierungsmöglichkeiten für den Inhalationsvorgang aufzuzeigen. Dazu wurden verschiedene Einflussfaktoren bei der Anwendung von Inhalanda experimentell geprüft. Die Untersuchungen bezogen sich auf gerätebezogene, arzneimittelbezogene und anwendungsbezogene Aspekte der Inhalation mit Inhalationssystemen.

Im Wesentlichen bezogen sich die Untersuchungen auf die folgenden drei Zielsetzungen:

- Schaffung von Evidenz zur Auswahl eines Druckluftverneblers basierend auf experimentell bestimmten Freisetzungsraten und aerodynamischen Verhalten der mittels Druckluft erzeugten Aerosole. Hierbei wurden für 13 in Deutschland marktübliche Druckluftvernebler mithilfe eines standardisierten Verfahrens (Euronorm EN 13 544-1:2007 + A1 (Aug. 2009)) die folgenden Eigenschaften untersucht:
  - Aerosol output (AO)
  - Aerosol output rate (AOR)
  - Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD)
  - Fine Particle Fraction  $< 5 \mu\text{m}$  und  $< 3 \mu\text{m}$  (FPF  $< 5 \mu\text{m}$  und  $< 3 \mu\text{m}$ )
  - Total Respirable Delivered Dose  $< 5 \mu\text{m}$  (RDD  $< 5 \mu\text{m}$ )
  - Respirable Dose Delivery Rate  $< 5 \mu\text{m}$  (RDDR  $< 5 \mu\text{m}$ ).

Die Ergebnisse der im direkten Vergleich analysierten Verneblereigenschaften sollen es dem behandelnden Arzt erlauben, den für den geplanten Zweck optimalen Vernebler auszuwählen.

- Schaffung von Evidenz für die inhalative Anwendung von Tranexamsäure Lösung mittels Membranverneblung bei Patienten mit Hämoptysen. Dazu wurde in einer Proof-of-Concept Studie erstmals die Verneblung einer wässrigen Tranexamsäurelösung 100 mg/mL simuliert und die Verneblungscharakteristika experimentell bestimmt. Die medizinische Literatur liefert für den off-label-use von Tranexamsäure mittels Inhalation zur lokalen Behandlung von Hämoptysen Hinweise für einen klinischen Nutzen. Allerdings sind die Verneblungseigenschaften von Tranexamsäure Lösung unterschiedlicher Konzentrationen und die resultierenden Aerosolcharakteristika nicht bekannt. Mittels eines Next Generation Impactors (NGI) wurden bei der Verneblung von Tranexamsäurelösung 100 mg/mL mit zwei unterschiedlichen Volumenflussraten (15 L/min und 30 L/min) die folgenden Eigenschaften untersucht:
  - Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD)

- Geometric Standard Deviation (GSD)
  - Fine Particle Dose < 5  $\mu\text{m}$  (FPD < 5  $\mu\text{m}$ )
  - Fine Particle Fraction < 5  $\mu\text{m}$  (FPF < 5  $\mu\text{m}$ ).
- Optimierung der Anwendung von Inhalationsgeräten durch Patienten mittels videobasierter Schulung und Anleitung durch einen Apotheker. Im Rahmen der Qualitätssicherung der Inhalationstherapie stationär im Krankenhaus behandelter Patienten war es Ziel, die Kompetenz im Umgang mit Inhalationsgeräten zu verbessern. Zunächst wurden die Patienten bei der Anwendung ihres Inhalationsgeräts beobachtet und fehlerhafte Abläufe in einer Checkliste dokumentiert. Im Anschluss wurden den Patienten Schulungsvideos der Deutschen Atemwegsliga passend zu ihren jeweiligen Inhalationsgeräten gezeigt und erläutert. Zum Abschluss gaben die Patienten ein Feedback zum Nutzen der Videoschulungen in einem Fragebogen.

## 4. Vergleichende Untersuchung von aktuell in Deutschland vermarkteten Druckluftverneblern und den damit erzeugten Aerosolen

### Zusammenfassung

**Einleitung und Zielsetzung:** Zubereitungen zur Inhalation, die zur Anwendung als Aerosol vorgesehen sind, werden mit Hilfe eines Verneblers oder Inhalators verabreicht (22). Es gibt eine große Zahl an Herstellern entsprechender Inhalatoren mit einer großen Auswahl an verschiedenen Inhalatortypen. In den wenigsten Fällen ist eine direkte Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Geräte möglich. Gibt der Hersteller spezifische Kenngrößen an, fehlen in vielen Fällen exakten Angaben zur Methode mit der die Kenngrößen ermittelt wurden. Frühere Untersuchungen sowohl von unserer als auch von anderen Arbeitsgruppen belegen, wie unterschiedlich die Verneblerperformance ausfallen kann (23, 24). Die Untersuchung von verschiedenen Verneblern mit Salbutamol als Testsubstanz ergab für den Vernebler mit der höchsten MMAD einen 50 % größeren Wert als für den Vernebler mit dem niedrigsten MMAD (4.7  $\mu\text{m}$  vs. 3.2  $\mu\text{m}$ ) (25). In der Leitlinie der European Respiratory Society (ERS) ist angegeben, dass in Abhängigkeit vom eingesetzten Vernebler die inhalierte Arzneistoffdosis der gleichen Inhalationslösung um den Faktor 10 variieren kann (23). Ziel der vorliegenden Untersuchungen war, die Leistung von insgesamt 13 modernen und auf dem deutschen Markt verfügbaren Druckluftverneblern zu vergleichen. Die Ergebnisse sollen bei der Auswahl des für die Indikation und den Patienten geeigneten Verneblungsgerätes helfen.

**Methode:** Die Kenngrößen AO, AOR, MMAD, GSD, FPF < 5  $\mu\text{m}$  und < 3  $\mu\text{m}$ , RDD < 5  $\mu\text{m}$  und RDDR < 5  $\mu\text{m}$  wurden mithilfe eines standardisierten Verfahrens basierend auf der Euronorm EN 13 544-1:2007 + A1 (Aug. 2009) für alle Vernebler in verschiedenen Betriebsmodi ermittelt. Als Standard wird hierbei Natriumfluorid (NaF) mithilfe eines Atemzugsimulators sowie einem Next Generation Impaktor (NGI) vernebelt. Es wurden 9 Vernebler für Erwachsene sowie 4 Vernebler für Kinder nach dieser Methode untersucht. RDD < 5  $\mu\text{m}$  und RDDR < 5  $\mu\text{m}$  wurden mathematisch aus den Messergebnissen ermittelt.

**Ergebnisse:** Die mit der Standardmethode ermittelten Ergebnisse variieren geräteabhängig deutlich in Art und Menge. Der AO lag im Bereich zwischen 1,9 mg bis 6,6 mg NaF und die AOR lag zwischen 0,5 und 1,7 mg NaF/min. Der MMAD hatte eine Spannbreite von 2,1 bis 6,8  $\mu\text{m}$ , die FPF < 5  $\mu\text{m}$  von 33,1 % bis 86,8 % und die FPF < 3  $\mu\text{m}$  von 18,4 % bis 67,2 %. Die berechnete RDD < 5  $\mu\text{m}$  lieferte Werte im Bereich von 0,61 und 5,28 mg NaF und die RDDR < 5  $\mu\text{m}$  im Bereich von 0,37 und 1,10 mg NaF/min.

**Schlussfolgerung:** Mit den verfügbaren Gerätebeschreibungen ist es dem behandelten Arzt nicht möglich, einen für die individuellen Bedürfnisse des Patienten passenden Vernebler auszuwählen und somit eine grundlegende Voraussetzung für eine optimale Inhalationstherapie zu erfüllen. Unsere Messergebnisse, die auf einem standardisierten Verfahren beruhen, erlauben eine indikations- und patientenbezogene Auswahl des Druckluftverneblers und damit eine Optimierung der Inhalationstherapie.

Die Untersuchungen sind Gegenstand der nachfolgenden Originalpublikation:

**Gerrit Seifert, Irene Krämer, Alessandra Rossi, Wolfgang Kamin, Krankenhauspharmazie 2019;40(5):241-9.**



# Vergleichende Untersuchung von aktuell in Deutschland vermarkteten Druckluftverneblern und den damit erzeugten Aerosolen

Gerrit Seifert, Irene Krämer, Mainz, Alessandra Rossi, Parma, und Wolfgang Kamin, Hamm

**Hintergrund:** Der Erfolg einer Inhalationstherapie hängt maßgeblich von den Aerosolcharakteristika der genutzten Druckluftvernebler ab. Die entsprechenden Parameter wurden bei 13 modernen und aktuell in Deutschland verfügbaren Druckluftverneblern in vitro, unter standardisierten Bedingungen untersucht. Vier der Geräte sind laut Herstellerangaben besonders für die Therapie von pädiatrischen Patienten geeignet.

**Methoden:** Die Untersuchungen wurden unter Verneblung von Natriumfluorid (NaF) gemäß Euro-norm EN 13544-1:2007 + A1 (Aug. 2009) mittels Atemzugsimulator (Simulation eines Erwachsenenmanövers) und Next-Generation-Impaktor durchgeführt. Für alle Druckluftvernebler wurde der Aerosol-Output (AO), die Aerosol-Output-Rate (AOR), der mittlere Durchmesser der generierten Aerosolpartikel (MMAD) mit geometrischer Standardabweichung (GSD), der Feinpartikelanteil (Fine particle fraction, FPF < 5 µm und < 3 µm), die gesamte lungengängige Dosis < 5 µm (Total respirable delivered dose < 5 µm, RDD < 5 µm) und die Rate der lungengängigen Dosis < 5 µm (Respirable dose delivery rate < 5 µm, RDDR < 5 µm) experimentell bestimmt bzw. berechnet.

**Ergebnisse:** Der AO betrug minimal 1,9 mg bis maximal 6,6 mg NaF; entsprechend variierte die AOR zwischen 0,4 und 1,7 mg NaF/min. Die erzeugten Aerosole hatten einen MMAD von 2,1 bis 6,8 µm, eine FPF < 5 µm von 33,1% bis 86,8% und eine FPF < 3 µm von 18,4% bis 67,2%. Die GSD streute zwischen 2 und 2,5 µm. Die berechnete RDD < 5 µm lag im Bereich zwischen 0,61 und 5,28 mg NaF und die berechnete RDDR < 5 µm entsprechend zwischen 0,26 und 1,18 mg NaF/min.

**Schlussfolgerung:** Die mit den verschiedenen Verneblern unter standardisierten Bedingungen erzeugten Aerosole variierten deutlich nach Art und Menge. Mithilfe der Untersuchungsergebnisse können die behandelnden Ärzte einen geeigneten Vernebler für spezielle Patientenbedürfnisse auswählen.

Dabei gilt zu berücksichtigen, dass alle Messungen mit demselben Atemvolumen und derselben Atemfrequenz und mit NaF als Modellschubstanz erfolgten.

**Schlüsselwörter:** Druckluftvernebler, Feuchtinhalation, Aerosolcharakteristika, Sinuspumpe, Kaskadenimpaktor

Krankenhauspharmazie 2019;40:241-9.

**B**ei der Therapie von Lungenerkrankungen spielt die Inhalation eine wichtige Rolle. Im Vergleich zu einer systemischen Therapie ist eine deutlich niedrigere Dosis der Arzneistoffe erforderlich. Das wirkt sich günstig auf das Nutzen-Risiko-Profil bzw. die Rate an Nebenwirkungen aus. Oft ist bei der inhalativen Therapie eine höhere Selektivität gegeben. Der Wirkeintritt ist schneller als bei einer systemischen Therapie, bei der der Wirkstoff die Passage durch den Magen-Darm-Trakt und den Übertritt in die Blutbahn meistern muss [7, 9, 27].

Eine Inhalationstherapie kann mit Trockenpulverinhalatoren, Dosieraerosolen oder Druckluftverneblern er-

Gerrit Seifert, Prof. Dr. Irene Krämer, Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, E-Mail: gerrit.seifert@unimedizin-mainz.de

Prof. Dr. Alessandra Rossi, Universität Parma – Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco, Parco Area delle Scienze, 27/A, 43124 Parma, Italia

Prof. Dr. Wolfgang Kamin, Evangelisches Krankenhaus Hamm, Werler Straße 130, 59063 Hamm

folgen. Letztere sind besonders einfach zu bedienen und daher für bestimmte Patientengruppen, beispielsweise pädiatrische Patienten, alternativlos. Aber auch Patienten mit körperlicher oder geistiger Behinderung oder mit fortgeschrittenem Alter können Probleme mit anderen Inhalationsmethoden haben und müssen auf Druckluftvernebler zurückgreifen [5, 21, 23, 25, 29, 39]. Die Effektivität eines Druckluftverneblers hängt maßgeblich davon ab, wie viel Wirkstoff pro Zeiteinheit vernebelt wird und wie das entstehende Aerosolspektrum aufgebaut ist. Die zahlreichen, kommerziell verfügbaren Druckluftvernebler zeigen deutliche Unterschiede bezüglich dieser für den Therapieerfolg wichtigen Kenngrößen (s. u.). Daher sollte der Therapeut die spezielle Aerosolperformance der verfügbaren Geräte kennen, wenn er für einen Patienten einen Inhalator auswählt [7, 9, 25, 27, 38]. Die Informationen im Beipackzettel/der Fachinformation eines Inhalators sind für die Auswahl meistens nicht ausreichend. Aufgrund unterschiedlicher Versuchsbedingungen bei der Ermittlung der Kenngrößen eines Inhalators ist eine direkte Vergleichbarkeit der Angaben verschiedener Hersteller nicht gegeben. Oft fehlen auch Angaben zu den Untersuchungsmethoden [7]. Es können Unterschiede bis hin zum Zehnfachen der erbrachten Leistung zwischen dem leistungsstärksten und dem leistungsschwächsten Vernebler bestehen [14, 25, 26, 31]. Faurisson et al. verglichen zwölf Vernebler und berichten, dass der Prozentsatz an wirksamem Arzneistoff zwischen 30 % und <5 % der vernebelten Dosis schwanken kann [14].

Die für die Leistungsfähigkeit eines Verneblers und damit für den Therapieerfolg wichtigen Parameter sind vor allem der Aerosol-Output (AO), die Aerosol-Output-Rate (AOR), der mittlere Durchmesser der generierten Aerosolpartikel (MMAD) und der Anteil an feinen lungengängigen Partikeln (FPF < 5  $\mu\text{m}$  und < 3  $\mu\text{m}$ ) [6, 15, 18–22, 39]. Die FPF < 5  $\mu\text{m}$  spezifiziert den Anteil an kleinsten Aerosolpartikeln. Werden diese in großer Menge generiert, kann eine große Menge des Wirkstoffs in den tieferliegenden Bereichen der Lunge deponiert werden. Vernebler, die eine hohe FPF < 5  $\mu\text{m}$  erzeugen, eignen sich somit besonders für die Therapie der tiefen Atemwege [7, 11, 18, 25, 27]. Für die Therapie von Kindern spielen die besonders gut lungengängigen Partikel (FPF < 3  $\mu\text{m}$ ) eine große Rolle. Insgesamt verspricht eine Kombination aus niedrigem MMAD und hohem FPF < 5  $\mu\text{m}$  eine hohe Deposition des vernebelten Wirkstoffs in der Lunge. Als vergleichende Parameter können weiterhin die Gesamtmenge an erzeugten alveolengängigen Partikeln < 5  $\mu\text{m}$  (Total respirable delivered dose < 5  $\mu\text{m}$ , RDD < 5  $\mu\text{m}$ ) sowie die entsprechende lungengängige Dosis pro Zeiteinheit (Respirable dose delivery rate < 5  $\mu\text{m}$ , RDDR < 5  $\mu\text{m}$ ) berechnet werden. Vernebler, die eine hohe RDDR < 5  $\mu\text{m}$  aufweisen, ermöglichen eine effektive und zielgerichtete Therapie der unteren Atemwege eines Patienten [21, 23, 24, 27]. Ziel dieser In-vitro-Untersuchungen

war es, anhand der experimentellen Bestimmung von sechs relevanten Parametern (AO, AOR, MMAD, FPF < 5  $\mu\text{m}$  und FPF < 3  $\mu\text{m}$ , RDD < 5  $\mu\text{m}$  und RDDR < 5  $\mu\text{m}$ ) unter standardisierten Bedingungen die Leistungsfähigkeit von 13 modernen und aktuell in Deutschland verfügbaren Druckluftverneblern zu testen und damit eine valide Auswahl des passenden Verneblers zu ermöglichen.

### Methode

Insgesamt 13 aktuell in Deutschland verfügbare Druckluftvernebler wurden anhand der Verkaufszahlen aus dem Jahr 2016 zur Testung ausgewählt. Neun der ausgewählten Vernebler sind für Erwachsene bestimmt, vier Geräte speziell für Kinder konzipiert (Tab. 1 und 2). Alle Untersuchungen wurden entsprechend der gültigen Euronorm EN 13544–1:2007 + A1 (Aug. 2009) durchgeführt [11]. Die Konzentrationen von NaF in den Verneblungslösungen entsprachen den Vorgaben der Euronorm. Die Prüfbedingungen betragen: Temperatur  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ ; relative Luftfeuchte 45 % bis 75 %; Druck 86,0 kPa bis 106,0 kPa.

Fünf Vernebler (vgl. Tab. 1, 2) wurden mit verschiedenen Einstellungen bzw. Düsenaufsätzen betrieben. Daraus resultierten jeweils 13 bzw. fünf Untersuchungsergebnisse für neun Erwachsenen- bzw. vier Kindervernebler. Entsprechend der gewählten Einstellung bzw. dem gewählten Düsenaufsatz variiert die Größe der Prallplatte, die zu große Tröpfchen blockiert und zurück in die Verneblerlösung wirft. Eine Einstellung auf MAX oder Position 1 bzw. der Einsatz der blauen Düse soll laut den jeweiligen Herstellerangaben die AOR steigern, vergrößert aber auch den MMAD, was wiederum die FPF verringert. Die Einstellung MAX verkürzt also die Inhalationszeit, senkt aber gleichzeitig die Verfügbarkeit des Wirkstoffs in den tieferen Lungenabschnitten und erhöht dessen Verfügbarkeit in den oberen Atemwegen. Je nachdem, welcher Bereich der Atemwege erreicht werden soll, kann also die passende Einstellung bzw. Düse gewählt werden. Beim OMRON A3 Complete lässt sich zusätzlich noch die Position 2 einstellen, die eine optimierte Deposition in mittelgroßen Atemwegen ermöglichen soll (hier nicht untersucht). Alle getesteten Vernebler wurden sowohl an eine atemzuggesteuerte Sinuspumpe (Atemzugsimulator) als auch an einen Kaskadenimpaktor (NGI) angeschlossen. Jede Messung wurde dreimal mit jedem Vernebler durchgeführt. In Tabelle 3 werden die in diesen beiden Versuchsreihen erhobenen Parameter sowie die rechnerisch ermittelten Kenngrößen RDD < 5  $\mu\text{m}$  und RDDR < 5  $\mu\text{m}$  erläutert bzw. die Berechnungsformel dargestellt.

### Bestimmung der Aerosol-Output-Rate und des Aerosol-Outputs mit dem Atemzugsimulator

Um das Atemzugmanöver zu simulieren, wurde eine Sinuspumpe eingesetzt, die ein rhythmisches Ein- und Aus-

Tab. 1. Übersicht über die untersuchten Vernebler für erwachsene Patienten

Produktbezeichnung	Hersteller/Vertrieb	PZN	Seriennummer	Einstellung/ Düsenaufsatz
MicroDrop Family 2	MPV MEDICAL	09 900 490	16A 155 0873	–
MicroDrop Pro 2	MPV MEDICAL	03 204 625	15 A7 870 439	MAX; MIN
MicroDrop Pro 2 Plus	MPV MEDICAL	13 330 058	Engineering sample	MAX; MIN
Midlineb Nebby	3A HEALTH CARE	10 288 717	16/30 635	–
OMRON A3 Complete	OMRON	10 789 046	201 702/00 279F	Position 1; Position 3
OMRON NE-C28P	OMRON	09 327 978	201 609 05 635UF	–
PARI Boy SX	PARI	01 084 424	2W17B01 844	Blaue Düse; Rote Düse
PARI Compact	PARI	03 852 324	2W17C10 078	–
PARI Turbo Boy SX	PARI	09 084 866	2W16H00 598	–

Tab. 2. Übersicht über die untersuchten Vernebler für pädiatrische Patienten

Produktbezeichnung	Hersteller/Händler	PZN	Seriennummer	Einstellung
MicroDrop Callmero 2	MPV MEDICAL	08 628 235	16AF450 652	MAX; MIN
OMRON C801KD	OMRON	08 439 528	201 606 00 989VF	–
PARI Compact Junior	PARI	04 760 618	2W17A13 163	–
PARI Junior Boy SX	PARI	08 884 300	2W17B08 883	–

Tab. 3. Untersuchte Parameter inklusive Definition und Übersicht der jeweils eingesetzten Methoden

Gemessener Parameter [Einheit]	Definition	Bestimmungsmethode	Versuchsaufbau	Verneblungszeit [n=3]
Aerosol-Output (AO) [mg NaF]	Menge an NaF, die von einem Vernebler aus einer 1%igen NaF-Lösung im Zeitraum vom Start des Verneblers bis zum „sputtering point“ freigesetzt wird	Quantitative Messung der Fluoridmenge, die sich an Filter, Filterhalter und abnehmbaren Verbindungsstücken abgelagert hat	Atemzugsimulator (Sinuspumpe Model SRU500CC)	60 Sekunden ab dem „sputtering point“
Aerosol-Output-Rate (AOR) [mg NaF/min]	Menge an NaF, die von einem Vernebler aus einer 1%igen NaF-Lösung im Zeitraum von einer Minute freigesetzt wird	Quantitative Messung der Fluoridmenge, die sich an Filter, Filterhalter und abnehmbaren Verbindungsstücken abgelagert hat	Verhältnis Inspiration/Expiration: 1:1 Volumen 500 ml Atemfrequenz 15/min  1,0% (w/v) NaF-Lösung	60 Sekunden
Mittlerer Durchmesser der Aerosole (MMAD) [µm]	Durchschnittliche Größe eines Aerosolteilchens innerhalb des erzeugten Aerosols	Quantitative Bestimmung der abgelagerten Fluoridmenge in den Kaskaden des NGIs. Auswertung der Ergebnisse mit Excel und KaleidaGraph (Sinergy Software v.4.5.2)	Next Generation Cascade Impactor (NGI 0497 Copley Scientific)	120 Sekunden Ausnahme: PARI Boy SX mit blauer Düse (90 s) und Omron A3 Complete (auf Position 1; 45 s)
Standardabweichung (GSD) [µm]	Maß der Streuung der Partikelgröße		Atemfluss von 15 l/min	
Anteil an lungengängigen Partikeln (FPF < 5 µm und < 3 µm) [%]	Anteil der Feinpartikel unterhalb einer bestimmten Grenze (hier < 5 µm und < 3 µm)		2,5% (w/v) NaF-Lösung	
Lungengängige Dosis (RDD < 5 µm) [mg NaF]	Gesamtmenge an Aerosol, die voraussichtlich in den tieferen Lungenabschnitten deponiert wird	Produkt aus der AO und der FPF < 5 µm	Berechnung anhand der Messergebnisse	
Rate der lungengängigen Dosis (RDDR < 5 µm) [mg NaF/min]	Aerosolmenge pro Zeiteinheit, die voraussichtlich in den tieferen Lungenabschnitten deponiert wird	Produkt aus der AOR und der FPF < 5 µm		

atemmuster erzeugt, vergleichbar dem physiologischen Atemmanöver eines Erwachsenen (Abb. 1).

Pro Vernebler wurden jeweils drei Verneblungen durchgeführt. Als Untersuchungslösung diente eine 1%ige wässrige Natriumfluorid-Lösung (M/V). Diese wurde hergestellt aus Natriumfluorid (NaF, ACS Reagenz  $\geq 99\%$ , Artikelnummer 201154, Sigma Aldrich, MI, U.S.A.) und destilliertem Wasser aus Eigenherstellung. Zur Bestimmung der AOR wurde der Filter (Typ A/E Glasfaserfilter, 76 mm Durchmesser, Aerosol-Rückhaltung 99,98 %, Artikelnummer 61663, Pall Corporation, NY, U.S.A.) in den Filterhalter eingesetzt und mit der Sinuspumpe sowie auf der gegenüberliegenden Seite mittels eines abnehmbaren Silikonadapters mit dem Mundstück des Verneblers verbunden. Das Vorratsbehältnis des Verneblers wurde mit 2 ml der 1%igen (M/V) NaF-Lösung gefüllt. Nach zehn Sekunden Vorlauf der Sinuspumpe wurde der Druckluftvernebler gestartet und eine Minute vernebelt. Nach Ablauf der Minute wurde zunächst der Vernebler abgeschaltet und nach fünf weiteren Sekunden die Sinuspumpe.

Analog wurde der AO mit Verneblung bis zum „sputtering point“ des jeweiligen Inhalators bestimmt. Der „sputtering point“ ist definiert als Zeitpunkt, zu dem der zuvor gleichmäßige Flüssigkeitsstrom abreißt, der durch das Zurückfallen der aerosolisierten Flüssigkeitstropfen vom Verneblergefäß gespeist wird. Gleichzeitig bilden sich vermehrt Luftblasen im Flüssigkeitsstrom. Der Zeitpunkt ist akustisch durch eine Änderung der Tonhöhe und ein stakkaotoartiges Geräusch gekennzeichnet. Sobald dieses akustische Signal hörbar wurde, wurde die Messung noch genau eine Minute weiter betrieben. Während der Messung des AO kann es zu einem Riss des Filters kommen, wenn der Vernebler eine große Menge an NaF-Lösung ausstößt. Ein Riss des Filters macht sich ebenfalls durch ein verändertes Betriebsgeräusch bemerkbar. In diesem Fall wurde die Messung gemäß der Euronorm EN 13544-1:2007 + A1

(Aug. 2009) unterbrochen, der Filter samt Filterhalterung durch einen neuen ersetzt und die Messung bis zum Endpunkt fortgesetzt. Im Anschluss wurden beide Filter und beide Filterhalterungen zur Quantifizierung des NaF-Gehalts entnommen und in eine Glasschale überführt. Der Filter, die Filterhalterung, das Mundstück, das Vorratsbehältnis des Verneblers und der Silikonadapter wurden mit destilliertem Wasser abgespült, die Waschflüssigkeit in jeweils einen beschrifteten 50-ml-Messzylinder überführt und jeweils auf 50 ml mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Der Filter im Glasgefäß wurde angefeuchtet und anschließend im Ultraschallbad für fünf Minuten getaucht, um das NaF aus den Filterporen zu lösen. Im Anschluss wurde die Flüssigkeit ebenfalls unter mehrmaligem Nachspülen in einen 50-ml-Messkolben überführt. Der Gehalt an NaF wurde für jede Probe potentiometrisch mithilfe einer ionenselektiven Elektrode (ISE F, Artikelnummer 9655C, HACH Company, CO, U.S.A) und Kalibriergeraden bestimmt. Die potentiometrischen Messungen wurden jeweils dreimal ausgeführt.

#### Bestimmung der aerodynamischen Parameter mit dem Kaskaden-Impaktor

Die aerodynamischen Parameter MMAD, GSD,  $FPF_{<5\ \mu\text{m}}$  sowie  $FPF_{<3\ \mu\text{m}}$  wurden gemäß Euronorm EN 13544-1:2007 + A1 (Aug. 2009) mithilfe eines Kaskaden-Impaktors (Next Generation Impaktor, NGI) und einem Atemzugvolumen von 15 l/min bestimmt [28]. Der Impaktor wurde durch das Magnetventil eines Critical Flow Controller Mod. TPK (Seriennummer 02043440, Copley Scientific Limited, Nottingham, U.K.) an eine Erweka-Pumpe (Modell VP1000, Seriennummer 11161406a7, Erweka Italia S.R.L., MB, I) angeschlossen. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 2 dargestellt.

Das Vorratsbehältnis des Verneblers wurde mit 2 ml der 2,5%igen (M/V) NaF-Lösung gefüllt. Die Erweka-Pumpe

und das TPK-Ventil wurden angeschaltet und nach 30 Sekunden der Vernebler aktiviert. Die Verneblungszeit betrug je Inhalator 120 Sekunden mit Ausnahme des Pari Boy SX mit blauer Düse (=90 sec) und des Omron A3 Complete (auf Position 1 gestellt = 45 sec) wegen frühzeitigem Erreichen des „sputtering point“. Verneblerseitig wurde der NGI jeweils mithilfe eines abnehmbaren Silikonadapters an ein T-förmiges Glasrohr angeschlossen, welches die Anatomie des Mund- und Rachenraums

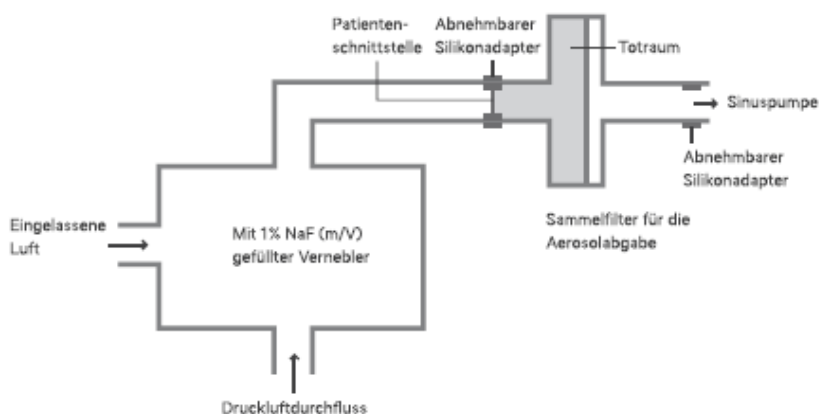


Abb. 1. Versuchsaufbau für die Messung des Aerosol-Outputs mit dem Atemzugsimulator (schematisch)

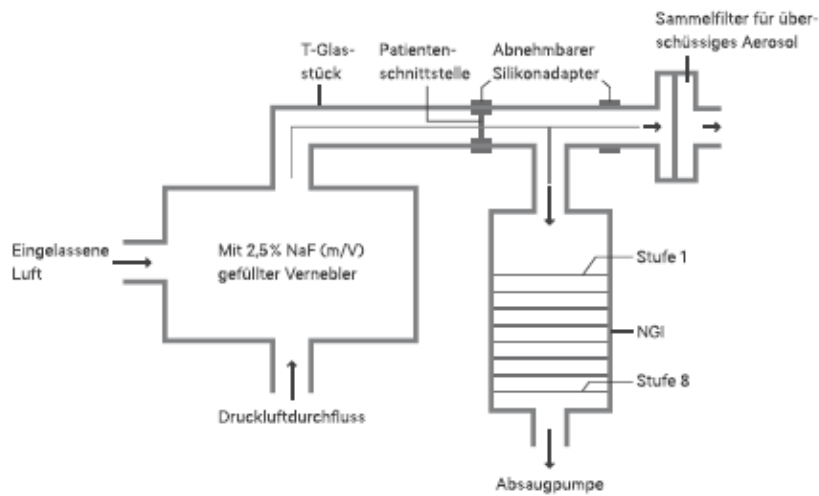


Abb. 2. Versuchsaufbau für die Messung der Partikelgrößenverteilung mit dem Kaskadenimpaktor (schematisch)

simulieren soll. Das Aerosol verteilt sich, entsprechend der Partikelgröße, auf den verschiedenen Ebenen (Kaskade 1–7) des NGIs und dem MOC (Micro orifice collector), auf welchem ein Filter (Whatman Glasfaser Mikrofilter, Sorte 934-AH, 82,6 mm Durchmesser, GE Healthcare U.K. Limited, Buckinghamshire, U.K.) platziert wurde. Nach Ablauf der Verneblungszeit wurde der Vernebler abgeschaltet und die Pumpe sowie das Ventil noch weitere fünf Sekunden betrieben und dann ebenfalls abgeschaltet. Für jeden Vernebler fanden insgesamt drei Verneblungen statt. Die abgeschiedene Menge NaF auf jeder Kaskade wurde wie oben beschrieben dreimal potentiometrisch bestimmt.

## Ergebnisse

Die experimentellen Verneblungen unter standardisierten Bedingungen ergaben deutliche Unterschiede für die Aerosolcharakteristika der einzelnen Druckluftvernebler. Im Folgenden werden die Ergebnisse getrennt für die neun Erwachsenenvernebler und die vier Kindergeräte dargestellt.

### Vernebler für Erwachsene

#### Aerosol-Output und Aerosol-Output-Rate

Der AO betrug maximal 6,6 mg NaF (MicroDrop Pro 2 von MPV Medical auf minimaler Einstellung) und minimal 1,9 mg NaF (Omron A3 Complete auf Position 1) bei Befüllung mit 20 mg NaF. Bei den Verneblern PARI Turbo Boy SX, MicroDrop Family 2, MicroDrop Pro 2 auf Einstellung MIN und dem MicroDrop Pro 2 Plus kam es während der Messung des AO jeweils zu einem Riss des Filters und es wurden jeweils zwei Filter benutzt bzw. ausgewertet. Bei der Untersuchung der AOR zeigte der PARI Turbo Boy SX mit 1,7 mg NaF/min das beste Ergebnis. Die geringste AOR ergab sich für den Pari Compact mit 0,5 mg NaF/min. Die

Untersuchungsergebnisse sind für die einzelnen Vernebler in Tabelle 4 dargestellt.

#### Aerodynamische Qualitäten – MMAD, GSD und FPF

Unter den Verneblern für Erwachsene erzielte der MicroDropPro2 Plus (MPV Medical) auf minimaler Einstellung das beste Ergebnis mit einem MMAD von 2,1  $\mu\text{m}$ , einer GSD von 2,1  $\mu\text{m}$ , einer  $\text{FPF}_{<5 \mu\text{m}}$  von 86,8% und einer  $\text{FPF}_{<3 \mu\text{m}}$  von 67,2%. Den letzten Platz nimmt der Omron A3 Complete mit Einstellung auf Position 1 ein. Er erreichte einen MMAD von 6,8  $\mu\text{m}$ , eine GSD von 2,5  $\mu\text{m}$ ,

eine  $\text{FPF}_{<5 \mu\text{m}}$  von 33,1% sowie eine  $\text{FPF}_{<3 \mu\text{m}}$  von 18,4% (vgl. Tab. 4).

#### RDD<sub><5 $\mu\text{m}$</sub> und RDDR<sub><5 $\mu\text{m}$</sub>

Die höchste  $\text{RDD}_{<5 \mu\text{m}}$  ergab sich für den MicroDrop Pro 2 Plus auf Einstellung MIN (MPV Medical) mit 5,28 mg NaF. Der niedrigste Wert wurde für den OMRON A3 Complete (Pos. 1, OMRON) mit 0,61 mg vernebeltem NaF ermittelt ( $\text{RDD}_{<5 \mu\text{m}}$  für alle Vernebler siehe Abb. 3). Die berechnete  $\text{RDDR}_{<5 \mu\text{m}}$  war am höchsten beim PARI Turbo Boy SX mit 1,10 mg NaF/min und am niedrigsten beim PARI Compact mit 0,37 mg NaF/min ( $\text{RDDR}_{<5 \mu\text{m}}$  für alle Vernebler siehe Tab. 4).

### Vernebler für Kinder

#### Aerosol-Output und Aerosol-Output-Rate

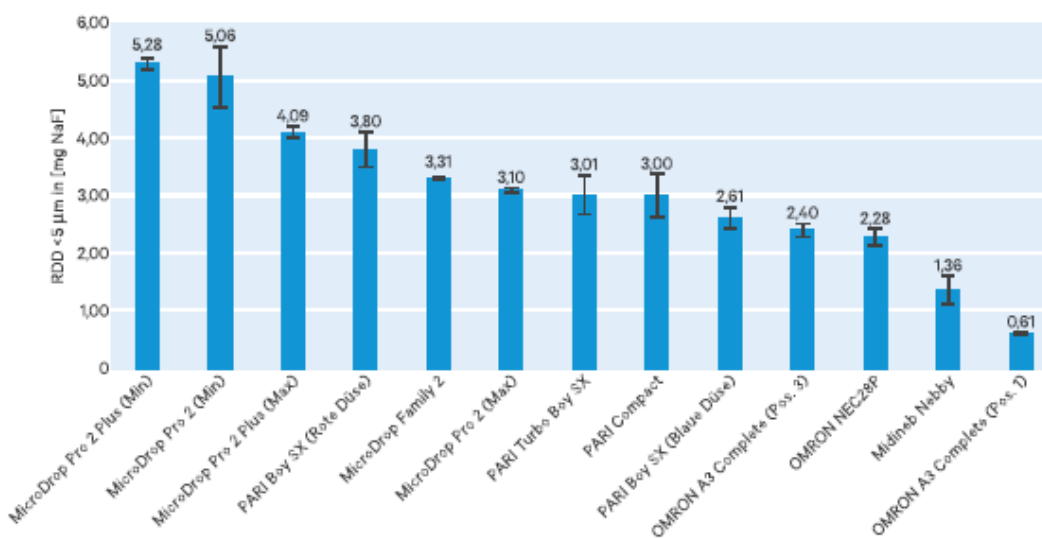
Die speziell für Kinder entwickelten Geräte zeigten ebenfalls Unterschiede in der Verneblungsperformance. Bei beiden Messreihen (AO und AOR) zeigte der PARI Junior Boy SX das beste Ergebnis (AO 5,5 mg NaF und AOR 1,6 mg NaF/min). Die niedrigsten Werte wurden beim OMRON C801KD gemessen. Der AO betrug hier 2,8 mg NaF und die AOR 0,4 mg NaF/min (Tab. 5). Sowohl beim PARI Junior Boy SX als auch beim Calimero 2 wurden wegen Filterriss bei jeder der drei Messungen zwei Filter für die Bestimmung des AO benutzt.

#### Aerodynamische Qualitäten – MMAD, GSD und FPF

Der MicroDrop Calimero 2 zeigte hier auf minimaler Einstellung die besten Ergebnisse. Der MMAD betrug 2,9  $\mu\text{m}$ , die GSD 2,2  $\mu\text{m}$ , die  $\text{FPF}_{<5 \mu\text{m}}$  74,4% und die  $\text{FPF}_{<3 \mu\text{m}}$  51,2%. An letzter Stelle liegt der PARI COMPACT Junior mit einem MMAD von 3,4  $\mu\text{m}$ , einer GSD von 2,2  $\mu\text{m}$ ,

Tab. 4. Messergebnisse der neun untersuchten Erwachsenenvernebler; Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung; n = 9 Messungen

Vernebler (Einstellung)	AO [mg NaF]	AOR [mg NaF/min]	MMAD [ $\mu\text{m}$ ]	GSD [ $\mu\text{m}$ ]	FPF < 5 $\mu\text{m}$ [%]	FPF < 3 $\mu\text{m}$ [%]	RDDR < 5 $\mu\text{m}$ [mg NaF/min]
MicroDrop Family 2	5,2±0,1	0,8±0,0	3,7±0,1	2,1±0,0	63,9±1,1	38,6±1,1	0,49±0,0
MicroDrop Pro 2	MAX	4,3±0,1	0,8±0,1	3,1±0,1	2,1±0,0	72,3±1,0	0,61±0,0
	MIN	6,6±0,7	1,0±0,1	2,8±0,1	2,1±0,1	76,9±0,1	0,73±0,1
MicroDrop Pro 2 Plus	MAX	4,9±0,2	1,0±0,1	2,5±0,1	2,0±0,0	83,4±1,0	0,86±0,0
	MIN	6,1±0,0	0,9±0,0	2,1±0,1	2,1±0,0	86,8±1,7	0,78±0,0
Midlineb Nebby	2,9±0,5	0,9±0,0	5,0±0,0	2,2±0,0	47,8±0,7	25,0±0,5	0,42±0,0
OMRON A3 Complete	Pos.1	1,9±0,1	1,4±0,3	6,8±0,2	2,5±0,0	33,1±1,2	0,45±0,1
	Pos.3	4,7±0,1	0,7±0,1	4,4±0,1	2,1±0,0	51,5±1,3	0,38±0,0
OMRON NEC28P	3,5±0,1	0,7±0,1	3,6±0,1	2,1±0,0	65,6±1,9	38,7±2,2	0,47±0,1
PARI Boy SX	Blaue Düse	3,9±0,3	1,4±0,2	3,5±0,1	2,2±0,0	66,8±1,4	0,91±0,1
	Rote Düse	4,6±0,3	0,9±0,1	2,6±0,1	2,00±0,0	82,9±2,1	0,78±0,1
PARI Compact	4,3±0,5	0,5±0,0	3,2±0,2	2,3±0,0	70,0±1,9	46,5±2,2	0,37±0,0
PARI Turbo Boy SX	4,7±0,6	1,7±0,0	3,7±0,2	2,2±0,1	64,7±3,0	39,6±2,5	1,10±0,1

Abb. 3. Gesamte lungengängige Dosis < 5  $\mu\text{m}$  (RDD < 5  $\mu\text{m}$ ) der neun Erwachsenenvernebler unter Angabe des Mittelwertes und eingezeichnete Standardabweichung [mg NaF]; n = 9 Messungen

einer  $\text{FPF}_{<5\mu\text{m}}$  von 68,2% und, einer  $\text{FPF}_{<3\mu\text{m}}$  von 43,8%. Alle Ergebnisse zu den aerodynamischen Qualitäten der Vernebler für Kinder sind in Tabelle 5 dargestellt.

#### RDD < 5 $\mu\text{m}$ und RDDR < 5 $\mu\text{m}$

Die höchste RDD < 5  $\mu\text{m}$  wurde für den MicroDrop Calimero 2 auf Position MIN mit 4,03 mg NaF berechnet und die niedrigste für den OMRON C801KD mit 1,94 mg NaF. Die höchste RDDR < 5  $\mu\text{m}$  ergab sich für den PARI Junior Boy SX mit 1,18 mg NaF/min. Den niedrigsten Wert für die RDDR < 5  $\mu\text{m}$  ermittelten wir für den OMRON C801KD

mit 0,26 mg NaF/min. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 5 und Abbildung 4 dargestellt.

#### Diskussion

Vorangegangene Untersuchungen haben bereits Hinweise geliefert, dass die auf dem Markt verfügbaren Druckluftvernebler nicht die gleiche Leistung bringen und daher nicht ohne weiteres gegeneinander ausgetauscht werden können. Die Vernebler unterscheiden sich deutlich in ihrer Verneblungsleistung auch in Abhängigkeit von den eingesetzten Kompressoren, wie von unserer [32, 33, 36, 37] und

Tab. 5. Messergebnisse der vier untersuchten Kindervernebler; Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung; n = 9 Messungen

Vernebler		AO [mg NaF]	AOR [mg NaF/mln]	MMAD [µm]	GSD [µm]	FPF < 5 µm [%]	FPF < 3 µm [%]	RDDR < 5 µm [mg NaF/mln]
MicroDrop Ca- Ilmero 2	MAX	4,7 ± 0,1	0,9 ± 0,1	3,3 ± 0,1	2,2 ± 0,0	69,6 ± 0,9	44,9 ± 1,3	0,64 ± 0,1
	MIN	5,4 ± 0,2	1,1 ± 0,1	2,9 ± 0,0	2,2 ± 0,1	74,4 ± 1,0	51,2 ± 0,6	0,79 ± 0,1
OMRON C801KD		2,8 ± 0,2	0,4 ± 0,0	3,3 ± 0,2	2,0 ± 0,0	70,1 ± 2,3	44,0 ± 2,7	0,26 ± 0,0
PARI Compact Junior		3,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1	3,4 ± 0,2	2,2 ± 0,0	68,2 ± 2,6	43,8 ± 2,8	0,63 ± 0,1
PARI Junior Boy SX		5,5 ± 0,2	1,6 ± 0,1	3,1 ± 0,1	2,1 ± 0,0	73,0 ± 2,3	47,4 ± 2,0	1,18 ± 0,1

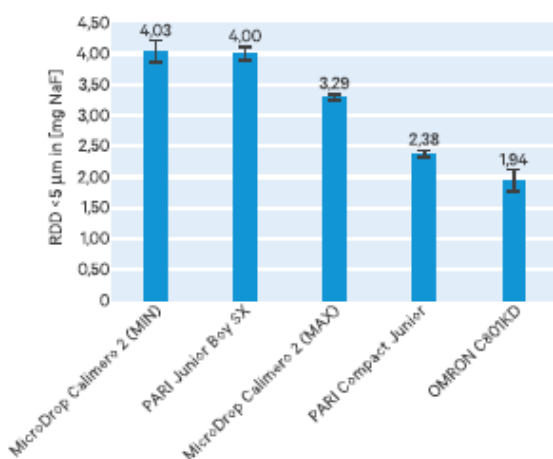


Abb. 4. Gesamte lungengängige Dosis &lt; 5 µm (RDD &lt; 5 µm) der vier Kindervernebler unter Angabe des Mittelwertes und eingezeichnete Standardabweichung [mg NaF]; n = 9 Messungen

anderen Arbeitsgruppen gezeigt wurde [2–4, 10, 12–14, 21, 25, 26, 29–31, 34, 35].

Ein direkter Vergleich der Verneblerleistungen anhand der Firmeninformationen oder basierend auf unterschiedlichen unabhängigen Untersuchungen ist nur schwer möglich, da unterschiedliche Methoden zur Leistungsbewertung verwendet werden und die Hersteller die angewendeten Methoden nicht oder nur unzureichend angeben. Die Anwendung der gleichen, standardisierten Bestimmungsmethoden in dieser Untersuchung erlaubt, die Verneblerleistungen und die Aerosolcharakteristika von 13 Verneblern direkt zu vergleichen. Eine gute In-vitro-Charakterisierung der getesteten Vernebler wird auch durch die Kombination der Untersuchungsergebnisse mit dem Atemzugsimulator bzw. dem Kaskadenimpaktor erreicht. Mit Letzterem lassen sich aerodynamische Parameter wie MMAD und FPF bestimmen, die insbesondere für die Inhalationstherapie von pädiatrischen Patienten von Bedeutung sind. Denn deren Atemwege sind besonders eng und können nur von kleinsten Partikeln passiert werden [20].

Unsere Untersuchungen zu den 13 Verneblern zeigen, dass es typbedingt erhebliche Unterschiede in den Leistungspara-

metern gibt. So liefert der MicroDrop Pro 2 Plus auf der Einstellung „Min“ den 3,5-fachen AO verglichen mit dem OMRON A3 Complete (Pos. 1). Es kam bei der Versuchsdurchführung der Vernebler PARI Turbo Boy SX, PARI Junior Boy SX, MicroDrop Family 2, MicroDrop Pro 2 auf Einstellung MIN, MicroDrop Pro 2 Plus und Calimero 2 regelhaft zu Filterrissen durch den hohen AO. Da entsprechend der Methodenfestlegung die Versuche jeweils mit einem zweiten Filter zu Ende geführt wurden, beziehen sich alle Ergebnisse auf den gesamten AO während der definierten Zeit. Der PARI Junior Boy SX erbringt etwa die 4-fache AOR des OMRON C801KD. Auch die Unterschiede der Aerosolcharakteristika sind groß. So erzeugt der Vernebler MicroDrop Pro 2 Plus von MPV Medical auf Einstellung „Min“ mit einem MMAD von 2,1 µm ein Aerosolspektrum mit im Durchschnitt einem Drittel so großen Teilchen wie der OMRON A3 Complete auf Position 1 (6,8 µm). Auch bei der RDD<5 µm und der RDDR<5 µm gibt es große Unterschiede. Die RDD<5 µm ist im günstigsten Fall 8,5-mal größer als im ungünstigsten Fall. Selbst ein und dasselbe Gerät generiert bei verschiedenen Einstellungen sehr unterschiedliche Aerosolspektren. Bei Einstellung MIN bzw. Position 3 oder bei Einsatz der roten Düse verkleinerte sich der MMAD und die FPF vergrößerte sich. Bei den meisten Geräten erniedrigte sich hierbei auch die AOR. Demzufolge verlängerte sich die Inhalationszeit zur Verneblung der gleichen Aerosolmenge. Dies war jedoch nicht der Fall beim MicroDrop Pro 2 und dem MicroDrop Calimero 2, bei denen die Einstellung MIN die AOR erhöhte. Daher bedeutet zum Beispiel die Einstellung MAX nicht automatisch einen Anstieg der AOR und damit eine kürzere Inhalationszeit. Ob eine kurze Inhalation auch effektiv ist, hängt auch vom eingesetzten Arzneimittel(-gemisch), der korrekten Anwendung und physiologischen Faktoren ab [7, 8, 16, 17]. Und weil sich die Aerosolcharakteristika stets aus der Kombination der zu vernebelnden Lösung und des verwendeten Verneblers ergeben, ist es nicht verwunderlich, dass ein Arzneimittel in verschiedenen Verneblern zu Aerosolen mit unterschiedlichen Charakteristika vernebelt wird.

Besonders der MMAD spielt eine nicht zu unterschätzende Rolle. Die Bedeutung des Zusammenhangs zwischen

MMAD und der Dynamik der Aerosolteilchen wurde mehrfach gezeigt [7, 9, 15, 18, 20, 21]. Als optimal für den Therapieerfolg haben sich Partikelgrößen zwischen 1 und 5  $\mu\text{m}$  erwiesen. Ein hoher MMAD bedeutet jedoch nicht automatisch, dass es sich um einen ungeeigneten Vernebler handelt. Vielmehr ist dieser Vernebler eher zur Therapie von Atemwegserkrankungen in den oberen Bereichen der Atemwege geeignet. Vernebler mit niedrigem MMAD können sich dagegen effektiver im Einsatz bei Erkrankungen der tiefen Atemwege zeigen [9].

Diese Ergebnisse belegen, wie uneinheitlich und wenig vorhersehbar die Performance einzelner Vernebler ist und wie sehr sie sich auch von den Herstellerangaben unterscheiden können. Nur vergleichende Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen lassen diese Unterschiede erkennen. Erst in Kenntnis solcher Untersuchungsergebnisse ist es möglich, einen Druckluftvernebler entsprechend der individuellen Bedürfnisse eines Patienten auszuwählen.

Gemäß der Euronorm EN 13544-1:2007 + A1 (Aug. 2009) wird NaF als Standardlösung in zwei verschiedenen Konzentrationen (1% [M/V] und 2,5% [M/V]) zur Erzeugung eines Aerosols empfohlen. Bei den aerodynamischen Untersuchungen wird eine höher konzentrierte NaF-Lösung eingesetzt, um die Messgenauigkeit auf den tiefer liegenden Kaskaden des NGI zu gewährleisten. NaF ist ein sehr kleines Molekül und lässt sich vergleichsweise einfach und schnell in Lösung bringen, vernebeln und quantifizieren. Wechselwirkungen (z. B. Adsorption) zwischen dem Verneblermaterial und der Verneblungslösung werden minimiert. Viele für die Inhalationstherapie eingesetzte Wirkstoffe bilden deutlich größere Aerosole. Zudem neigen einige Patienten dazu, aus Gründen der Zeitersparnis verschiedene Arzneimittel zur simultanen Inhalation zu mischen. Die dann vernebelten Aerosole haben wiederum andere Eigenschaften und es kann auch zu nicht abschätzbaren Inkompatibilitäten der Inhalationsmischungen kommen mit möglicherweise nachteiligen Effekten für den Patienten [21]. Zur Einschätzung des Verneblungsverhaltens der verfügbaren Geräte im klinischen Alltag ist die Vernebelung typischer Arzneimittel(-gemische) unter standardisierten, experimentellen Bedingungen von Interesse. Nur so kann abgeschätzt werden, welche klinischen Effekte resultieren.

Derartige Untersuchungen wurden mit Verneblertypen der vorherigen Generation und Salbutamol als Testsubstanz durchgeführt [36, 37]. Die Ergebnisse zeigen eine prinzipielle Übereinstimmung mit den hier vorgestellten Resultaten. Auch bei der Vernebelung von Salbutamol zeigten sich deutliche Unterschiede in der Verneblungsperformance der untersuchten Vernebler. Weiterhin konnte auch mit Salbutamol gezeigt werden, dass die alleinige Untersuchung der

Output-Leistung eines Verneblers für dessen abschließende Bewertung nicht ausreicht [36, 37]. Erst die Kombination aus Messungen zu Quantität und Qualität des Aerosols liefert aussagekräftige Ergebnisse. Optimalerweise findet die Bewertung anhand der  $RDDR_{<5\mu\text{m}}$  statt. Diese rechnerisch aus  $FPF_{<5\mu\text{m}}$  und AOR ermittelte Kenngröße gibt an, welche Menge an lungengängigem Aerosol  $<5\mu\text{m}$  dem Patienten pro Zeiteinheit voraussichtlich zur Verfügung steht. Eine hohe  $RDDR_{<5\mu\text{m}}$  kann damit als Qualitätsmerkmal für einen Druckluftvernebler gelten [21, 23, 24, 27].

### Kritische Überprüfung der Messmethodik

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Messung des Aerosol-Outputs einer subjektiven Komponente unterliegt. Die Messung wird ab dem „sputtering point“ für 60 Sekunden ausgeführt. Der „sputtering point“ ist zwar ein markantes und gut abgrenzbares Geräusch, allerdings ist die subjektive Wahrnehmung nur bedingt zuverlässig. Die unterschiedlichen Vernebler liefern jeweils auch verschiedene Nuancen des Geräuschs. Zusätzlich erzeugen die laufenden Kompressoren ein nicht zu unterschätzendes Hintergrundgeräusch und es bedarf ein wenig Erfahrung, um den richtigen Zeitpunkt abzuspassen.

Kritisch ist des Weiteren anzumerken, dass die Methode nach der Euronorm EN 13544-1:2007 + A1 (Aug. 2009) nicht zwischen Verneblern für Erwachsene und Kinder unterscheidet. Das Atemzugmanöver bei der Messung mit der Sinuspumpe entspricht mit einem Atemzugvolumen von 500 ml eher der Anatomie der Lunge eines Erwachsenen. Für zukünftige Untersuchungen wäre daher ein kinderspezifisches Atemmanöver zur Untersuchung von Kinderverneblern wünschenswert. Analog zu der Ph.-Eur.-Monographie 2.9.44 (Zubereitungen zur Vernebelung; Charakterisierung) [1] wäre eine Anpassung des Atemvolumens und der Atemfrequenz von Vorteil, um eine bessere Übertragbarkeit der In-vitro-Testergebnisse auf pädiatrische Patienten mit pulmonalen Erkrankungen zu erreichen.

### Schlussfolgerung

Die Untersuchungsergebnisse zur Leistungsfähigkeit und den Aerosolcharakteristika von einer großen Zahl in Deutschland verfügbarer Vernebler erlauben die Auswahl eines für den Patienten und dessen Erkrankung geeigneten Verneblertyps. Durch die Nutzung von gleichen, standardisierten Messmethoden ist eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse gegeben. Die Unterschiede zwischen den Verneblern sind beträchtlich und je nach gewählter Einstellung ändern sich die Leistungsparameter stark. Weitere Untersuchungen sollen zeigen, ob sich die mit der Modellsubstanz NaF generierten Ergebnisse auch mit klinisch relevanten Arzneimitteln und mit einem für Kindervernebler geeigneteren Atemzugsmodell bestätigen lassen.

**Interessenkonflikterklärung**

Die Untersuchungen wurden von der Firma MPV Medical finanziell unterstützt. Die Autoren erklären, dass die Unterstützung keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Untersuchung und deren Darstellung hat.

**Danksagung**

Die Untersuchungen wurden am Food and Drug Department der Universität Parma in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Alessandra Rossi und Herrn Prof. Dr. Paolo Colombo durchgeführt. Wir danken den Kollegen für die zur Verfügungstellung von Material und Methoden und für die freundliche Aufnahme im Labor sowie Frau Valeria D'Onofrio für ihre Unterstützung bei den Untersuchungen. Unser Dank geht auch an Herrn Dr. Frank Erdnüss, Wiesbaden, für seine Hilfe bei der Erstellung dieses Manuskripts.

**Aerodynamic performance of jet nebulizers marketed in Germany**

**Background:** Aerosol characteristics play a major role for successful inhalation therapy. We tested 13 recent jet nebulizers, which are currently marketed in Germany, under standardized in vitro conditions. Four jet nebulizers are especially designed for pediatric use.

**Methods:** Sodium fluoride solution was aerosolized and measured according to Euro norm EN 13544-1:2007 + A1 (Aug. 2009). The measurements were performed using a sinus pump breathing simulator (adult breathing pattern) as well as a next generation cascade impactor (NGI). The following parameters were analyzed: Total aerosol output (AO), aerosol output rate (AOR), mass median aerodynamic diameter (MMAD) with geometric standard deviation (GSD), fine particle fraction (FPF < 5 µm and < 3 µm), total respirable delivered dose < 5 µm (RDD<sub><5µm</sub>), and respirable dose delivery rate < 5 µm (RDDR<sub><5µm</sub>).

**Results:** The AO and AOR varied between 1.9 to 6.6 mg NaF and 0.4 to 1.7 mg NaF/min, respectively. The MMAD ranged from 2.1 µm to 6.8 µm, and the FPF < 5 µm (FPF < 3 µm) varied between 33.1% (18.4%) and 86.8% (67.2%). GSD spread from 2 to 2.5 µm. RDD<sub><5µm</sub> and RDDR<sub><5µm</sub> were calculated and varied substantially between 0.61 to 5.28 mg NaF and 0.26 to 1.18 mg NaF/min, respectively.

**Conclusion:** The aerosol performance of 13 tested nebulizers, characterized by the quantity and quality of generated aerosols, showed significant differences. Being aware of such results, caregivers can choose an appropriate nebulizer for an individual patient.

**Key words:** jet nebulizer, aerodynamic performance, sinus pump breathing simulator, next generation cascade impactor

**Literatur**

1. Monograph 2.9.44 Zubereitungen zur Verneblung: Charakterisierung. European Pharmacopoeia 9.0. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 2017.
2. Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, et al. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care* 2010;55:845–51.
3. Ari A, de Andrade AD, Sheard M, AlHamaid B, et al. Performance comparisons of jet and mesh nebulizers using different interfaces in simulated spontaneously breathing adults and children. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015;28:281–9.
4. Ari A, Harwood RJ, Sheard MM, Fink JB. Pressurized metered-dose inhalers versus nebulizers in the treatment of mechanically ventilated subjects with artificial airways: An in vitro study. *Respir Care* 2015;60:1570–4.
5. Bauer A, McGlynn P, Bovet LL, Mims PL, et al. The influence of breathing pattern during nebulization on the delivery of arformoterol using a breath simulator. *Respir Care* 2009;54:1488–92.
6. Beck-Broichsitter M, Pruffer N, Oesterheld N, Seeger W, et al. Nebulization of active pharmaceutical ingredients with the eFlow® rapid: impact of formulation variables on aerodynamic characteristics. *J Pharm Sci* 2014;103:2585–9.
7. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001;18:228–42.
8. 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;18:427–38.
9. Clay MM, Pavia D, Newman SP, Clarke SW. Factors influencing the size distribution of aerosols from jet nebulizers. *Thorax* 1983;38:755–9.
10. Daniels T, Mills N, Whitaker P. Nebulizer systems for drug delivery in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD007639.
11. DIN – Deutsches Institut für Normung e. V. – Normenausschuss Rettungsdienst und Krankenhaus (NARK) AN-A. „Anästhesie und Beatmung“. EN 13544-1:2007 + A1 (Aug. 2009) DIN – Deutsches Institut für Normung

- e. V. – Normenausschuss Rettungsdienst und Krankenhaus (NARK) AN-A. „Anästhesie und Beatmung“. 2007. 47.
12. ElHansy MHE, Boules ME, El Essawy AFM, Al-Kholy MB, et al. Inhaled salbutamol dose delivered by jet nebulizer, vibrating mesh nebulizer and metered dose inhaler with spacer during invasive mechanical ventilation. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;45:159–63.
13. ElHansy MHE, Boules ME, Farid H, Chrystyn H, et al. In vitro aerodynamic characteristics of aerosol delivered from different inhalation methods in mechanical ventilation. *Pharm Dev Technol* 2017;22:844–9.
14. Faurisson F, Dessanges JF, Grimfeld A, Beaulieu R, et al. Nebulizer performance: AFLM study. Association française de lutte contre la mucoviscidose. *Respiration* 1995;62(Suppl 1):13–8.
15. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 2009;8:295–315.
16. Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, et al. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996;110:498–505.
17. Hess DR. Liquid nebulization: emerging technologies conference summary. *Respir Care* 2002;47:1471–6.
18. Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, Schiller CF, et al. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005–15 µm. *J Aerosol Sci* 1986;17:811–25.
19. Hofmann W. Modelling inhaled particle deposition in the human lung – A review. *J Aerosol Sci* 2011;42:693–724.
20. Kamin W. Neue Aspekte zur effektiven bronchialen Applikation inhalativer Medikamente im Kindesalter. Kumulative Habilitation. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität, 2007.
21. Kamin W, Erdnüss F, Kramer I. Inhalation solutions – which ones may be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers – update 2013. *J Cyst Fibros* 2014;13:243–50.
22. Kamin W, Genz T, Roeder S, Scheuch G, et al. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. *J Aerosol Med* 2002;15:65–73.
23. Kamin W, Walz-Jung H, Erdnüss F. Altersgerechte Inhalationstherapie. *Pneumologie* 2015; 49–50.
24. Keller M, Balcke E, Schuschnig U, Stempfle P, et al. Respirable drug delivery rate (RDDR) – An objective parameter to assess the efficiency of nebulizers. 98th ATS American Thoracic Society International Conference, Atlanta, Georgia, USA, May 17–22, C80, Abstract 503321.
25. Labiris N, Dolovich M. Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:600–12.
26. Langford SA, Allen MB. Salbutamol output from two jet nebulizers. *Respir Med* 1993;87:99–103.
27. Lass JS, Sant A, Knoch M. New advances in aerosolized drug delivery: vibrating membrane nebulizer technology. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3:693–702.
28. Marple VA, Olson BA, Santhanakrishnan K, Roberts DL, et al. Next generation pharmaceutical impactor: a new impactor for pharmaceutical inhaler testing. Part III. extension of archival calibration to 15 L/min. *J Aerosol Med* 2004;17:335–43.
29. Martin AR, Finlay WH. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12:889–900.
30. Newman SP, Pellow PG, Clarke SW. In vitro comparison of DeVilbiss jet and ultrasonic nebulizers. *Chest* 1987;92:991–4.
31. O'Callaghan C, Clark AR, Milner AD. Why nebulise for more than five minutes? *Arch Dis Child* 1989;64:1270–3.
32. Seifert G, Krämer I, Erdnüss F, Kamin W. Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von 4 marktüblichen Druckluftverneblern für Kinder. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2018;44:89.
33. Seifert G, Krämer I, Kamin W. Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von 9 marktüblichen Druckluftverneblern für Erwachsene. *Krankenhauspharmazie* 2018;39:230–1.
34. Terzano C, Petroiani A, Parola D, Ricci A. Compressor/nebulizers differences in the nebulization of corticosteroids. The CODE study (Corticosteroids and devices efficiency). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:225–37.
35. Vecellio L, Abdelrahman ME, Montharu J, Galle J, et al. Disposable reusable jet nebulizers for cystic fibrosis treatment with tobramycin. *J Cyst Fibros* 2011;10:86–92.
36. Walz-Jung H, Kamin W, Krämer I. Untersuchung der Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler für Kinder in Simulationsmodellen mit Verneblung von Salbutamol. *Krankenhauspharmazie* 2018;39:379–89.
37. Walz-Jung H, Krämer I, Kamin W. In-vitro-Vergleich der Aerosolqualität von sieben Verneblergeräten mittels zwei Simulationsmodellen. *Pneumologie* 2014;68:V579.
38. Wildhaber JH. [Aerosol therapy]. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128:1223–8.
39. Wollstadt A. Optimierung der inhalativen Therapie bei Patienten mit Cystischer Fibrose und bei Kleinkindern. Dissertation. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität, 2012.

## 5. Aerosolization Performance of Jet Nebulizers and Biopharmaceutical Aspects

### Zusammenfassung

**Einleitung und Zielsetzung:** Die Verfügbarkeit eines Arzneistoffs in der Lunge ist das Produkt aus Inhalationsarzneimittel und Druckluftverneblern (medical device). Mit dem standardmäßigen Vernebeln von Natriumfluorid kann der Einfluss des Druckluftverneblers auf die Menge und Qualität des erzeugten arzneimittelhaltigen Aerosols bestimmt werden. Diese Parameter sind für die Verfügbarkeit des vernebelten Arzneistoffs in der Lunge entscheidend. Die lungengängige Dosis resultiert aus der gesamten vernebelten Arzneimittelmenge multipliziert mit dem Anteil von Partikeln  $< 5 \mu\text{m}$  bei Erwachsenen bzw.  $3 \mu\text{m}$  bei Kindern. Die AUC (Fläche unter der Kurve) die den Verlauf der Aerosolabgabe über die Zeit darstellt, entspricht der in den Atemwegen deponierten Menge eines Arzneistoffs. Unterschiede in der Verneblerleistung können zu unterschiedlichen deponierten und damit bioverfügbaren Wirkstoffmengen führen. Entsprechend wichtig ist eine gezielte Auswahl des Verneblers abgestimmt auf die Eigenschaften des Arzneistoffs, die Eigenschaften der formulierten Inhalationslösung sowie der Patientenzustand und seine Erkrankung.

**Methode:** Es wurden 13 Druckluftvernebler (9 für Erwachsene und 4 für Kinder) getestet, die zum Untersuchungszeitpunkt auf dem deutschen Markt verfügbar waren. Mit allen Verneblern wurde gemäß Euronorm EN 13 544-1:2007 + A1 (Aug. 2009) Natriumfluorid als Modellsubstanz vernebelt. Im Testmodell wurde mit einem Atemzugsimulator die AOR und AO bestimmt. Die Aerosolcharakteristika (MMAD, GSD, FPF  $< 5 \mu\text{m}$  und  $< 3 \mu\text{m}$ , RDD  $< 5 \mu\text{m}$  und RDDR  $< 5 \mu\text{m}$ ) der im Simulationsversuch mit den Druckluftverneblern erzeugten Aerosole wurden mittels Kaskadenimpaktor (NGI) analysiert.

**Ergebnisse:** Ein Vergleich der Aerosoloutputs und der FPF zeigte eine Korrelation zwischen der Aerosolqualität und der Verneblungszeit. Für eine optimale Aerosolqualität ist es von Vorteil, wenn die Aerosolabgabe möglichst langsam erfolgt (längere Verneblungszeit, niedrigere Verneblungsrate). Die einzelnen Geräte variieren teils deutlich in Bezug auf die abgegebene Aerosolmenge sowie deren Abgabegeschwindigkeit. Gleiches gilt für die lungengängige Dosis und lungengängige Dosisrate.




**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse belegen, dass abhängig von den Patientenfaktoren und den angewendeten Inhalationsarzneimitteln verschiedene Vernebler geeignet sind, um eine optimale Inhalationstherapie für den individuellen Patienten zu gewährleisten. Die Testung der Vernebler mithilfe eines standardisierten Verfahrens ermöglicht einen sinnvollen Vergleich und die Auswahl des für den jeweiligen Zweck optimalen Verneblers.

Die Untersuchungen sind Gegenstand der folgenden Originalpublikation:

**Greta Adorni, Gerrit Seifert, Francesca Buttini, Gaia Colombo, Luciano A. Stecanella, Irene Krämer und Alessandra Rossi , Pharmaceutics 2019;11(8): 406.**

Article

# Aerosolization Performance of Jet Nebulizers and Biopharmaceutical Aspects

Greta Adorni <sup>1</sup>, Gerrit Seifert <sup>2</sup>, Francesca Buttini <sup>1,3</sup> , Gaia Colombo <sup>4</sup> ,  
Luciano A. Stecanella <sup>1,†</sup>, Irene Krämer <sup>2</sup> and Alessandra Rossi <sup>1,3,\*</sup> 

<sup>1</sup> Food and Drug Department, University of Parma, Parco Area delle Scienze 27/A, 43124 Parma, Italy

<sup>2</sup> Apotheke, University Medical Center, Johannes Gutenberg University Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Germany

<sup>3</sup> Interdepartmental Center for Innovation in Health Products, BIOPHARMANET TEC, University of Parma, Parco Area delle Scienze 27/A, 43124 Parma, Italy

<sup>4</sup> Department of Life Sciences and Biotechnology, University of Ferrara, Via Fossato di Mortara 17/19, 44121 Ferrara, Italy

\* Correspondence: [alessandra.rossi@unipr.it](mailto:alessandra.rossi@unipr.it); Tel: +39-0521-905084

† Current address: College of Pharmacy, R&D Pharmaceutical and Cosmetic Laboratory, Rua Augusto Corrêa 1, Guamá, 66075-110, Belém, PA, Brazil.

Received: 1 July 2019; Accepted: 8 August 2019; Published: 11 August 2019



**Abstract:** In this work, 13 jet nebulizers, some of which in different configurations, were investigated in order to identify the biopharmaceutical constraints related to the quality attributes of the medicinal products, which affect their safety, efficiency, compliance, and effectiveness. The aerosolization parameters, including the aerosol output, aerosol output rate, mass median aerodynamic diameter, and fine particle fraction, were determined according to the European Standard EN 13544-1, using sodium fluoride as a reference formulation. A comparison between the aerosol output nebulization time and the fine particle fraction displayed a correlation between the aerosol quality and the nebulization rate. Indeed, the quality of the nebulization significantly increased when the rate of aerosol emission was reduced. Moreover, the performance of the nebulizers was analyzed in terms of respirable delivered dose and respirable dose delivery rate, which characterize nebulization as the rate and amount of respirable product that could be deposited into the lungs. Depending on which of these two latter parameters was used, the nebulizers showed different performances. The differences, in terms of the rate and amount of delivered aerosol, could provide relevant information for the appropriate choice of nebulizer as a function of drug product, therapy, and patient characteristics.

**Keywords:** nebulizers; aerosol output rate; aerosol output; mass median aerodynamic diameter; fine particle fraction; respirable dose delivery rate; respirable delivered dose

## 1. Introduction

Nebulization is the oldest technique for the pulmonary administration of active substances using aerosol [1]. From the old vaporization devices to the recent full technology apparatuses, the objective still remains the generation of a proper aerosol and the deposition of an adequate drug dose in the lungs at the appropriate site and within a convenient time [2–4].

Nebulizers, as equipment (hardware), are primarily designed in terms of technical solutions, with the goal of assuring a predictable and reproducible aerosolization performance [4]. However, their use in drug therapy has important biopharmaceutical objectives. In the case of local or systemic drug activity, aerosol delivery and deposition on the lung epithelium leads to drug absorption. Therefore, nebulization products present *in vitro* characteristics related to their pharmaceutical development and

in vivo properties linked to aerosol deposition and drug absorption [4,5]. Consequently, bioavailability parameters also have to be viewed as objectives of each drug product nebulization.

This in vitro and in vivo relationship reminds that inhalation products are the result of separated industrial competencies arising from a combination of the device and the formulated medicinal product. In the case of nebulization products, the combination consists of the nebulizer and the drug formulation. Both components account for efficacy by determining the availability (disposition) of the active substance [6–11]. The major barriers created by this combination derive from the fact that the manufacturers belong to different industrial sectors, i.e., the mechanical and the pharmaceutical industry [12–14]. They do not necessarily have the same product objectives. However, drug administration by nebulization merges these two different industrial competencies (i.e., know-how in formulation and the device) toward the final objective of the therapy's success. For example, nebulization products for chronic and rare diseases are available on the market for coupling with a dedicated tested nebulizer [15–18]. In fact, variability in dose delivery from different nebulizers has been reported [8,19–24].

In this study, the pharmaceutical aspects of the nebulization process are explored to identify the biopharmaceutical constraints related to the quality attributes of medicinal products in order to assure their safety, efficiency, compliance, and effectiveness. The performance of a nebulizer in the inhalation of a drug solution or suspension was characterized by aerosol output (AO), aerosol output rate (AOR), mass median aerodynamic diameter (MMAD), geometric standard deviation (GSD), and fine particle fraction (FPF) parameters. The determination of these characteristics allows for a prediction of the amount of active substance that could be deposited in the respiratory tract [25].

In this work, the aerosolization performances of a previously selected number of jet nebulizers [26] were assessed by adopting various setting conditions and using sodium fluoride as a reference formulation, as indicated by EN 13544-1: 2007 + A1: 2009 [27]. The results were compared, and the biopharmaceutical significance of the measured parameters is discussed.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Materials

The materials used were sodium fluoride (NaF, ACS reagent  $\geq 99\%$ , batch MKBK1961V, Sigma Aldrich, Milan, Italy); total ionic strength adjustment buffer (TISAB) III solution (Merck KGaA, Darmstadt, Germany); a Type A/E glass filter 76 mm in diameter with a retention capacity of 99.98% (Pall Corporation, Port Washington, NY, USA) for the AO and AOR determinations; and Whatman Glass Microfiber filters 934-AH™ 82.6 mm in diameter (GE Healthcare UK Limited, Buckinghamshire, UK) for the aerodynamic assessment.

The commercial jet nebulizers used in this study are summarized in Table 1. Each compressor was connected to an ampoule. In some cases, as reported in Table 1, the ampoule could be used in different configurations.

### 2.2. Methods

#### 2.2.1. Determination of AOR and AO

Aerosol output rate (AOR) and aerosol output (AO) values were determined according to the European Standard EN 13544-1: 2007 + A1: 2009. For the aspiration of the aerosol, a sine pump (Model SRU500CC, VCS, Parma, Italy) that reproduced the respiratory act through inhalation/exhalation was used. The volume of air moved was 500 mL with a cycle of 15 respiratory acts per minute and with a ratio of inhalation/exhalation equal to 1. The nebulization time for the AOR was 1 min, while the nebulization time for the AO was 1 min after the "sputtering". An NaF solution in distilled water was prepared at a 1% (*w/v*) final concentration. The experiments were carried out in triplicate.

The determination of the AOR was performed as follows: the outlet of the nebulizer system equipped with a silicone rubber adapter was connected to the filter and its holder, and the latter to the sine pump. The ampoule was filled with 2 mL of the 1% (*w/v*) NaF solution (to be nebulized). The pump was switched on, and, 10 s later, so was the nebulizer. After 1 min, the nebulizer was switched off, and 5 s later, the sine pump was, too. The filter, the filter holder, and the dismountable connector from the outlet of the nebulizer system to the filter holder were dismantled. The amount of sodium fluoride in the components from the outlet of the nebulizer to the filter, included, was extracted and measured. The washing waters were transferred into 50-mL volumetric flasks containing 5 mL of TISAB III solution and were brought to volume with distilled water. Prior to this, the filter was wetted in the crystallizer with distilled water and sonicated for 5 min to favor NaF recovery.

The concentration of NaF in the volumetric flasks was determined in mV using an ion-selective electrode (Crison Strumenti S.p.A., Carpi, MO, Italy) connected to the potentiometer (pH meter Crison GPL21 S/N 145024 (Crison Instruments S.p.A., Carpi, MO, Italy)).

An analysis for the determination of the AO was carried out following the procedure described above, except for the nebulization time. The aerosol was collected in the filter inside the filter holder from the beginning of nebulization until one minute after the sputtering.

**Table 1.** List of the pneumatic nebulizers used in this study.

Nebulizer	Manufacturer	Batch (S/N)	Configuration	Identification Color	
Pari Compact	Pari	2W17C10078		White	○
Pari Compact Junior	Pari	2W17A13163		Light green	●
Pari Boy SX	Pari	2W17B01844	Blue Pisper *	Blue	●
			Red Pisper *	Red	●
Pari JuniorBoy SX	Pari	2W17B08883		Orange	●
Pari TurboBoy SX	Pari	2W16H00598		Yellow	●
Microdrop Family 2	Flaem Nuova	16A 155 0873		Light blue	●
Microdrop Calimero 2	Flaem Nuova	16AF450652	Ampoule Valve MAX	Brown	●
			Ampoule Valve MIN	Purple	●
Microdrop Pro 2	Flaem Nuova	15 A7870439	Ampoule Valve MAX	Fuchsia	●
			Ampoule Valve MIN	Grey	●
Microdrop Pro 2 Plus	Flaem Nuova	Engineering sample	Ampoule Valve MAX	Dark green	●
			Ampoule Valve MIN	Pink	●
Omron C801KD	Omron Healthcare	20160600989VF		Yellow-green	●
Omron NE-C28P	Omron Healthcare	20160905635UF		Green water	●
Omron A3 Complete	3A Healthcare	201702/00279F	Ampoule Position 1	Blush	●
			Ampoule Position 3	Lemon green	●
Midineb Nebby	3A Healthcare	16/30635		Lilac	●

\* nebulizer nozzle.

## 2.2.2. Aerodynamic Assessment

The aerodynamic parameters (MMAD, GSD, and FPF) were determined according to the method described in the European Standard EN 13544-1: 2007 + A1: 2009. A next-generation impactor (NGI, Copley S/N NGI-0497 (Copley Scientific Limited, Nottingham, UK)) was used. The experiments were performed in triplicate.

The NGI was connected to an Erweka pump (model VP1000 S/N 11161406a7 (Erweka Italia S.R.L., Seveso, MB, Italy) via the solenoid valve of the critical flow controller (model TPK. Copley (Copley Scientific Limited, Nottingham, UK)). The NGI induction port was connected to the T-shaped glass

tube using a silicone rubber adapter. A continuous aspiration flow of 15 L/min measured at the T-tube nebulizer port (Flowmeter Model DMF 2000; Copley Scientific Limited, Nottingham, UK) was applied for aerosol collection in the NGI. The mouthpiece of the ampoule, attached to the nebulizer, was connected to the T-shaped glass tube. The ampoule was filled with 2 mL of 2.5% (*w/v*) NaF solution. The nebulization time was fixed at 120 s, except for the nebulizers Pari Boy Sx (blue pisper) and Omron A3 Complete (position 1), in which it was 90 s and 45 s, respectively, due to a shorter sputtering time.

The Erweka pump and the TPK valve were switched on, and after 30 s, the nebulizer was activated. The aerosol was collected during the predetermined nebulization time in the NGI stages (1–7) and a micro-orifice collector (MOC), upon which a filter was placed. The nebulizer was switched off, and after 5 s, the Erweka pump and TPK valve were also switched off.

The ampoule, mouthpiece, silicone rubber adapters, T-shaped glass tube, induction port, NGI stages (1–7), and filter on the MOC were washed with distilled water, and the washing waters were transferred into 50-mL volumetric flasks each containing 5 mL of TISAB III solution and brought to volume with distilled water. Prior to this, the filter was wetted with distilled water in the crystallizer and sonicated for 5 min to favor NaF recovery. The concentration of NaF in the volumetric flasks was determined in mV using an ion-selective electrode connected to the potentiometer.

NaF standard solutions in the range of  $10^{-5}$ – $10^{-1}$  mol/L were prepared for the construction of the calibration curve, which was used for the determination of fluoride with an ion-selective electrode.

### 2.2.3. Data Processing

The values for the AOR, AO, MMAD, and FPF were determined using Excel and KaleidaGraph (Sinergy Software v.4.5.2, Sinergy Software, Reading, PA, USA).

## 3. Results and Discussion

According to the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), products intended for pulmonary administration by nebulization are tested with respect to the total amount of active substance delivered, the delivery rate, and the aerodynamic assessment of the nebulized aerosol [28]. These tests focus on the biopharmaceutical aspects of drug delivery. However, the same tests are used for the technical assessments of the nebulizer performance, typically regulated by the appropriate European Standard (whose code contains the letter EN). Since the products for nebulization require a combination of formulation and nebulizer, drug availability essentially depends on the formulation's interaction with the selected nebulizer. It is not surprising that the same formulation is aerosolized differently in different nebulizers. The nebulizer's performance is expressly regulated by the EN Standard on Respiratory Therapy Equipment [27]. The proposed use of NaF solution, as a surrogate for drug formulation, has the aim of standardizing the impact of the drug formulation on the nebulization performance. Thereby, the effect of the nebulizer on the aerosol delivery becomes apparent.

In characterizing the nebulization product, the drug emitted to the patient, measured as total output or drug delivered during a number of inhalation/exhalation cycles, is the quantitative parameter. The fine particle fraction is the qualitative parameter, i.e., the aerosol fraction having an aerodynamic diameter lower than 5  $\mu\text{m}$ . Its measurement provides the aerosolized drug fraction at the size appropriate for deposition into the lungs. The third parameter, indicated by Ph. Eur. and EN, i.e., the output rate, is relative to the kinetics of nebulization: it is the amount of drug emitted in one minute of nebulization, usually the first minute.

The three nebulization parameters are decisive for *in vivo* drug disposition since they are bioavailability contributors. The respirable output obtained by multiplying the total output per the respirable fraction identifies the amount of drug potentially absorbable: it is reasonable to relate this parameter to a drug plasma profile measurable as systemic exposure (area under the curve (AUC)) [29]. It is known that the second determinant of bioequivalence (BE), i.e., the rate of absorption, derives from onsite drug dissolution and permeability. In the case of nebulization, the time of administration

is generally shorter than 10 min. In oral drug administration, a dissolution time less than 15 min is considered to have no significant influence on BE.

Thus, the rate of absorption can barely be significantly affected by the time for aerosol deposition. Only in the case of prolonged release formulations, a slow drug release, and absorption could the plasma profile be affected; however, also in this case, the absorption rate's dependence on the time of aerosol inhalation is improbable, since this time is quite short. In summary, the nebulization time has to be considered a marginal variable in the drug absorption rate.

In Figure 1, the times required (AO time) to nebulize 2 mL of NaF solution are ranked for all of the tested jet nebulizers (operated according to the manufacturers' instructions): some of them were used in different ampoule settings.

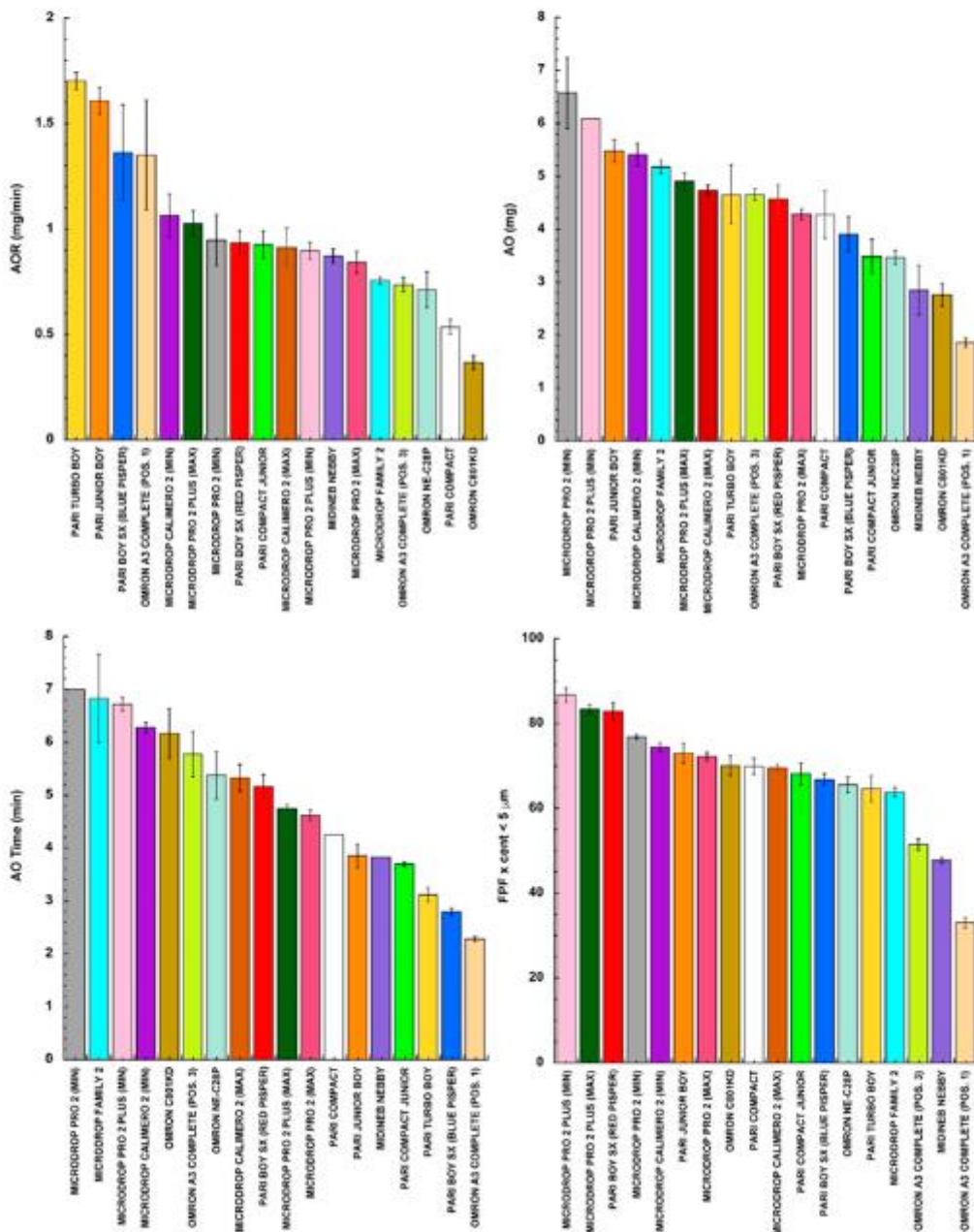


Figure 1. Aerosol output rate (AOR), aerosol output (AO), aerosolization time (AO time), and fine particle fraction (FPF) when 2 mL of NaF solution was aerosolized with the selected nebulizers from different manufacturers (mean value ± standard deviation, n = 3).

In the other panels of Figure 1, the measured values of the AOR, AO, and FPF are illustrated as well by ranking the values obtained in a descending order. Comparing the panels of the figure, the different nebulizers tested under the same conditions did not rank in the same order for all of the parameters considered.

The resulting MMADs are reported in Table 2. As the MMAD increased, the FPF decreased.

**Table 2.** MMAD (mass median aerodynamic diameter) and GSD (geometric standard deviation) (mean  $\pm$  standard deviation,  $n = 3$ ) resulting from nebulization of NaF solution with the selected nebulizers.

Nebulizer	Configuration	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	GSD
Pari Compact		3.21 $\pm$ 0.15	2.27 $\pm$ 0.03
Pari Compact Junior		3.38 $\pm$ 0.19	2.22 $\pm$ 0.01
Pari Boy SX	Blue Pisper	3.48 $\pm$ 0.09	2.21 $\pm$ 0.03
	Red Pisper	2.56 $\pm$ 0.12	1.99 $\pm$ 0.02
Pari Junior Boy SX		3.14 $\pm$ 0.12	2.10 $\pm$ 0.04
Pari Turbo Boy SX		3.67 $\pm$ 0.20	2.19 $\pm$ 0.05
Microdrop Family 2		3.65 $\pm$ 0.07	2.12 $\pm$ 0.01
Microdrop Calimero 2	Ampoule Valve MAX	3.28 $\pm$ 0.09	2.19 $\pm$ 0.03
	Ampoule Valve MIN	2.90 $\pm$ 0.03	2.22 $\pm$ 0.05
Microdrop Pro 2	Ampoule Valve MAX	3.14 $\pm$ 0.06	2.10 $\pm$ 0.02
	Ampoule Valve MIN	2.84 $\pm$ 0.07	2.10 $\pm$ 0.05
Microdrop Pro 2 Plus	Ampoule Valve MAX	2.47 $\pm$ 0.09	2.02 $\pm$ 0.03
	Ampoule Valve MIN	2.14 $\pm$ 0.08	2.12 $\pm$ 0.02
Omron C801KD		3.25 $\pm$ 0.15	2.04 $\pm$ 0.02
Omron NE-C28P		3.63 $\pm$ 0.12	2.05 $\pm$ 0.03
Omron A3 Complete	Ampoule Position 1	6.76 $\pm$ 0.16	2.54 $\pm$ 0.02
	Ampoule Position 3	4.44 $\pm$ 0.06	2.12 $\pm$ 0.03
Midineb Nebby		4.97 $\pm$ 0.01	2.16 $\pm$ 0.03

In addition, through an attentive analysis of the data, one can see that the aerosol quality correlated with the nebulization rate. In fact, plotting the FPF versus the AO time, the quality of the nebulization significantly increased when the rate of aerosol emission decreased (Figure 2).

The plot of Figure 2 shows the significance level of correlation considering the values collected from all of the nebulizers. The contribution of the individual nebulizer to this relationship could be evidenced by grouping the values exhibited by the nebulizers belonging to the same apparatus manufacturer. Figure 3 shows the FPF versus the time of nebulization for the apparatuses manufactured by Pari, Omron, and Flaem. A greater influence of the nebulization rate on the FPF for the Pari and Omron nebulizers than for the Flaem nebulizers was observed.

In summary, the nebulization rate of the same amount of solution aerosolized can have a significant effect on the respirability of the aerosol. In general, a decrease in the fine particle fraction was observed when the time of aerosolization was shortened. However, this negative effect can be counteracted by the technology developed in the nebulizer.

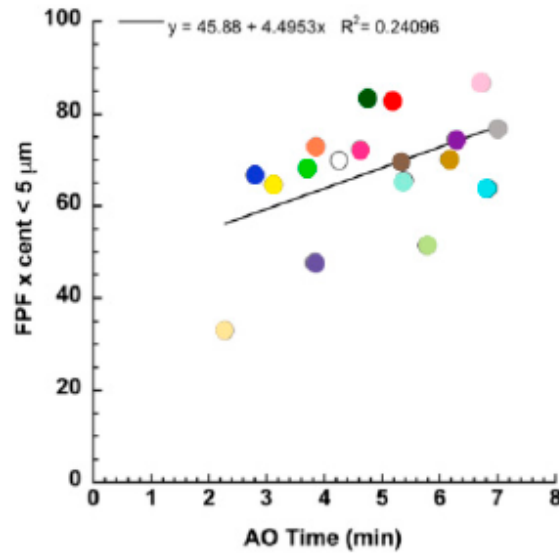


Figure 2. Relationship between the FPF and the aerosolization time.

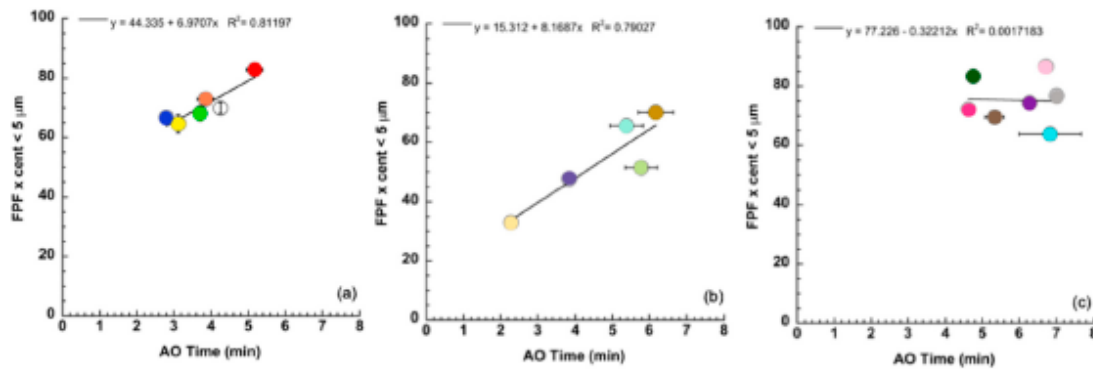


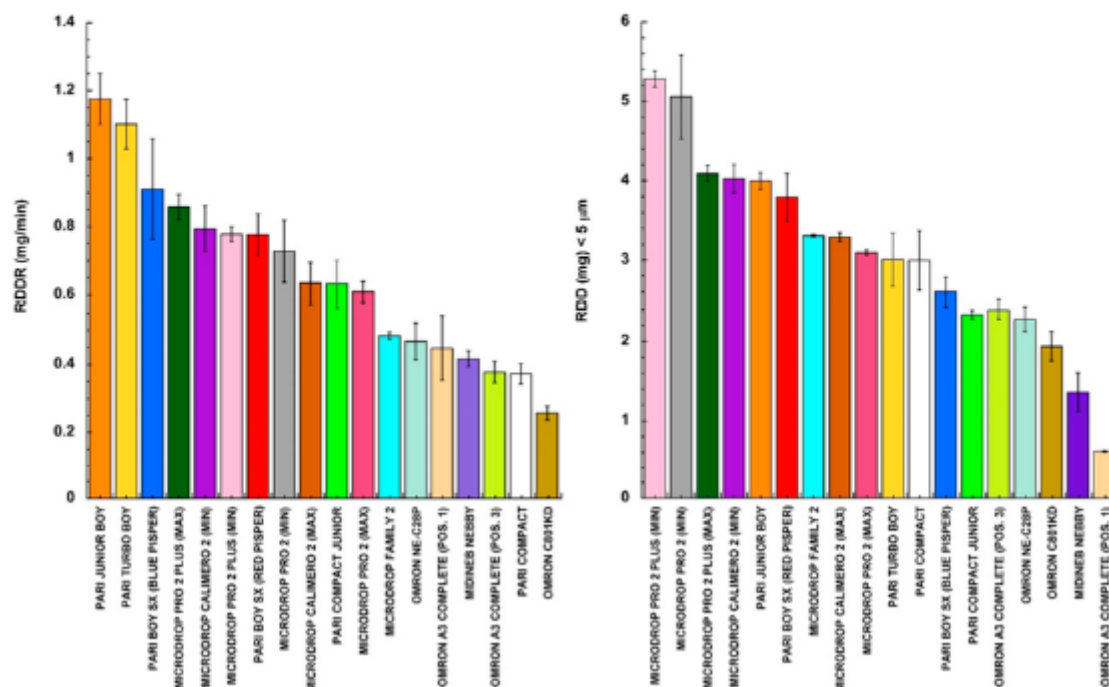
Figure 3. FPFs for the jet nebulizers manufactured by Pari (a), Omron (b), and Flaem (c) versus the time of nebulization (mean value  $\pm$  standard deviation,  $n = 3$ ).

The EN parameters presented in Figure 1 are frequently combined in an attempt to compare the different nebulizers in a more comprehensive manner. For example, some authors have calculated the respirable dose delivery rate parameter (RDDR) together, multiplying the aerosol output rate by the fine particle fraction [30]. Other researchers have preferred to quantify the total respirable delivered dose (RDD) by multiplying the aerosol output by the FPF [8]. Substantially, these two combined parameters have different biopharmaceutical meanings, since the first is related to the deposition rate of respirable aerosol, whereas the second represents the amount of respirable aerosol deposited. Therefore, they differently evaluate the performance of a nebulizer, characterizing nebulization as the rate and amount of respirable product deposited into the lungs.

We have already anticipated that the rate of drug deposition during nebulization per se has to be considered slightly influential on the rate of bioavailability (absorption). The time interval of the inhalation administration is too short for highlighting differences in BE. More likely, this parameter characterizes the time of nebulization that is relevant to the patient's convenience. Alternatively, the RDD relates to drug exposure, which in the case of drug absorption determines the area under the plasma profile.

The combined parameters measuring the respirable dose delivery rate (RDDR) and the total respirable delivered dose (RDD) were calculated from the data reported in Figure 1. The values are

plotted in the bar graphs of Figure 4 according to a decreasing rank order and using the same colors to identify the nebulizers.



**Figure 4.** Respirable dose delivery rate (RDDR) and the total respirable delivered dose (RDD) ranked according to the nebulizer used (mean value  $\pm$  standard deviation,  $n = 3$ ).

Comparing the two bar graphs, evidence emerged that the various nebulizers ranked differently depending on their characteristics, which was evidenced by the combined parameter considered. This does not indicate that one nebulizer is better than another one, since each nebulizer works in combination with the specific formulation it delivers. The authors do not intend to generalize or claim superiority, since it is clear that the most significant parameter to take into account in nebulizer performance is strictly related to drug activity and formulation combined. The bar graphs only have the meaning of ranking the characteristics of jet nebulizer product depositions in terms of rate and “extent” of the respirable delivered aerosol, using a standard NaF solution as formulation.

#### 4. Conclusions

The rate and extent of drug absorption from dosage forms are the determinants of drug bioequivalence. The nebulization time determines the total respirable dose deposited and, in the case of absorption, it is proportional to the AUC of the drug plasma profile. In the usual conditions of nebulizer usage, the rate of drug absorption after nebulization is marginally affected by the nebulization time. Due to patient convenience reasons, extending the nebulization time in order to control the absorption rate is not comparable to a drug release control after oral administration of a sustained release product.

The parameters RDDR or RDD, here presented for a large group of jet nebulizers, offer to healthcare providers relevant information on the appropriate use of apparatuses. The user can select the nebulizer characteristics depending on drug properties, therapy needs, patient respiration characteristics, and results needed. Drug activity and the therapeutic objective of nebulization directs the nebulizer choice for therapy effectiveness (provided by the rate and “extent” of nebulization).

Finally, it should be underlined that this study was conducted with a standard formulation, i.e., a sodium fluoride solution. Using an actual drug formulation, the performances could substantially

change the results illustrated, since a nebulized aerosol is the result of a combination of an apparatus and a formulation.

**Author Contributions:** G.A. carried out the experiments for the determination of all the parameters, G.S. collaborated in the preparation of the experiments, F.B. and G.C. contributed to construction and revision of the manuscript, L.A.S. contributed to the data collection, I.K. provided the nebulizers and took part in the discussion of the project, and A.R. supervised the whole project and wrote the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank Prof. Paolo Colombo (University of Parma) for his valuable contribution to the manuscript preparation. Moreover, this study was based upon work from COST Action SimInhale's "simulation and pharmaceutical technologies for advanced patient-tailored inhaled medicines", supported by COST (European Cooperation in Science and Technology) ([www.cost.eu](http://www.cost.eu)).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Stein, S.W.; Thiel, C.G. The history of therapeutic aerosols. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **2017**, *30*, 20–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ibrahim, M.; Verma, R.; Garcia-Contreras, L. Inhalation drug delivery devices: Technology update. *Med. Devices* **2015**, *8*, 131–139.
- Mashat, M.; Clark, B.J.; Assi, K.H.; Chrystyn, H. In vitro aerodynamic characterization of the dose emitted during nebulization of tobramycin high strength solution by novel and jet nebulizer delivery systems. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2016**, *37*, 37–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lavorini, F.; Fontana, G.A.; Usmani, O.S. New Inhaler Devices—The Good, the Bad and the Ugly. *Respiration* **2014**, *88*, 3–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rangaraj, N.; Pailla, S.R.; Sampathi, S. Insight into pulmonary drug delivery: Mechanism of drug deposition to device characterization and regulatory requirements. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2019**, *54*, 1–21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Pitance, L.; Vecellio, L.; Leal, T.; Reyckler, G.; Reyckler, H.; Liistro, G. Delivery Efficacy of a Vibrating Mesh Nebulizer and a Jet Nebulizer under Different Configurations. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **2010**, *23*, 389–396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Najlaha, M.; Parveenb, I.; Albed Alhnan, M.; Ahmedb, W.; Faheeme, A.; Phoenix, D.A.; Taylor, K.M.G.; Elhissi, A. The effects of suspension particle size on the performance of air-jet, ultrasonic and vibrating-mesh nebulisers. *Int. J. Pharm.* **2014**, *4*, 234–241. [[CrossRef](#)]
- Hatley, R.H.M.; Byrne, S.M. Variability in delivered dose and respirable delivered dose from nebulizers: Are current regulatory testing guidelines sufficient to produce meaningful information? *Med. Devices* **2017**, *10*, 17–28. [[CrossRef](#)]
- Kesten, S.; Israel, E.; Li, G.; Mitchell, J.; Wise, R.; Stern, T. Development of a novel digital breath-activated inhaler: Initial particle size characterization and clinical testing. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2018**, *53*, 27–32. [[CrossRef](#)]
- Hua, J.; Zhanga, R.; Bengb, H.; Denga, L.; Kea, Q.; Tana, W. Effects of flow pattern, device and formulation on particle size distribution of nebulized aerosol. *Int. J. Pharm.* **2019**, *560*, 35–46. [[CrossRef](#)]
- Buttini, E.; Rossi, I.; Di Cuiua, M.; Ross, A.; Colombo, G.; Elviri, L.; Sonvico, F.; Balducci, A.G. Combinations of colistin solutions and nebulizers from lung infection management in cystic fibrosis patients. *Int. J. Pharm.* **2016**, *502*, 242–248. [[CrossRef](#)]
- O'Callaghan, C.; Barry, P.W. The science of nebulised drug delivery. *Thorax* **1997**, *52*, S31–S44. [[CrossRef](#)]
- Ali, M. Pulmonary Drug Delivery. In *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems*, 1st ed.; Kulkarni, V.S., Ed.; Elsevier Kindlington: Oxford, UK, 2010; Chapter 9; pp. 209–246.
- Hou, S.; Wu, J.; Li, X.; Shu, H. Practical, regulatory and clinical considerations for development of inhalation drug products. *Asian J. Pharm. Sci.* **2015**, *10*, 490–500. [[CrossRef](#)]
- Dhand, R.; Dolovich, M.; Chipps, B.; Myers, T.R.; Restrepo, R.; Rosen Farrar, J. The role of nebulized therapy in the management of COPD: Evidence and recommendations. *COPD* **2012**, *9*, 58–72. [[CrossRef](#)]
- Olveira, C.; Muñoz, A.; Domen, A. Nebulized therapy. SEPAR Year. *Arch. Bronconeumol.* **2014**, *50*, 535–545. [[CrossRef](#)]

17. Ari, A. Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An evaluation of nebulizers for better clinical outcomes. *Eurasian J. Pulmonol.* **2014**, *16*, 1–7. [CrossRef]
18. Ari, A. Drug delivery interfaces: A way to optimize inhalation therapy in spontaneously breathing children. *World J. Clin. Pediatr.* **2016**, *5*, 281–287. [CrossRef]
19. Martin, A.R.; Finlay, W.H. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2014**, *12*, 889–900. [CrossRef]
20. Ari, A.; de Andrade, A.D.; Sheard, M.; AlHamad, B.; Fink, J.B. Performance comparisons of jet and mesh nebulizers using different interfaces in simulated spontaneously breathing adults and children. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **2015**, *28*, 281–289. [CrossRef]
21. Saeed, H.; Ali, A.M.A.; Elberry, A.A.; Eldin, A.S.; Rabea, H.; Abdelrahim, M.E.A. Modeling and optimization of nebulizers' performance in non-invasive ventilation using different fill volumes: Comparative study between vibrating mesh and jet nebulizers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2018**, *50*, 62–71. [CrossRef]
22. Murayama, N.; Murayama, K. Comparison of the clinical efficacy of salbutamol with jet and mesh nebulizers in asthmatic children. *Pulm. Med.* **2018**, *2018*, 1–6. [CrossRef]
23. Dunne, R.B.; Shortt, S. Comparison of bronchodilator administration with vibrating mesh nebulizer and standard jet nebulizer in the emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* **2018**, *36*, 641–646. [CrossRef]
24. Chang, K.H.; Moon, S.-H.; Oh, J.Y.; Yoon, Y.-S.; Gu, N.; Lim, C.-Y.; Park, B.J.; Nam, K.C. Comparison of salbutamol delivery efficiency for jet versus mesh nebulizer using mice. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 192. [CrossRef]
25. Fink, J.B. Aerosol Drug Therapy. In *Egan's Fundamentals of Respiratory Care*, 10th ed.; Kacmarek, R.M., Stoller, J.K., Heuer, A.J., Eds.; Elsevier: Mosby, St. Louis, MI, USA, 2012; Chapter 36; pp. 844–886.
26. Seifert, G.; Krämer, I.; Rossi, A.; Kamin, W. Vergleichende untersuchung von aktuell in Deutschland vermarkteten druckluftverneblern und den damit erzeugten aerosolen. *Krankenhauspharmazie* **2019**, *40*, 241–249.
27. European Committee for Standardization. *CEN: EN 13544-1:2007+ A1:2009. Respiratory Therapy Equipment: Nebulizing Systems and Their Components*; British Standard Institute: London, UK, 2010.
28. Preparation for nebulization: Characterization. In *European Pharmacopoeia*, 9th ed.; EDQM, Council of Europe: Strasbourg, France, 2016; Chapter 2.9.44.
29. Hastedt, J.E.; Backman, P.; Clark, A.R.; Doub, W.; Hickey, A.; Hochhaus, G.; Kuehl, P.J.; Lehr, C.-M.; Mauser, P.; McConville, J.; et al. Scope and relevance of a pulmonary biopharmaceutical classification system AAPS/FDA/USP Workshop March 16–17th, 2015 in Baltimore, MD. *AAPS Open* **2016**, *2*, 2–20. [CrossRef]
30. Walz-Jung, H.; Kamin, W.; Krämer, I. No differences? Aerosol characteristics of 9 jet nebulizers tested in vitro. Poster n. 3570. European Respiratory Society, ERS. In Proceedings of the 24th International Congress, Munich, Germany, 6–10 September 2014.



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 6. Aerosol Characteristics of Nebulized Tranexamic Acid 100 mg/mL for Hemoptysis Treatment - Proof-of-Concept Study

### Zusammenfassung

**Einleitung und Zielsetzung:** Tranexamsäure (TXA) ist ein Antifibrinolytikum, das den Fibrinabbau hemmt und dadurch die Stabilisierung von Gerinnseln fördert. Sie wird zur Prophylaxe und Behandlung von hyperfibrinolytischen Blutungen eingesetzt und findet auch bei Hämoptysen Anwendung. Die Literatur berichtet von vielen Fallbeispielen bei denen ansonsten nur schwer zu stillende Blutungen der Lunge mit vernebelter TXA-Lösung gestoppt werden konnten. Allerdings fehlen substanzielle Informationen zu den Verneblungsprotokollen sowie den qualitativen aerodynamischen Eigenschaften der erzeugten Aerosole. Ziel dieser *in-vitro* Untersuchung war, die Aerosolcharakteristiken einer vernebelten, sterilen, wässrigen TXA 100 mg/mL Lösung unter praxisnahen Bedingungen (Proof-of-Concept) zu untersuchen. Die verwendete TXA-Lösung in der Dosierung 100 mg/mL und der verwendete Membranvernebler entsprechen der off-label-Anwendung bei Hämoptysen in unserer Klinik. Es sollte überprüft werden, ob mit dieser Konfiguration ein therapeutisch relevantes Aerosol generiert werden kann das zur Behandlung von Hämoptysen geeignet ist.

**Methode:** Die TXA 100 mg/mL Lösung wurde für zwei Minuten mithilfe eines multi-dose Membranverneblers (Aerogen® Solo) mit zwei verschiedenen Flussraten (15 und 30 L/min) vernebelt. Das erzeugte Aerosol wurde mit einem NGI gesammelt. Für jede Flussrate wurde der MMAD, die FPD < 5 µm, die FPF < 5 µm sowie die GSD quantifiziert.

**Ergebnisse:** Die Verneblung bei 15 L/min ergaben einen MMAD von  $6,68 \pm 0,23$  µm und eine GSD von  $2,02 \pm 0,16$ . Die FPD < 5 µm lag bei  $16,56 \pm 0,45$  mg, die FPF < 5 µm bei  $28,91 \pm 3,40$  %. Die Verneblung bei 30 L/min ergaben einen MMAD von  $5,18 \pm 0,12$  µm mit einer GSD von  $2,14 \pm 0,10$ . Die FPD < 5 µm lag bei  $16,30 \pm 1,38$  mg und die FPF < 5 µm bei  $35,43 \pm 0,59$  %.

**Schlussfolgerung:** Die Verneblung einer TXA-Lösung 100 mg/mL mit einem Membranvernebler erzeugte ein Aerosol mit geeigneten Partikeleigenschaften zur Deposition in den mittleren und oberen Bereichen der unteren Atemwege. Das Aerosolspektrum ist damit zur Behandlung von Hämoptysen mit primärer bronchialer Genese geeignet. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die optimale Wirkstoff-Dosis und -Konzentration sowie den Einfluss unterschiedlicher Verneblertechnologien auf die Aerosolqualität systematisch zu evaluieren. Basierend auf den Ergebnissen kann eine effektive und sichere TXA-Verneblung zur Behandlung von Hämoptysen durchgeführt werden.

Die Untersuchungen sind Gegenstand der nachfolgenden Originalpublikation:

**Gerrit Seifert, Frank Erdnüß, Wolfgang Kamin und Irene Krämer Journal of Pharmaceutical and BioTech Industry (JPBI) 2025;2(3):12.**

Article

# Aerosol Characteristics of Nebulized Tranexamic Acid 100 mg/mL for Hemoptysis Treatment—Proof-of-Concept Study

Gerrit Seifert <sup>1,\*</sup>, Frank Erdnöß <sup>1</sup>, Wolfgang Kamin <sup>2</sup> and Irene Krämer <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pharmacy, University Medical Center, Johannes Gutenberg-University Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Germany; frank@erdnuess.de (F.E.); prof.dr.irene.kraemer@unimedizin-mainz.de (I.K.)

<sup>2</sup> Pediatrics, Johanniter Medical Center Hamm, Werler Straße 110, 59063 Hamm, Germany; wolfgang.kamin@valeo-kliniken.de

\* Correspondence: gerritseifert@gmx.de

## Abstract

**Background:** Off-label nebulization of tranexamic acid (TXA) solution is common practice for the treatment of hemoptysis. However, data regarding nebulization protocols, resulting aerodynamic parameters of the generated aerosol, and corresponding biopharmaceutical parameters are missing. The aim of this in vitro study was to investigate the aerosol characteristics of nebulized sterile, aqueous TXA solution. **Methods:** TXA solution 100 mg/mL was nebulized for 2 min by a multi-dose vibrating mesh nebulizer using 15 L/min and 30 L/min air flow rates. The generated aerosol was analyzed by a Next Generation Cascade Impactor. For each air flow rate, the mean Fine Particle Dose (FPD), Fine Particle Fraction (FPF), the Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD), and Geometric Standard Deviation (GSD) were quantified. **Results:** Nebulization at 15 L/min air flow rate resulted in a MMAD of  $6.68 \pm 0.23 \mu\text{m}$  and GSD of  $2.02 \pm 0.16$ . The FPD  $< 5 \mu\text{m}$  was  $16.56 \pm 0.45 \text{ mg}$ , the FPF  $< 5 \mu\text{m}$   $28.91 \pm 3.40\%$ . Nebulization at 30 L/min air flow rate revealed a MMAD of  $5.18 \pm 0.12 \mu\text{m}$  and GSD of  $2.14 \pm 0.10$ . The FPD  $< 5 \mu\text{m}$  was  $16.30 \pm 1.38 \text{ mg}$ , the FPF  $< 5 \mu\text{m}$   $35.43 \pm 0.59\%$ . **Conclusions:** Nebulization of TXA 100 mg/mL solution by a specified vibrating mesh nebulizer generated an aerosol particle distribution and deposition pattern suitable for the treatment of hemoptysis with bronchial origin.

**Keywords:** tranexamic acid solution; nebulization; vibrating mesh nebulizer; aerosol characteristics; mass median aerodynamic diameter; cascade impactor



Academic Editor: Fernando Albericio

Received: 3 March 2025

Revised: 23 July 2025

Accepted: 23 July 2025

Published: 28 July 2025

**Citation:** Seifert, G.; Erdnöß, F.; Kamin, W.; Krämer, I. Aerosol Characteristics of Nebulized Tranexamic Acid 100 mg/mL for Hemoptysis Treatment—Proof-of-Concept Study. *J. Pharm. BioTech Ind.* **2025**, *2*, 12. <https://doi.org/10.3390/jpbi2030012>

**Copyright:** © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Tranexamic acid (TXA) is widely used by intravenous administration for prophylaxis and treatment of bleeding caused by hyperfibrinolysis in various medical scenarios such as menstrual bleeding, gastrointestinal bleeding, urinary tract disorders, surgeries, childbirth, cardiovascular procedures, and as an antidote for bleeding during fibrinolytic therapy [1,2]. Tranexamic acid, which binds to the lysine-binding sites of plasminogen, thereby inhibiting plasmin formation and preserving fibrin's matrix structure. TXA is generally well tolerated, with serious side effects being rare and dose-dependent [1,3].

Of note, it is worldwide common clinical practice to use TXA off-label via inhalation for the control of pulmonary bleeding and hemoptysis [3–8]. Mostly, 500 mg TXA doses are administered three times a day via nebulization [3,4]. Typical TXA concentrations used for nebulization are 100 mg/mL or 50 mg/mL diluted with 0.9% sodium chloride solution [3]. In general, TXA containing medicinal products licensed for intravenous

injection (500 mg/5 mL or 1000 mg/10 mL) are used for pulmonary administration using conventional nebulizers [3]. In our medical center, it is common practice to nebulize 5 mL of TXA injection solution 100 mg/mL three to four times a day using a multi-dose vibrating mesh nebulizer for the treatment of hemoptysis. To date, studies on the aerodynamic parameters and corresponding bioavailability of TXA aerosols [9] are not published and TXA containing medicinal products licensed for nebulization are not available.

Nebulization facilitates the delivery of active substances directly to the lower respiratory tract. Successful inhalation therapy with nebulizers highly depends on the physical characteristics of the generated particles and the inspiratory flow patterns. The mass median aerodynamic diameter (MMAD) plays a crucial role in assessing aerosol dynamics and related lung deposition [10,11]. Particles larger than 10  $\mu\text{m}$  are mainly deposited in the upper respiratory tract due to impaction, and particles smaller than 1  $\mu\text{m}$  are frequently exhaled. Particles  $\geq 5 \mu\text{m}$ ,  $\leq 10 \mu\text{m}$  tend to deposit predominantly in the upper parts of the lower airways, such as the bronchi, while particles ranging from 1  $\mu\text{m}$  to 5  $\mu\text{m}$  deposit in the lower lung alveoli [10,11]. The fine particle dose (FPD < 5  $\mu\text{m}$ ) and the fine particle fraction (FPF < 5  $\mu\text{m}$ ) specify the absolute and percentage rate of potential lung-deposited aerosol with particle sizes smaller than 5  $\mu\text{m}$  in relation to the total dose delivered.

Aerosol characteristics vary with the nebulizer system used, e.g., jet or vibrating mesh nebulizer, and can be assessed in vitro via cascade impaction [11,12]. The suitability of a medicinal product for nebulization depends on the characteristics of the active substance (e.g., solubility, thermal stability) and the characteristics of the dosage form (e.g., viscosity). TXA (*trans*-4-(Aminomethyl) cyclohexanecarboxylic acid) (Figure 1) is a small (Mw 157.2 g/mol) synthetic lysine analog, highly water-soluble active substance [2,13] and TXA injection solutions are free from any excipients [14]. Storage of TXA injection solution at 50 °C over a seven day period does not cause significant chemical degradation [15].

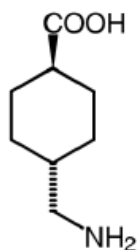


Figure 1. Chemical structural formula of TXA.

Although there is widespread use of TXA inhalation and evidence of its clinical benefits [3–8], qualitative and quantitative aerosol characteristics of nebulized TXA solutions are not investigated. The aim of our proof-of-concept study was to determine the aerodynamic characteristics of aqueous TXA 100 mg/mL solutions nebulized with a multi-dose vibrating mesh nebulizer using two different inspiratory air flow rates thereby simulating exemplary conditions of TXA inhalation. The TXA aerosol characteristics are determined by cascade impaction and calculation of the MMAD, geometric standard deviation (GSD), FPD and FPF. Based on the results, the suitability of TXA 100 mg/mL aqueous injection solution for nebulization and the appropriateness of the aerodynamic parameters and deposition pattern of the TXA aerosol to control pulmonary bleeding and hemoptysis will be assessed.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Materials

Tranexamic acid injection solution 100 mg/mL, 10 mL (100 mg Tranexamic acid dissolved in 1 mL aqua ad inj.), batch number: 20230807-02, unlicensed on stock product of the Pharmacy Department of the University Medical Center Mainz.

Glass fiber filter (MN 85/70, article number 403007, Macherey-Nagel, Düren, Germany).

Anhydrous acetic acid (100%, article number 6755.1, Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Germany).

Perchloric acid (0.1 M, article number 1.09065.1000, Sigma-Aldrich, St. Louis, MI, USA).

Gentian violet solution 0.5% as titration indicator (0.5 g of gentian violet solved in 100 mL anhydrous acetic acid).

Water for injection Ph. Eur. 0169 [16].

### 2.2. Methods

The experiments were designed to simulate clinical practice of TXA 100 mg, 5 mL aerosolization by the Aerogen® Solo nebulizer (G-AS 3001, Aerogen Ltd., Galway, Ireland) at the University Medical Center Mainz. Characteristics of the generated aerosol were determined by cascade impaction following the Ph. Eur. monograph 2.9.18 "Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles; Equipment E" [17] and the Euro norm EN 13544-1: 2007 + A1 (August 2009) [18]. All experiments were conducted at room temperature ( $22 \pm 0.5$  °C) and at 60–65% relative humidity. The collection time of 2 min was chosen based on pre-test results to facilitate a sufficient and quantifiable deposition of TXA on all impactor stages. The experimental setup and TXA aerosol characteristics determined are summarized in Table 1.

**Table 1.** Overview of the aerodynamic analysis parameters of TXA 100 mg/mL aerosol and analytical methods used.

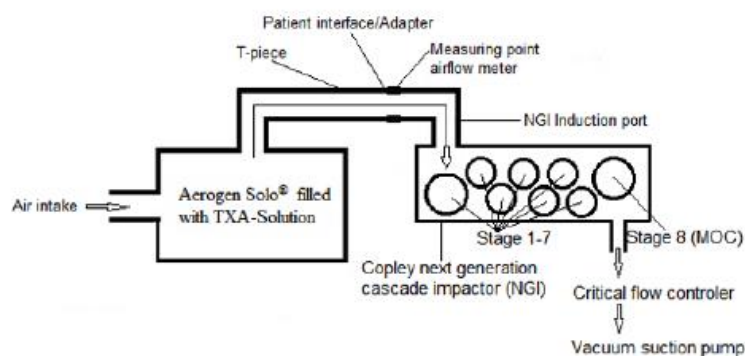
Analysis Parameters [Unit]	Definition	Experimental Setup
Mass median aerodynamic diameter (MMAD) [ $\mu\text{m}$ ]	MMAD refers to the aerodynamic diameter at which 50% of the particle population, based on mass, is larger and 50% is smaller.	Aerogen® Solo nebulizer 5 mL TXA 100 mg/mL injection solution
Geometric standard deviation (GSD)	Measure of dispersion; quantifies the spread of the particle sizes around the MMAD	Next Generation Cascade Impactor (NGI 0497; Copley Scientific) Air flow rate 15 L/min and 30 L/min
Fine Particle Dose (FPD) [mg]	Cumulative drug content in particles < 5 $\mu\text{m}$	120 s nebulization time. About 0.7 mL of TXA solution was nebulized
Fine Particle Fraction (FPF < 5 $\mu\text{m}$ ) [%]	Fraction of fine particles < 5 $\mu\text{m}$ related to the total dose	Quantitative analysis (anhydrous titration) of TXA deposited by cascade impaction [19]

#### 2.2.1. Aerodynamic Assessment of TXA Aerosol by Cascade Impaction

Experiments were performed with the next generation cascade impactor (NGI, Copley S/N NGI-0271, Copley Scientific Limited, Nottingham, UK). Prior to each experiment, the cleaned NGI was stored in a refrigerated room for at least two hours (2–8 °C). Each experiment was performed in quadruplicate. A new Aerogen® Solo nebulizer was used for each test to ensure that the mesh was not clogged or functionally impaired.

The NGI was connected to a vacuum pump (Copley Model HCP5, Copley Scientific Limited, Nottingham, UK) via a solenoid valve of a critical flow controller (Copley Model TPK, Copley Scientific Limited, Nottingham, UK). The NGI induction port was connected to the Aerogen® Solo nebulizer adult T-piece (Item number 10-356, Aerogen Ltd., Galway, Ireland) using a mouthpiece adapter (custom-cut bromobutyl stopper). The targeted

continuous air flow of 15 L/min or 30 L/min was controlled with the Flow Meter DFM 2000 (Copley Scientific Limited, Nottingham, UK) connected to the Aerogen<sup>®</sup> Solo nebulizer adult T-piece. The test configuration is depicted in Figure 2. The reservoir of the Aerogen<sup>®</sup> Solo nebulizer was filled with 5 mL TXA 100 mg/mL injection solution. The vacuum pump and the critical flow controller were started first, followed by the nebulizer five seconds later. The TXA aerosol was collected during the nebulization time of 2 min in stage 1–7 of the NGI and a micro-orifice collector (MOC). To ensure full recovery of very fine particles an additional glass fiber filter (not shown in Figure 2) was placed downstream of the MOC. After 120 s, the nebulizer was switched off and after another five seconds the vacuum pump and the critical flow controller were also switched off. During the nebulization time, approximately 0.7 mL of TXA 100 mg/mL solution was nebulized.



**Figure 2.** Scheme of the aerodynamic assessment of TXA 100 mg/mL aerosol generated via the Aerogen<sup>®</sup> Solo nebulizer and sorted by the NGI cascade impactor.

### 2.2.2. Quantitative TXA Analysis by Anhydrous Titration

The mouthpiece adapter, the NGI induction port, the NGI stages 1–7, and the MOC together with the glass fiber filter were washed with approximately 5 mL of water for injection each. The resulting washing solution was individually collected in ten 250 mL Erlenmeyer flasks. In an additional flask, 5 mL of the pure water washing solution was prepared as a blank sample. The flasks were placed in a drying oven at 100 °C for about 3 h until completely dry.

The dry residue in each flask was solved in 20 mL anhydrous acetic acid, 0.1 mL of gentian violet solution (0.5%), added as indicator, and titrated with 0.1 M perchloric acid [19]. 1 mL perchloric acid 0.1 M corresponds to 15.72 mg TXA.

### 2.2.3. Data Processing

The mass of the TXA captured by the NGI at each step was calculated starting with the smallest diameter (MOC plus glass fiber filter) and in consideration of the air flow rate used (15 and 30 L/min). The cumulative mass was calculated for each of the seven stages as a function of the cutoff diameter for the respective impactor stage. The cutoff diameters are as follows: For 15 mL/min: 0.98 µm, 1.36 µm, 2.08 µm, 3.30 µm, 5.39 µm, 8.61 µm, 14.10 µm [20]. For 30 mL/min: 0.54 µm, 0.83 µm, 1.36 µm, 2.30 µm, 3.99 µm, 6.40 µm, 11.72 µm [17]. FPD, FPE, GSD were calculated according to the Ph. Eur. 2.9.18 [17]. MMAD was determined by plotting the cumulative fraction of TXA mass against the log<sub>10</sub> cutoff diameters. The MMAD represents the particle size at the intersection with the 50% cumulative fraction of TXA mass. Figures were prepared with Microsoft Excel Version 2016.

### 3. Results

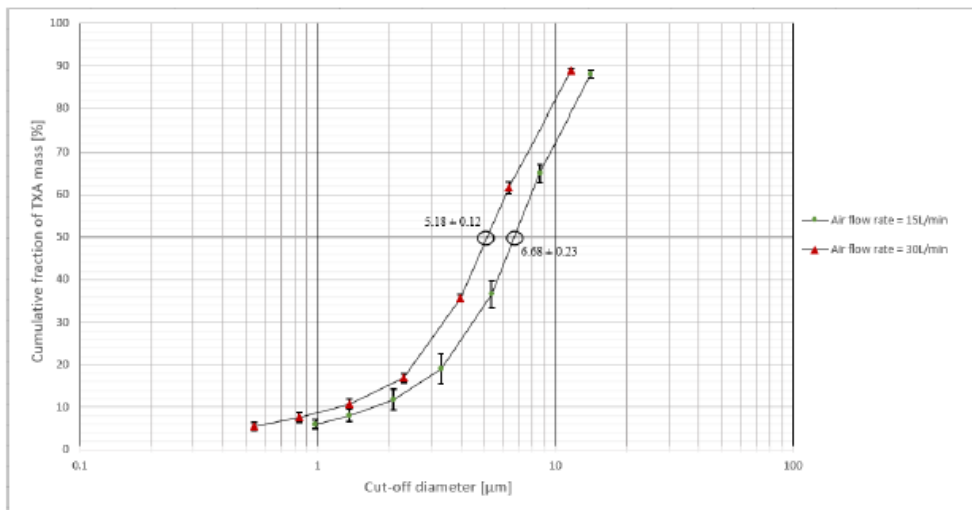
Aerosolization of TXA 100 mg/mL injection solution was performed with the Aerogen® Solo nebulizer using the air flow rate 15 L/min and 30 L/min. At both air flow rates, aerosolization of TXA 100 mg/mL revealed to generate an aerosol with MMAD, GSD, FPD, and FPF adequate for inhalation therapy. Detailed results of each experiment ( $n = 4$ ) and mean values are given in Tables 2 and 3, and Figure 3 regarding the air flow rate 15 L/min and 30 L/min, respectively. The air flow rate setting remained unchanged during the nebulization period of 2 min.

**Table 2.** Aerosol characteristics of TXA 100 mg/mL, 0.6 mL nebulized at the air flow rate 15 L/min  $\pm$  5%; SD = Standard deviation.

Aerosol Characteristic [Unit]	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Mean $\pm$ SD ( $n = 4$ )
MMAD [ $\mu$ m]	6.90	6.90	6.40	6.50	6.68 $\pm$ 0.23
GSD	1.72	1.86	2.15	2.02	2.02 $\pm$ 0.16
FPD < 5 $\mu$ m [mg]	16.27	17.33	16.31	16.31	16.56 $\pm$ 0.45
FPF < 5 $\mu$ m [%]	25.37	26.64	29.39	34.24	28.91 $\pm$ 3.40

**Table 3.** Aerosol characteristics of TXA 100 mg/mL, 0.6 mL nebulized at the air flow rate 30 L/min  $\pm$  5%; SD = Standard deviation.

Aerosol Characteristic [Unit]	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Mean $\pm$ SD ( $n = 4$ )
MMAD [ $\mu$ m]	5.20	5.20	5.00	5.33	5.18 $\pm$ 0.12
GSD	2.31	2.10	2.10	2.05	2.14 $\pm$ 0.10
FPD < 5 $\mu$ m [mg]	15.90	15.37	18.65	15.28	16.30 $\pm$ 1.38
FPF < 5 $\mu$ m [%]	36.24	35.43	34.58	35.46	35.43 $\pm$ 0.59



**Figure 3.** Mean ( $n = 4$ )  $\pm$  SD cumulative fraction of TXA mass plotted versus the log 10 cut-off diameter of the aerosol particles determined at the air flow rate 15 L/min and 30 L/min. The MMAD (indicated with circles) amounts to 5.18  $\pm$  0.12 at the air flow rate 30 L/min and 6.68  $\pm$  0.23 at the air flow rate 15 L/min.

The MMAD amounted to 6.68  $\mu\text{m}$  at the flowrate 15 L/min and 5.18  $\mu\text{m}$  at 30 L/min corresponding to deposition of the aerosol particles in the middle and upper regions of the lower respiratory tract. The FPF amounted to about 30%, independently from the air flow rate applied. The TXA-FPD amounted to about 16 mg and the GSD to approximately 2 at both air flow rates. Determination of the mass balance revealed TXA recovery rates of  $91.83\% \pm 1.22\%$  and  $90.70\% \pm 3.93\%$  at a flow rate of 15 L/min and 30 L/min, respectively.

#### 4. Discussion

The study was designed to prove the appropriateness of TXA aerosols generated by nebulization to treat hemoptysis. Since data on the nebulization characteristics of TXA solution are not available, we simulated the TXA aerosolization protocol used in our hospital and determined the aerodynamic parameters and deposition pattern. The TXA concentration tested, amounted to 100 mg/mL, thereby corresponding to the concentration most often used in clinical practice [3]. Simulating our current clinical practice, the Aerogen<sup>®</sup> Solo device was utilized for nebulization. It belongs to a new generation of multi-dose vibrating mesh nebulizers and is a disposable device intended for use in a single patient. This type of nebulizer generates a negligible gas flow of its own and thereby avoiding the unfavorable increase in particle velocity in ventilated patients [12]. While other nebulization methods, e.g., with ultrasonic or jet nebulizers, may result in different aerosol characteristics, evaluating these was beyond the scope of our current study. For example, jet nebulizers are known to be significantly more sensitive to changes in airflow, which can impact aerosol generation and reproducibility. Heating the nebulizer solution can be a cause for concern with ultrasonic nebulizers, whereas vibrating mesh nebulizers cause a negligible increase in temperature. However, chemical stability of aqueous TXA solutions is proven and moderate temperature increases during nebulization do not adversely affect TXA stability and activity.

The aerodynamic assessment of fine particles of the TXA aerosol was performed by cascade impaction with an NGI utilizing the inspiratory air flow rates of 15 L/min and 30 L/min to carry the aerosol during the experiments. The air flow rate of 30 L/min was chosen according to the pharmacopeial specification (Ph. Eur. 2.9.18 [17]), which is the most relevant pharmaceutical regulation of aerosol performance testing in Europe. Of note, the flow rate is recommended for aerosol performance testing of pressurized metered-dose inhalers in combination with the NGI. The air flow rate of 15 L/min was used as specified in relevant national and international norms [18,20] and the applicable USP monograph [18,20–22], and because it is commonly used for testing air-jet nebulizers in combination with the NGI. In addition, it has become the established default for many *in vitro* studies, particularly in the context of spontaneously breathing patients. The use of both flow rates broadens the scope and comparability of our results.

The measured MMAD of 6.7  $\mu\text{m}$  (15 L/min air flow rate) and 5.2  $\mu\text{m}$  (30 L/min air flow rate) for the TXA aerosols were considerably larger than the MMAD specified for albuterol aerosols generated with the Aerogen<sup>®</sup> Solo following EN 13544-1 (2.90–3.23  $\mu\text{m}$ , flow-rate 15 L/min) [23]. This discrepancy is most likely attributed to the much higher concentration of the TXA solution 100 mg/mL compared to albuterol 5 mg/mL and other typical inhalation solutions of small molecules.

There is a tendency to a lower MMAD and a higher FPF with increasing air flow rates, a fact that has already been observed in other experimental studies [24]. The higher air flow rate (simulating the inspiratory flow rate) leads to increased shear forces at the mesh, which results in the formation of smaller aerosol droplets. Consequently, this leads to a reduction in MMAD and an increase in FPF, which is exactly in line with our experimental findings comparing the 15 L/min and 30 L/min air flow rate. While vibrating mesh

nebulizers are generally considered to produce aerosols independently of the air flow rate set, secondary effects such as flow-assisted droplet transport and evaporation can still influence the final particle size distribution in the NGI. In the USP <1601> is given that the CEN Standard indicates 15 L/min as preferred air flow rate “because this value represents a good approximation to the mid-inhalation flow rate achievable by a healthy adult breathing at 500 mL tidal volume” [22]. Generally, flow rates depend on the needs of the individual patient and on the device used for aerosol delivery. In clinical practice, inspiratory flow rates can increase up to 60 L/min and more, e.g., in mechanically ventilated patients. The setup of mechanical ventilation differs substantially from the analytical NGI-based measurement setup. In clinical practice, an individualized adjustment of the air flow rate is necessary, balancing device-specific characteristics (e.g., optimal operating range of the nebulizer), the physicochemical properties of the formulation, and patient-specific factors such as lung function [9]. Therefore, the experimental parameters chosen provide a meaningful and robust basis for further investigations.

In our TXA nebulization experiments, the FPF amounted to 29% (15 L/min) and 35% (30 L/min). When Haghi et al. investigated the characteristics resulting from inhalation of a spray-dried TXA with a dry powder inhaler, the MMAD was  $3.3 \pm 0.4 \mu\text{m}$ , the GSD  $1.9 \pm 0.1$ , and the FPF  $47.0 \pm 2.5\%$  [25]. They categorized the particle size distribution as suitable for delivery of TXA to the lung [25]. Our reference to DPI data can only be seen as a rough benchmark. Although dry powder formulations offer advantages in particle control and portability, we used the standard injection solution, as it reflects current clinical practice, where nebulized liquid TXA (100 mg/mL) is routinely used for hemoptysis treatment in the absence of licensed formulations.

Overall, the aerodynamic assessment of the fine particle fraction revealed that the robust, low molecular TXA active substance is suitable for aerosolization. The particle size distribution of the nebulized TXA aerosols indicates optimal deposition in the upper parts of the lower respiratory tract, which coincides with the primary sites of origin for the majority of hemoptysis cases [26–28]. The targeted site of action can be reached without a very low MMAD and a very high FPD and FPF are not necessary because TXA does not need to reach the deepest areas of the lungs to be effective. The same assumption might be appropriate for pediatric patients, where otherwise a high fine particle fraction  $< 3 \mu\text{m}$  is targeted. These findings are in line with the clinical observation of an effective inhalation therapy with nebulized TXA in hemoptysis. To evaluate the relevance and to set a specification, clinical studies are necessary in order to investigate the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of nebulized TXA and to determine an optimal TXA dose and concentration for the treatment of hemoptysis.

#### *Limitations*

Aerodynamic parameters were obtained by nebulizing TXA 100 mg/mL solution for two minutes by a specified mesh nebulization device typically used in clinical practice. Results cannot be extrapolated to other TXA concentrations and other experimental settings. Different types of nebulizers may produce aerosols with different aerodynamic characteristics [29]. For example, the aerosolization of sodium fluoride with different types of nebulizers resulted in threefold varying MMAD ( $6.8 \mu\text{m}$  vs.  $2.1 \mu\text{m}$ ) [9,30]. The European Respiratory Society (ERS) also states that when exchanging nebulizers, a variation in the inhaled drug doses of up to ten times must be expected [31]. In the context of mechanical ventilation, the precise positioning of the nebulizer within the ventilation apparatus is also crucial. Variations in the aerosol spectrum may arise depending on the placement of the nebulizer, leading to differences in volume flow, air temperature, and oxygen saturation [32,33].

Optimized aerosol performance was not the primary aim of this investigation. Using two different air flow rates, we observed that the higher air flow rate led to a reduced MMAD and a higher FPF. Thus, increased air flow rates may be a potential strategy to enhance the effectiveness of TXA inhalation. However, whether this would be clinically meaningful or feasible depends on the inhalation technique and individual patient conditions.

This proof-of-concept study focused on the aerodynamic parameters of TXA aerosols and the TXA content of the aerosol particles was determined by titration. This analytical method was chosen according to the pharmacopeia monograph. TXA is a small synthetic molecule that is neither proteinaceous nor formulated by encapsulation. The well-documented physicochemical stability of TXA solutions is neither influenced by heat or shear stress, and degradation during nebulization is not expected [15]. To investigate purity and degradation products of TXA aerosols, an elaborate HPLC analysis would be necessary. Experimental studies to measure the bioavailability of aerosolized TXA were beyond the scope of this proof-of-concept study.

Transfer of in vitro aerosol characteristics to clinical situations is limited by lung anatomy, patient breathing patterns, particle velocity, as well as electrostatic and hygroscopic properties of the aerosol. The TXA formulation tested does not contain sodium chloride or other electrolytes. The ionic properties of TXA itself impart a certain electrical conductivity to the solution, albeit lower than that of sodium chloride solutions. Consequently, we expect limited electrostatic effects during nebulization.

## 5. Conclusions

Nebulization of TXA 100 mg/mL solution by the Aerogen® Solo nebulizer revealed the aerodynamic characteristics of the resulting TXA aerosol appropriate for deposition in the middle and upper regions of the lower respiratory tract. According to the particulate deposition pattern, and thereby bioavailability, the TXA aerosols are appropriate to treat hemoptysis, which is predominantly located in the bronchial region. Further studies are necessary to investigate optimized doses and concentrations of TXA solutions in combination with appropriate inhalation devices in order to assure effectiveness and the safety of pulmonary TXA administration to treat hemoptysis.

**Author Contributions:** Conceptualization, I.K.; Formal analysis, G.S.; Investigation, G.S.; Supervision, I.K.; Visualization, G.S.; Writing—original draft, G.S.; Writing—review and editing, F.E., W.K. and I.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** The original contributions presented in this study are included in the article. Further inquiries can be directed at the corresponding author.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. McCormack, P.L. Tranexamic Acid. *Drugs* **2012**, *72*, 585–617. [CrossRef] [PubMed]
2. Pfizer. Fachinformation Cyklokapon®-Injektionslösung Frankfurt, Germany. 2024. Available online: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-8797.pdf> (accessed on 20 December 2024).
3. Vitug, L.C.G.; Pempengco, M.S.A.; Santiaguel, J.M. Local Pulmonary Administration of Tranexamic Acid as Inhalational or Nebulized for the Control of Hemoptysis. *Philipp. J. Chest Dis.* **2022**, *20*, 61–69. [CrossRef]
4. Wand, O.; Guber, E.; Guber, A.; Epstein Shochet, G.; Israeli-Shani, L.; Shitrit, D. Inhaled Tranexamic Acid for Hemoptysis Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Chest* **2018**, *154*, 1379–1384. [CrossRef]

5. Tsai, Y.-S.; Hsu, L.-W.; Wu, M.-S.; Chen, K.-H.; Kang, Y.-N. Effects of Tranexamic Acid on Hemoptysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin. Drug Investig.* **2020**, *40*, 789–797. [CrossRef]
6. Gadre, A.; Stoller, J.K. Tranexamic Acid for Hemoptysis: A Review. *Clin. Pulm. Med.* **2017**, *24*, 69–74. [CrossRef]
7. Gopinath, B.; Mishra, P.R.; Aggarwal, P.; Nayaka, R.; Naik, S.R.; Kappagantu, V.; Shrimal, P.; Ramaswami, A.; Bhoi, S.; Jamshed, N.; et al. Nebulized vs IV Tranexamic Acid for Hemoptysis: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chest* **2023**, *163*, 1176–1184. [CrossRef]
8. Mahmud, S.; Alam, S.F.; Islam, T. Inhaled Tranexamic Acid: A Therapeutic Option For Hemoptysis. *Clin. Pulm. Med.* **2019**, *26*, 170–172. [CrossRef]
9. Adorni, G.; Seifert, G.; Buttini, F.; Colombo, G.; Stecanella, L.A.; Krämer, I.; Rossi, A. Aerosolization performance of jet nebulizers and biopharmaceutical aspects. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 406. [CrossRef] [PubMed]
10. Heyder, J.; Gebhart, J.; Rudolf, G.; Schiller, C.F.; Stahlhofen, W. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005–15  $\mu\text{m}$ . *J. Aerosol Sci.* **1986**, *17*, 811–825. [CrossRef]
11. Darquenne, C. Deposition Mechanisms. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* **2020**, *33*, 181–185. [CrossRef] [PubMed]
12. Martin, A.R.; Finlay, W.H. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2015**, *12*, 889–900. [CrossRef]
13. Ph. Eur. Monograph 0875 Tranexamic Acid. In *European Pharmacopeia*; EDQM Council of Europe: Straßbourg, France, 2023; Volume 11.0.
14. U.S. Pharmacopeia National Formulary. USP-NF Monograph Tranexamic Acid Injection Electronic Version 2024. Available online: [https://online.uspnf.com/uspnf/document/1\\_GUID-F8721089-4EFC-43A4-845A-781DAF48AEFE\\_8\\_en-US?source=Quick%20Search&highlight=tranexamic](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-F8721089-4EFC-43A4-845A-781DAF48AEFE_8_en-US?source=Quick%20Search&highlight=tranexamic) (accessed on 20 December 2024).
15. Loner, C.; Estephan, M.; Davis, H.; Cushman, J.T.; Acquisto, N.M. Effect of fluctuating extreme temperatures on tranexamic acid. *Prehosp. Disaster Med.* **2019**, *34*, 340–342. [CrossRef]
16. Ph. Eur. Monograph 0169 Water for injections. In *European Pharmacopeia*; EDQM Council of Europe: Straßbourg, France, 2023; Volume 11.0.
17. Ph. Eur. Monograph 2.9.18. Preparations for inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles. In *European Pharmacopeia*; EDQM Council of Europe: Straßbourg, France, 2023; Volume 11.0.
18. CEN: EN 13544-1:2007 + A1:2009; Respiratory Therapy Equipment: Nebulizing Systems and Their Components. British Standard Institute: London, UK, 2010.
19. U.S. Pharmacopeia National Formulary. USP-NF Monograph Tranexamic Acid Electronic Version 2024. Available online: [https://online.uspnf.com/uspnf/document/1\\_GUID-FEC38B38-8DD5-4B5D-B4CA-83865AC39C2B\\_6\\_en-US?source=Quick%20Search&highlight=tranexamic](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-FEC38B38-8DD5-4B5D-B4CA-83865AC39C2B_6_en-US?source=Quick%20Search&highlight=tranexamic) (accessed on 20 December 2024).
20. Marple, V.A.; Olson, B.A.; Santhanakrishnan, K.; Roberts, D.L.; Mitchell, J.P.; Hudson-Curtis, B.L. Next Generation Pharmaceutical Impactor: A New Impactor for Pharmaceutical Inhaler Testing. Part III. Extension of Archival Calibration to 15 L/min. *J. Aerosol Med.* **2004**, *17*, 335–343. [CrossRef] [PubMed]
21. Arzneibuchkommentar zur, Ph. Eur. 5.2: 2.9.18. Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen. In *2. Verzeichnis aller Texte der 11. Ausgabe*; Deutscher Apotheker Verlag: Stuttgart, Germany, 2006; p. 25.
22. U.S. Pharmacopeia National Formulary. USP-NF <1601> Products for Nebulization—Characterization Tests Electronic Version 2021. Available online: [https://online.uspnf.com/uspnf/document/1\\_GUID-6A8052DE-3176-4AAA-8293-EE07D28F0CA4\\_3\\_en-US?source=Quick%20Search&highlight=1601](https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-6A8052DE-3176-4AAA-8293-EE07D28F0CA4_3_en-US?source=Quick%20Search&highlight=1601) (accessed on 20 December 2024).
23. Aerogen Ltd. USB Controller System Instruction Manual for Use with Aerogen® Solo and Aerogen® Pro Galway, Ireland 2021. Available online: [https://inspiration-medical.de/PDFs/Aeroneb\\_USB\\_Manual.pdf](https://inspiration-medical.de/PDFs/Aeroneb_USB_Manual.pdf) (accessed on 20 December 2024).
24. Kamin, W.E.; Gerz, T.; Roeder, S.; Scheuch, G.; Trammer, T.; Juenemann, R.; Cloes, R.M. Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters. *J. Aerosol Med.* **2002**, *15*, 65–73. [CrossRef] [PubMed]
25. Haghi, M.; van den Oetelaar, W.; Moir, L.M.; Zhu, B.; Phillips, G.; Crapper, J.; Young, P.M.; Traini, D. Inhalable tranexamic acid for haemoptysis treatment. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2015**, *93*, 311–319. [CrossRef] [PubMed]
26. Jean-Baptiste, E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit. Care Med.* **2000**, *28*, 1642–1647. [CrossRef]
27. Yoon, W.; Kim, J.K.; Kim, Y.H.; Chung, T.W.; Kang, H.K. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: A comprehensive review. *Radiographics* **2002**, *22*, 1395–1409. [CrossRef]
28. Ittrich, H.; Bockhorn, M.; Klose, H.; Simon, M. Diagnostik und Therapie der Hämoptysen. *Dtsch. Ärzteblatt Int.* **2017**, *114*, 371–381. [CrossRef]
29. Hardy, J.; Newman, S.; Knoch, M. Lung deposition from four nebulizers. *Respir. Med.* **1993**, *87*, 461–465. [CrossRef]
30. Seifert, G.; Krämer, I.; Rossi, A.; Kamin, W. Vergleichende Untersuchung von aktuell in Deutschland vermarkteten Druckluftverneblern und den damit erzeugten Aerosolen. *Krankenhauspharmazie* **2019**, *40*, 241–249.
31. Boe, J.; Dennis, J.H.; O'Driscoll, B.R.; Bauer, T.T.; Carone, M.; Dautzenberg, B.; Diot, P.; Heslop, K.; Lannefors, L. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* **2001**, *18*, 228–242. [CrossRef] [PubMed]

32. Arzu, A.; Orcin Telli, A.; Robert, H.; Meryl, M.S.; Essam, A. A.; James, B.F. Influence of Nebulizer Type, Position, and Bias Flow on Aerosol Drug Delivery in Simulated Pediatric and Adult Lung Models During Mechanical Ventilation. *Respir. Care* **2010**, *55*, 845. Available online: <http://rc.rcjournal.com/content/55/7/845.abstract> (accessed on 10 January 2025).
33. Hou, H.; Xu, D.; Dai, B.; Zhao, H.; Wang, W.; Kang, J.; Tan, W. Position of different nebulizer types for aerosol delivery in an adult model of mechanical ventilation. *Front. Med.* **2022**, *9*, 950569. [CrossRef] [PubMed]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

## 7. Videobasierte Inhalationsschulung am Patientenbett – Qualitätssicherung und Akzeptanz

### Zusammenfassung

**Einleitung und Zielsetzung:** Inhalativa gehören aufgrund der Vielzahl verfügbarer Applikationssysteme sowie der komplexen Handhabung, die eine exakt abgestimmte Abfolge mehrerer Einzelschritte erfordert, zu den erklärungsbedürftigen Arzneimitteln. Die therapeutische Wirksamkeit ist maßgeblich davon abhängig, dass sowohl die Vorbereitung des Inhalators als auch das Inhalationsmanöver korrekt durchgeführt werden.

Ziel dieser Untersuchung war es zu evaluieren, ob Schulungsvideos die Qualität der Inhalationsschulung im stationären Setting verbessern und eine Standardisierung der Schulungsinhalte ermöglichen. Außerdem sollte evaluiert werden, ob diese von den Patienten als hilfreich und praktikabel wahrgenommen werden und ob sie sich eine eigenständige Nutzung der Schulungsvideos vorstellen können.

**Methode:** Zur Durchführung der Untersuchung wurde ein Tablet-PC mit Trainingsvideos der Deutschen Atemwegsliga eingesetzt, die alle gängigen Inhalationssysteme abdeckte (26). Zu Beginn wurde mithilfe einer Checkliste typische Anwendungsfehler im Umgang mit Inhalatoren dokumentiert. Anschließend erhielten die Patienten ein auf ihren Inhalator abgestimmtes Schulungsvideo und hatten die Möglichkeit, offene Fragen zu besprechen. Nach dem Betrachten der Schulungsvideos bewerteten die Teilnehmer den wahrgenommenen Nutzen sowie ihre Bereitschaft zur eigenständigen Nutzung videobasierter Schulungsmaterialien.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten 37 Fragebögen zur Fehleranalyse und 23 Fragebögen zur Nutzeneinschätzung ausgewertet. Die Analyse zeigte eine hohe Fehleranfälligkeit im Inhalationsprozess: 10-mal erfolgte eine falsche Vorbereitung des Inhalator, 29-mal wurde vor der Inhalation nicht ausgeatmet, in 31 Fällen wurde die Luft nicht angehalten und in 25 Fällen wurde nicht korrekt ausgeatmet. Die Zufriedenheit mit dem Angebot digitale Schulungsmedien war sehr groß. 21 Patienten gaben an, die Erklärung der Videos sei verständlich. 17 Patienten berichteten über einen Lernzuwachs und wünschen sich vergleichbare Schulungsvideos auch für zukünftige Inhalatoren.

**Schlussfolgerung:** Die Untersuchungen bestätigte eine hohe Fehlerquote bei der Inhalation von Arzneimitteln, selbst unter stationären Bedingungen. Videobasierte Schulungen wurden von den Patienten nicht nur gut angenommen, sondern auch als hilfreiches Instrument zur Verbesserung ihrer Anwendungskompetenz eingeschätzt. Sie bieten großes Potenzial in der zukünftigen inhalationstherapeutischen Patientenschulung. Neben der Reduktion potentieller Anwendungsfehler und einer damit verbunden Verbesserung der Adhärenz, eröffnet der Einsatz digitaler Medien auch Entlastungspotenzial für das pflegerische Personal.

Die Untersuchungen sind Gegenstand der nachfolgenden Originalpublikation:

**Gerrit Seifert, Irene Krämer, Frank Erdnüß, Wolfgang Kamin, Krankenhauspharmazie 2020;41(6):220-8.**

# Videobasierte Inhalations- schulung am Patientenbett – Qualitätssicherung und Akzeptanz

Gerrit Seifert, Irene Krämer, Frank Erdnüb, Mainz, und Wolfgang Kamin, Hamm

**Inhalativa gehören zu den erklärungsbedürftigen Arzneimitteln, denn eine erfolgreiche Inhalationstherapie setzt ein korrektes Inhalationsmanöver voraus. Die richtige Anwendung des jeweiligen Inhalators bedarf in der Regel einer intensiven Schulung des Patienten. Spezielle Schulungsvideos können möglicherweise die Effizienz der Schulung verbessern und zur Qualitätssicherung der Schulung beitragen.**

**Insgesamt 32 stationäre Patienten wurden am Patientenbett mit Trainingsvideos der Deutschen Atemwegsliga zum Gebrauch ihrer Inhalatoren geschult. Zunächst demonstrierten die Patienten die Inhalation mit ihrem jeweiligen Inhalator und die auftretenden Anwendungsfehler wurden erfasst. Im Anschluss wurde den Patienten auf einem Tablet-PC ein zu ihrem Inhalationsgerät passendes Schulungsvideo gezeigt und das Inhalationsmanöver bei Bedarf durchgesprochen. Anschließend konnten die Patienten den Nutzen der Schulung mittels eines Fragebogens bewerten.**

**Insgesamt konnten 37 Bögen zur Fehleranalyse und 23 Bögen zur Nutzeinschätzung ausgewertet werden. Bei der Anwendung der Inhalatoren zeigten sich typische Fehler, wie eine fehlerhafte Vorbereitung des Inhalators (10-mal), eine fehlende Ausatmung vor der Inhalation (29-mal), fehlendes Luftanhalten nach dem Inhalieren (31-mal) und falsches Ausatmen (25-mal). Die Zufriedenheit mit den Schulungen war sehr hoch und die Patienten äußerten den Wunsch nach verstärkter Schulung mit digitalen Medien am Patientenbett. 21 Patienten empfanden die Erklärungen der Videos als verständlich und jeweils 17 Patienten sagten, sie haben etwas über die Anwendung ihres Inhalators dazugelernt und würden sich für einen neuen Inhalator wieder eine entsprechende Schulung wünschen.**

**Die Inhalationsschulung mit Trainingsvideos am Patientenbett wurde von den Geschulten sehr gut akzeptiert. Eine Studie zu Nutzen und Effizienz dieser Methode erscheint angebracht.**

Schlüsselwörter: Patientenschulung, Videos, Inhalation, Qualitätssicherung (QS)

Krankenhauspharmazie 2020;41:220–8.

**E**rkrankungen der Atemwege wie Asthma und COPD sind weltweit ein wachsendes Problem. Schätzungsweise 4,5 % der Weltbevölkerung leiden an Asthma und ungefähr 10 % an chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) [3, 22]. Die Therapie dieser Erkrankungen erfolgt überwiegend mit inhalativen Arzneimitteln, die als Wirkstoffe Glucocorticoide, Beta-2-Sympathomimetika sowie Anticholinergika enthalten. Die Inhalation von Arzneimitteln hat im Vergleich zur systemischen Therapie Vorteile. Zum einen wird bei der Inhalation eine niedrigere Dosis des Wirkstoffs benötigt, dies reduziert die Nebenwirkungen. Zum anderen ist die Selektivität der Wirkung in vielen

Fällen höher, da der Wirkstoff direkt und fast ausschließlich am Wirkort Lunge ankommt. Gleichzeitig ist der Wirkeintritt beschleunigt. Bei einer systemischen Therapie gelangt der Wirkstoff dagegen erst nach Absorption mit gegebenenfalls hohem First-Pass-Effekt über den Blutkreislauf in die Lunge [5].

---

**Gerrit Seifert, Prof. Dr. Irene Krämer, Dr. Frank Erdnüb**, Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, E-Mail: gerrit.seifert@unimedizin-mainz.de

**Prof. Dr. Wolfgang Kamin**, Evangelisches Krankenhaus Hamm, Werler Straße 130, 59063 Hamm

Die Abscheidung der inhalativ applizierten Wirkstoffpartikel in der Lunge unterliegt verschiedenen physikalischen Gesetzmäßigkeiten. Diese hängen primär von der Größe und der Form der Partikel ab. Partikel, die größer als 5 µm sind, unterliegen der Impaktion. Sie können dementsprechend nicht in den tieferen Bereichen der Lunge wirken. Die Ablagerung der Partikel in den mittleren und tiefen Abschnitten der Lunge erfolgt durch Sedimentation und Diffusion. Partikel zwischen 2 und 5 µm Größe sedimentieren. Abhängig von ihrer Dichte sinken sie unterschiedlich schnell ab und werden in den Bronchien und Alveolen deponiert. Teilchen unter 2 µm Größe unterliegen verstärkt der Brownschen Molekularbewegung und lagern sich durch Diffusion ab. Je länger die Partikel in der Lunge verweilen, desto stärker wirken sich die Effekte der Sedimentation und Diffusion aus und desto größer ist die deponierte Menge an Wirkstoff [9, 25].

Die effektive Wirkstoffdeposition ist neben den genannten physikalischen Gesetzmäßigkeiten wesentlich abhängig von der korrekten Durchführung des Inhalationsmanövers durch den Patienten. Die fehlerfreie Handhabung eines Inhalationssystems wird den Patienten dadurch erschwert, dass zur inhalativen Therapie sehr verschiedene Geräte zur Verfügung stehen. Hierzu gehören Druckluftvernebler (nebulizer), Trockenpulverinhalatoren (DPI, Dry powder inhaler), Dosieraerosole (pMDI/MDI, pressurized metered dose inhaler) und der Respimat®. Jedes System hat bezüglich des Inhalationsmanövers unterschiedliche Anforderungen, sodass die korrekte Anwendung erschwert ist. Untersuchungen haben gezeigt, dass bis zu 86 % der Patienten ihre Inhalatoren (pMDI/MDI und DPI) nicht korrekt anwenden [15, 17]. Die fehlerhafte Anwendung der Inhalatoren hat laut Studien eine Verschlechterung des Krankheitsbildes zur Folge [13, 14, 26].

Inhalative Arzneimittel gehören zu den erklärungsbedürftigen Arzneimitteln und die richtige Anwendung muss trainiert werden. Die Information und Beratung zur korrekten Anwendung erfolgt in unterschiedlichem Umfang und mit unterschiedlicher Qualität durch verschiedene Berufsgruppen (Ärzte, Pflegekräfte, Apotheker). Apotheker haben zur Qualitätssicherung der Beratung zur Inhalationstherapie die Leitlinien und Checklisten der Bundesapothekerkammer zu beachten [1]. Eine gute Schulung kann sowohl die Prognose und die Lebensqualität der Patienten verbessern als auch Folgekosten für das Gesundheitssystem vermeiden [7, 8, 23]. Eine Verschlechterung der Krankheit aufgrund nicht korrekter Inhalation kann zu vermehrten Krankenhausaufenthalten und zum unnötigen Einsatz weiterer Arzneimittel führen.

Klassische Schulungsmethoden bestehen aus bebilderten und/oder geschriebenen Anleitungen sowie einer persönlichen Schulung durch eine professionelle Fachkraft (Arzt,

Apotheker, Kranken- oder Altenpfleger). Als Alternative stehen seit dem Jahr 2011 zusätzlich Schulungsvideos der deutschen Atemwegsliga in sechs verschiedenen Sprachen (Deutsch, Englisch, Türkisch, Russisch, Arabisch und Slowakisch) zur Verfügung [10]. Dabei gibt es zu jedem Inhalator ein Video mit Schritt-für-Schritt-Demonstrationen. Außerdem werden die einzelnen Schritte von einer gesprochenen Einweisung begleitet. Es werden alle wichtigen Handhabungen von der Vorbereitung und dem ersten Gebrauch bis zur korrekten Anwendung und Reinigung des Geräts erklärt. Kürzlich konnte in einer Arbeit eine Überlegenheit von Schulungsvideos gegenüber klassischen Methoden gezeigt werden [18]. Der Stellenwert der Digitalisierung in der Medizin und der Einsatz von digitalen Hilfsmitteln zur Patientenbetreuung nimmt weiter zu, ist aber noch nicht flächendeckend [11].

Im Regelfall werden Krankenhauspatienten mit der Anwendung von Inhalativa mündlich durch den Arzt, das Pflegepersonal oder einen Apotheker vertraut gemacht. Diese Schulungen sind zumeist nicht standardisiert und der Erfolg der Schulung wird nicht geprüft. Die Akzeptanz des Patienten und dessen Mitarbeit spielen für den Schulungserfolg eine zentrale Rolle. Anzustreben ist eine verständliche und anschauliche Schulung, die direkt am Patientenbett und optimalerweise durch den Patienten selbst jederzeit wiederholt werden kann.

Im Rahmen der Qualitätssicherung (QS) von Schulungsmaßnahmen stellte sich die Frage, ob alternative Schulungsmethoden wie die Videoschulung für das Inhalationstraining infrage kommen. Um einen ersten Eindruck zu gewinnen, nutzte der Apotheker bei den Inhalationsschulungen am Patientenbett einen Tablet-PC und spielte die jeweils passenden Schulungsvideos ab. Die dabei gewonnenen Erfahrungen wurden hinsichtlich folgender Fragestellungen bewertet:

- Könnten Schulungsvideos geeignet sein, die Qualität der Schulung auf Station zu gewährleisten, zu verbessern und eine Standardisierung der Schulung zu ermöglichen?
- Nehmen die Patienten die Schulung positiv auf und trauen sie sich eine selbstständige Nutzung der Videos zu?
- Ist die Implementierung einer Videoschulung auf einer Krankenhausstation möglich, um damit die Qualität der inhalativen Therapie zu optimieren?

#### Ablauf der Qualitätssicherungsmaßnahme

Im Zeitraum zwischen dem 1. August 2018 und dem 31. Januar 2019 wurden auf zwei pneumologischen Stationen der Universitätsmedizin Mainz insgesamt 32 Patienten unter Zuhilfenahme von Schulungsvideos der Deutschen Atemwegsliga geschult [9]. Bei der stationären Aufnahme wurden die Patienten vom Pflegepersonal gefragt, ob sie

einen oder mehrere Inhalatoren nutzen. In regelmäßiger Rücksprache (etwa ein Mal pro Woche) wurde durch die Apotheke erhoben, ob Patienten mit Schulungsbedarf aufgenommen wurden. Die Patienten wurden im Anschluss durch den Apotheker angesprochen, ob sie an der Inhalationsschulung mit Schulungsvideos teilnehmen möchten. Zu Beginn der Schulung wurden die Patienten gebeten, das Inhalationsmanöver vorzuführen. Dazu standen zu jedem Inhalator die entsprechenden Placebo-Geräte zur Verfügung. Während dieser Demonstration wurden aufgetretene Fehler mithilfe einer Checkliste dokumentiert. Als Grundlage diente die „Checkliste für die Apotheke der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA): Korrekte Anwendung inhalativer Arzneimittel“ [1]. Aus dieser Checkliste wurde eine niederschwellige Checkliste erstellt (Abb. 1). Eine Erhebung patientenbezogener Daten mit Ausnahme des Alters und des Geschlechts fand nicht statt. Danach wurde den Patienten das zu ihrem jeweiligen Inhalator passende Schulungsvideo der Deutschen Atemwegsliga auf einem Tablet-PC vorgeführt [10]. Abschließend wurden Fragen geklärt, das Inhalationsmanöver gegebenenfalls erneut mit dem Apotheker durchgesprochen und ein Fragebogen zum Nutzen der Videoschulung durch die Patienten oder auf Wunsch gemeinsam ausgefüllt. Die Antworten wurden entweder mit einer 4-Punkt-Likert-Skala gegeben oder als Freitext (Abb. 2).

### Datenanalyse und Ergebnisse

Die Auswertung der Fehlerdokumentation und der Zufriedenheitsfragebögen (Abb. 1 und 2) erfolgte mithilfe von Microsoft Excel Version 2016.

### Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Alter der teilnehmenden Patienten (n = 32) betrug 68 Jahre, die Altersspanne reichte von 51 bis 89 Jahren. Patienten, die sowohl einen Respimat® als auch ein Dosieraerosol nutzten, wurden mit beiden Geräten geschult und die Fehleranalyse wurde entsprechend für beide Geräte ausgefüllt; so konnten insgesamt 37 Checklisten zur Handhabung eines Inhalationsarzneimittels ausgewertet werden (18 pMDI, 19 Respimat®). Neun Patienten füllten den Zufriedenheitsfragebogen nicht oder nur teilweise aus. Entsprechend konnten 23 Patientenfragebögen zur Zufriedenheit mit der Schulung ausgewertet werden.

### Inhalatoren

Die teilnehmenden Patienten nutzen sowohl drei verschiedene Typen vom Respimat® (Spiriva® 2,5 µg, Berodual® 20/50 µg, Spiolto® 2,5/2,5 µg) als auch drei unterschiedliche Dosieraerosole (SalbuHEXAL® N 0,1 mg, Berotec® N 100 µg, Foster® 100/60 µg). Da bei dem untersuchten Patientenkollektiv die Erkrankung zumeist schon fortgeschrit-

ten war, wurden keine Pulverinhalatoren neu verordnet oder weiterverwendet. Vernebler wurden ebenfalls nicht eingesetzt/untersucht.

### Checkliste zu Anwendungsfehlern von pMDI und Respimat®

Die Fehlerhäufigkeit bei der Anwendung eines Dosieraerosols bzw. des Respimat® vor der Schulung ist in **Abbildung 3** und **4** dargestellt.

### Zufriedenheit der Patienten mit der Videoschulung

Die Verteilung der Antworten zur Zufriedenheit mit der Videoschulung ist in **Abbildung 5** dargestellt.

### Diskussion

„Should inhaler prescriptions also recommend watching videos showing how to use inhaling devices properly?“ [21] stellt eine berechtigte Frage dar. In Anbetracht der in der Literatur beschriebenen hohen Fehlerraten bei der Anwendung der verschiedenen Inhalationssysteme und den hohen Kosten durch Therapieversagen für die Gesundheitssysteme muss die Information und Beratung der Patienten verbessert werden [2, 6]. Der vorläufige Einsatz von Schulungsvideos am Patientenbett erwies sich in unserer QS-Maßnahme als vielversprechend. Die Patienten nahmen die Schulung sehr positiv auf und äußerten den Wunsch nach weiteren Schulungen. Die Tatsache, dass 61 % (n = 14) der Patienten angaben, eher nicht oder überhaupt nicht zu ihrem Inhalator geschult worden zu sein, spricht auch für den Einsatz von Schulungsvideos. Zudem ist die Schulung mit Videos auf einem Tablet-PC für den Trainer mit geringem Aufwand verbunden.

Die Häufigkeit von Anwendungsfehlern bei der Inhalation belegt den Bedarf an intensiverer Schulung. Nur eine Patientin hat bei der Inhalation mit dem Respimat® alle Schritte korrekt ausgeführt. Ansonsten trat sowohl bei der Anwendung des Respimat® als auch der Dosieraerosole mindestens ein Anwendungsfehler auf. Besonders kritisch zeigten sich die Schritte direkt vor und nach dem Auslösen des Inhalators. Nur acht Patienten atmeten vor der Inhalation aus und ermöglichten dadurch ein tiefes Einatmen im Anschluss. Nur sechs Patienten hielten nach dem Inhalieren die Luft an. Das Anhalten der Luft ist wichtig, um eine optimale Sedimentation und Diffusion der Wirkstoffe zu ermöglichen. Das Ausatmen durch die Nase oder mithilfe der Lippenbremse war auch oft fehlerhaft. Auch das ist nötig, da es den Luftstrom verlangsamt und dadurch ebenfalls eine bessere Wirkstoffdeposition in der Lunge ermöglicht. Auch zeigt sich eine mangelnde Koordination zwischen Auslösen und Einatmen. Dies trifft besonders beim Dosieraerosol zu, da hier die Dosis kurz und stoßartig ab-

### Checkliste zur Handhabung eines Inhalationsarzneimittels

Geschlecht: männlich  weiblich  sonstiges  Alter: \_\_\_\_\_

1	Inhalatortyp und Bezeichnung	Pulverinhalator <input type="checkbox"/> Dosieraerosol <input type="checkbox"/> Respimat <input type="checkbox"/>
2	Die Kappe des Inhalators wurde entfernt	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
3	Die Vorbereitung des Inhalators war korrekt: z.B. Wirkstoffpatrone eingesetzt, geschüttelt, gespannt o.Ä.	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Falls bei Frage 3 „Nein“: Was wurde nicht korrekt ausgeführt:	
4	Es wurde zuvor ausgeatmet	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
5	Das Atemmanöver wurde korrekt und passend zum verwendeten Inhalator ausgeführt	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
6	Die Luft wurde angehalten	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
7	Es wurde über die Lippenbremse/Nase ausgeatmet	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
8	Patient weiß über die Reinigung des Inhalators Bescheid	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
9	Folgende Punkte sind des Weiteren aufgefallen:	

Abb. 1. Checkliste zur Fehlerdokumentation bei der Anwendung der Inhalatoren von stationär behandelten Patienten

**Nutzeneinschätzung des Inhalationsschulungsvideos auf einem Tablet**

Geschlecht: männlich  weiblich  sonstiges  Alter: \_\_\_\_\_

		Trifft absolut zu	Trifft eher zu	Trifft eher nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
1	Mir wurde die Anwendung des Inhalators zuvor schon einmal erklärt.				
2	Die Erklärung in dem gezeigten Video war für mich verständlich.				
3	Ich habe etwas über die Anwendung des Gerätes dazugelernt.				
4	Ich traue mir die Anwendung des Tablets alleine zu.				
5	Ich wünsche mir für einen neuen Inhalator wieder ein entsprechendes Schulungsvideo.				
6	Ich schätze die Schulungsvideos als sinnvoll und nützlich ein.				
7	Folgende Fragen stellen sich mir:				
8	Diese Verbesserungsvorschläge habe ich:				

Abb. 2. Fragebogen zur Zufriedenheit von stationären Patienten mit dem Inhalationsschulungsvideo der Deutschen Atemwegsliga, das auf einem Tablet von einem Apotheker vorgeführt wurde

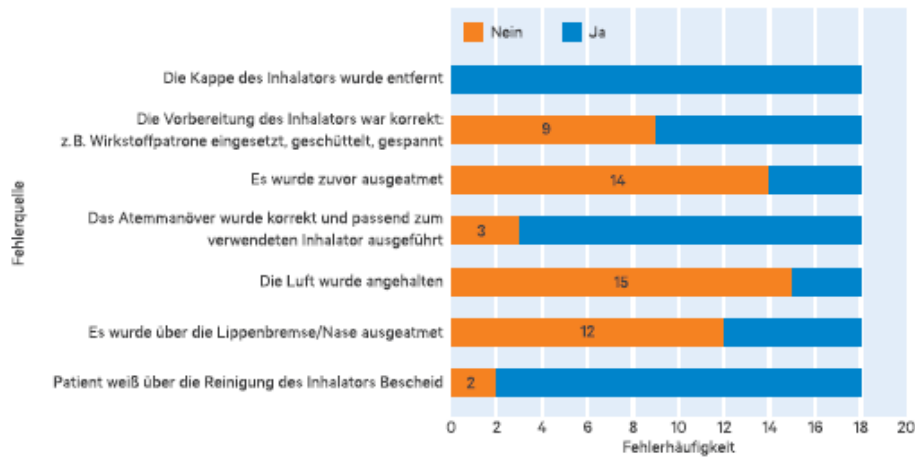


Abb. 3. Art und Anzahl von Anwendungsfehlern in absoluten Zahlen (orangefarbener Balkenabschnitt) bei der Anwendung eines Dosieraerosols (n = 18 ausgewertete Fragebögen)

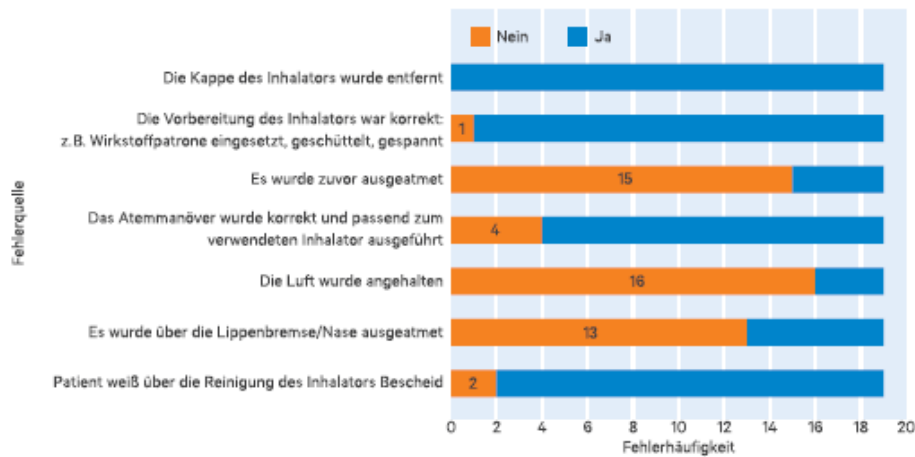


Abb. 4. Art und Anzahl von Anwendungsfehlern in absoluten Zahlen (orangefarbener Balkenabschnitt) bei der Anwendung des Respimat® (n = 19 ausgewertete Fragebögen)

gegeben wird und somit eine besonders gute Koordination notwendig ist. Aber auch beim Respimat® gab es Fehler, obwohl hier der Aerosolnebel über einen deutlich längeren Zeitraum zur Verfügung steht.

Mit der Videoschulung können verschiedene Barrieren überwunden werden. Patienten, die mit der deutschen Sprache Schwierigkeiten haben, können das Video in ihrer Muttersprache ansehen und so von einer optimalen Schulung profitieren. Auch eventuelle Defizite im Fachwissen des Trainers können durch die professionellen Schulungsvideos ausgeglichen werden. Selbst bei Fehlen eines fachkundigen Mitarbeiters kann dem Patienten jederzeit eine qualitätsgesicherte Inhalationsschulung angeboten werden.

Die Videos sind auch online auf Plattformen wie YouTube® und Facebook® kostenlos und weltweit verfügbar und es kann jederzeit darauf zugegriffen werden. So kann der informierte Patient bei Bedarf eigenständig die Wiederholungsschulung initiieren. Gemäß den Untersuchungen von Sleath et al. sind Patienten, die sich selbst als adhärenz bezeichnen, es zumeist auch in objektiven Untersuchungen [20]. Eine Förderung der Eigeninitiative und des Selbstbewusstseins der Patienten, dass sie selbst Kontrolle über die Behandlung ihrer Krankheit haben, führt somit zu besserer Adhärenz. Die Einbindung des Patienten erhöht auch dessen Zufriedenheit und damit ebenfalls die Therapietreue [12]. Hier können die Videoschulungen am Patientenbett

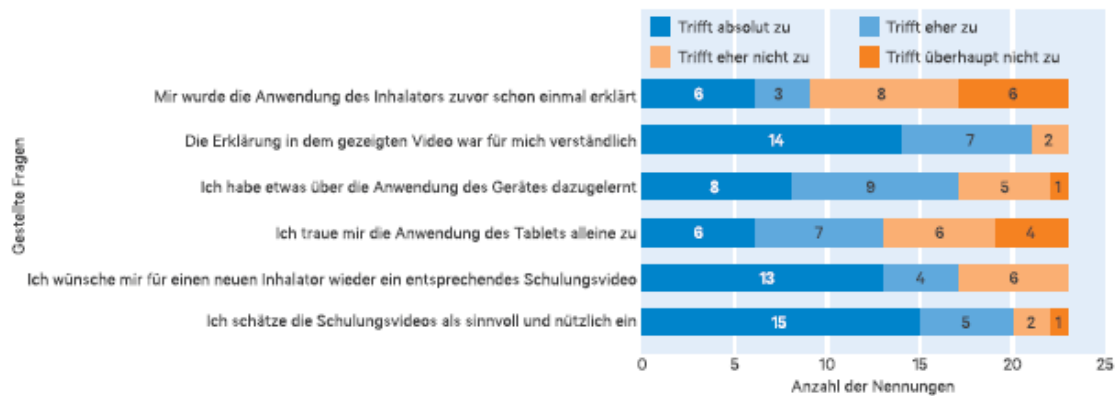


Abb. 5. Nutzeneinschätzung zur Videoschulung durch die Patienten (Angabe in absoluten Zahlen; n = 23 ausgewertete Fragebögen)

ansetzen, denn die meisten Patienten sind der Meinung, dass sie durch die Videos etwas über die Anwendung des Inhalators gelernt haben. Idealerweise wird ein Patient direkt nach der stationären Aufnahme am Patientenbett mit einem zu seinem aktuellen Inhalator passenden Video geschult. Im Falle einer Neuverordnung eines Inhalationsgeräts während des Aufenthalts kann eine erneute Schulung erfolgen. Bei Bedarf kann bei der Entlassung erneut eine Videoschulung mit Fehlerdokumentation stattfinden. Bei der Implementierung der Videoschulungen auf Station ist in einem vorgeschalteten Schritt eine Unterrichtung des Pflegepersonals sehr wichtig. Dies kann zum Beispiel im Rahmen eines „Train-the-Trainer“-Programms geschehen, wie wir es gerade mit zukünftigen Apothekern erfolgreich abgeschlossen haben. Damit kann das Wissen über die verschiedenen Inhalatoren/Inhalationsmanöver an die Pflegekräfte, die an der unmittelbaren Schulung der Patienten beteiligt sind, vermittelt werden [24]. Zudem muss die Anwendung des Tablet-PCs und das Umstellen der Sprache vom Pflegepersonal eingeübt werden. Die regelhafte Schulung des Pflegepersonals unterstützt die konsequente Implementierung der Videoschulung am Patientenbett. Der Apotheker dient dann als koordinierende Einheit. Er übernimmt die „Train-the-Trainer“-Funktion und beschäftigt sich mit Sonderfällen, die eine eingehende pharmazeutische Betreuung benötigen.

Gemäß unserer QS-Maßnahme würden sich etwas mehr als die Hälfte der Patienten (57 %) eine alleinige Nutzung der Tablets zutrauen. So kann sich der Patient nach einer kurzen Einweisung durch die Pflegekräfte im Prinzip selbst schulen und die korrekte Anwendung des Inhalators erlernen. In einem kurzen Gespräch können dann eventuelle Fragen geklärt werden. Dies würde zu einer Entlastung der Pflegekräfte führen, die dann nur noch bei Patienten, die sich die Anwendung des Tablets nicht alleine zutrauen, während der Laufzeit des Videos anwesend sein müssen.

Da die Videos kompakt und kurz gehalten sind, ist von einer Zeitersparnis für die Pflegekräfte gegenüber einer klassischen Schulung auszugehen. Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen ergaben, dass Schulungsvideos anderer Schulungsmethoden überlegen sind. Müller et al. kommen zu dem Ergebnis, dass 72 % der geschulten Patienten das Inhalationsmanöver vier bis acht Wochen nach der Videoschulung noch korrekt beherrschen und die Anzahl der Fehler beim Inhalationsmanöver signifikant sinkt. Shah et al. berichten, dass der Einsatz der Inhalatoren nach der Videoschulung um 70 % effektiver erfolgte [16, 18]. Der Vorteil der Videoschulungen kann allerdings nur dann optimal genutzt werden, wenn diese auch in Eigenregie durch den Patienten zuhause angewendet werden, das heißt, wenn er das stationäre Umfeld verlassen hat. Denn Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen machten deutlich, dass Videoschulungen zwar einen sofortigen positiven Nutzen erbringen, dieser aber nach spätestens neun Monaten wieder verpufft und eine regelmäßige Wiederholungsschulung stattfinden sollte [19].

Unsere QS-Maßnahme hat Hinweise geliefert, dass die Patienten ein solches alternatives Schulungskonzept akzeptieren und mit der Mitarbeit der Patienten zu rechnen ist. Entsprechend der vorläufigen Erfahrungen soll der Einsatz von Schulungsvideos in unserer Klinik zukünftig verstärkt werden. Dazu müssen Tablet-PCs mit den Videos auf den Stationen zur Verfügung gestellt und das Pflegepersonal in der systematischen Anwendung geschult werden.

### Kritische Überprüfung der Methodik

In dieser QS-Maßnahme wurde vorbereitend die Akzeptanz von Schulungsvideos bei den Patienten getestet. In einem nächsten Schritt wäre es sinnvoll, den Nutzen der alleinigen Videoschulung zu ermitteln, indem zum Beispiel die Fehlerhäufigkeit vor und nach der Videoschulung und in einem größeren Zeitabstand überprüft wird. Bei der

Videoschulung handelt es sich nicht um ein Training. Bei einem Training liegt der Fokus weniger auf dem alleinigen Zeigen und Erklären der Inhalation als auf der aktiven Beteiligung des Patienten.

Eine Validierung des Fragebogens und der Checkliste fanden nicht statt. Dies ist annehmbar, da zunächst nur die Akzeptanz der Schulung am Patientenbett mittels Schulungsvideos im Rahmen einer Qualitätssicherungsmaßnahme überprüft werden sollte. Die Checkliste beruht auf einer validierten Checkliste des BAK-Qualitätssicherungssystems [1].

Nicht zu unterschätzen ist auch der Einfluss des Schulenden auf die Akzeptanz. Im Rahmen der Schulung hat sich der Schulende intensiv mit dem Patienten beschäftigt und ist gezielt auf seine individuelle Situation eingegangen. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass das positive Feedback der Patienten nicht allein auf die Schulungsvideos zurückzuführen ist, sondern auch auf den Schulenden. Untersuchungen konnten in diesem Zusammenhang belegen, dass die direkte Schulung des Patienten durch einen Apotheker einer Videoschulung überlegen ist [4]. Zukünftige Untersuchungen zu Akzeptanz und Nutzen von Schulungsvideos könnten entsprechende Hinweise geben, wenn sie mit verschiedenen Trainern und/oder auch ganz ohne Trainer durchgeführt werden, das heißt, der Patient den Tablet-PC mit den Videos völlig selbstständig nutzt.

Die Untersuchungen fanden auf zwei pneumologischen Stationen statt. Das Patientenkollektiv bestand dementsprechend aus Patienten, die in vielen Fällen seit längerer Zeit einen Inhalator nutzen und sich regelmäßig damit beschäftigen. Diese Patientengruppe reagiert unter Umständen positiver auf Schulungsangebote, die sich speziell mit ihrer Krankheit beschäftigen. Wichtig wäre es, Patienten einzubeziehen, die zum ersten Mal einen Inhalator nutzen. Interessant wäre auch das Feedback auf Allgemeinstationen, auf denen Arzneimittel zur Inhalation seltener verordnet werden, wobei auch die Akzeptanz und Resonanz der Pflegekräfte zu prüfen wäre. Diese Fragestellungen werden in einer bereits geplanten Studie untersucht werden.

### Schlussfolgerung

Videobasierte Schulungen mit Tablet-PCs könnten eine effektive und effiziente Schulungsmaßnahme zur korrekten Handhabung von Inhalativa darstellen. In dieser vorläufigen Analyse stießen sie auf hohe Akzeptanz bei den teilnehmenden Patienten. Die Erklärungen in den verwendeten Videos der Atemwegsliga sind leicht verständlich, sodass die Videos selbstständig und auch im häuslichen Umfeld genutzt werden können. Die im Rahmen dieser Qualitätssicherungsmaßnahme gewonnenen Ergebnisse ergaben erste Hinweise zum Nutzen und zur Kosteneffektivität der videobasierten Inhalationsschulung.

### Interessenkonflikterklärung

Für die Schulungen wurde von der Firma Boehringer Ingelheim ein Tablet mit den Schulungsvideos als Leihgerät zur Verfügung gestellt. Die Autoren erklären, dass dies keinen Einfluss auf die Gestaltung und die Ergebnisse des Erfahrungsberichts hatte.

### Danksagung

Wir danken der Firma Boehringer Ingelheim und Herrn Schöneberger für die Bereitstellung des Tablet-PCs und die Unterstützung bei den Untersuchungen. Vielen Dank auch an die Mitarbeiter der beiden pneumologischen Stationen und besonders an die Stationsleitung Frau Ganster für die konstruktive Unterstützung.

### Quality assurance and patient acceptance of Inhalation training by educational videos during their hospital stay

Correct handling of an inhalation device is a prerequisite for successful inhalation therapy and hence, prior to the use, patients have to be educated. Specific educational videos represent a novel training method and may improve the effectiveness of the inhalation training.

A total of 32 inpatients were trained with educational videos of the German Respiratory League how to use their inhalation devices during their hospital stay. At first, the patients had to demonstrate the use of their inhalation device. The inhalation process was observed and errors were recorded in a checklist. In the second step, patients watched a training video regarding their inhalation device on a laptop and the inhalation maneuver was explained by the pharmacist on request. Finally, patients rated the benefit of the training via a written questionnaire.

A total of 37 checklists and 23 questionnaires were analyzed. The inhalation procedures were affiliated with typical errors, e.g. wrong preparation of the inhalation device (10 times), missing exhalation before the inhalation maneuver (29 times), missing breath-hold after inhalation (31 times), and incorrect exhalation (25 times). Patients appreciated the educational videos and were desirous of being trained this way in the future. A total of 21 patients rated the videos as comprehensible and 17 patients acknowledged the effectiveness of the training and would make use of a video-based training in case of switching to another inhalation device. In conclusion, the inhalation training with educational videos at bedside was well accepted by the patients. A study investigating benefit and efficiency of this method seems advisable.

Key words: patient education, training-video, inhalation, quality assurance (QA)

### Literatur

1. ABDA. Korrekte Anwendung inhalativer Arzneimittel – Checkliste für die Apotheke. [https://www.abda.de/fileadmin/user\\_upload/assets/Praktische\\_Hilfen/Leitlinien/Asthma/Checkliste\\_Korrekte\\_Anwendung\\_inhalativer\\_Arzneimittel.pdf](https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Asthma/Checkliste_Korrekte_Anwendung_inhalativer_Arzneimittel.pdf) (Zugriff am 17.02.2020).
2. Accordini S, Portas I, Corsico AG, Cazzoletti L, et al. Late breaking abstract – The socio-economic cost of asthma, COPD and chronic bronchitis in Europe. *Eur Respir J* 2017;50:PA1197.
3. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015;5:020415.
4. Axtell S, Haines S, Fairclough J. Effectiveness of various methods of teaching proper inhaler technique: The importance of pharmacist counseling. *J Pharm Pract* 2017;30:195–201.
5. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001;18:228–42.
6. Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, Barnes N, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:22.
7. Dudvarski Ilic A, Zugic V, Zvezdin B, Kopitovic I, et al. Influence of inhaler technique on asthma and COPD control: a multicenter experience. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2509–17.
8. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: A call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005;50:1360–75.
9. Kamin W. Neue Aspekte zur effektiven bronchialen Applikation inhalativer Medikamente im Kindesalter. Kumulative Habilitation. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität, 2007.
10. Knipel V, Crieé CP, Windisch W. Korrekte Inhalationstherapie: Einweisung mittels Internet-verfügbarer Filmsequenzen. *Pneumologie* 2013;67:157–61.

11. Kuhn S, Jungmann F. Medizin im digitalen Zeitalter. *Radiologe* 2018;58:236–40.
12. Kunkel M, Krämer I. Verbesserte Arzneimitteltherapiesicherheit durch Mitwirkung des Patienten. *Krankenhauspharmazie* 2009;30:527–34.
13. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930–8.
14. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Balestra A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. *Eur Respir J* 2017;49: pii:1601794; doi: 10.1183/13993003.01794-2016.
15. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003;16:249–54.
16. Müller T, Müller A, Hubel C, Knipel V, et al. Optimizing inhalation technique using web-based videos in obstructive lung diseases. *Respir Med* 2017;129:140–4.
17. Press VG, Arora VM, Shah LM, Lewis SL, et al. Misuse of respiratory inhalers in hospitalized patients with asthma or COPD. *J Gen Intern Med* 2011;26:635–42.
18. Shah RF, Gupta RM. Video instruction is more effective than written instruction in improving inhaler technique. *Palm Pharmacol Ther* 2017;46:16–9.
19. Shaw N, Le Souef P, Turkovic L, McCahon L, et al. Pressurised metered dose inhaler-spacer technique in young children improves with video instruction. *Eur J Pediatr* 2016;175:1007–12.
20. Sleath B, Gratie D, Carpenter D, Davis SA, et al. Reported problems and adherence in using asthma medications among adolescents and their caregivers. *Ann Pharmacother* 2018;52:855–61.
21. Sposato B. Should inhaler prescriptions also recommend watching videos showing how to use inhaling devices properly? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018;31:321.
22. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.
23. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res* 2018;19:10.
24. Walz-Jung H, Krämer I, Erdnöß F, Kamin W. Train the Trainer – Richtig inhalieren kann gelernt werden. *Dtsch Apoth Ztg* 2020;160(15):3000–6.
25. Wollstadt A. Optimierung der inhalativen Therapie bei Patienten mit zystischer Fibrose und bei Kleinkindern. Dissertation. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität, 2012.
26. Yildiz F; Asthma Inhaler Treatment Study Group. Importance of inhaler device use status in the control of asthma in adults: the asthma inhaler treatment study. *Respir Care* 2014;59:223–30.

## 8. Zusammenfassung

Die Kernelemente zur Optimierung der Inhalation von Aerosolen sind gerätebezogene, arzneimittelbezogene sowie anwendungsbezogene Faktoren. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde für jedes Kernelement der Inhalation ein Optimierungsansatz wissenschaftlich untersucht und evidenzbasierte Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis abgeleitet. Zur gerätebezogenen Optimierung wurden die handelsüblichen Druckluftvernebler mit einem standardisierten Testverfahren vergleichend geprüft. Die Ergebnisse sollen dem Arzt eine evidenzbasierte Auswahl eines passenden Druckluftverneblers für den individuellen Patienten ermöglichen. Zur arzneimittelbezogenen Optimierung wurden in einer Proof-of-Concept Studie die Aerosolcharakteristika von vernebelter Tranexamsäurelösung zur Behandlung von Hämoptysen analysiert. Zur anwendungsbezogenen Optimierung wurden in einer Patientenstudie typische Anwendungsfehler bei der Nutzung von Inhalationssystemen und die Akzeptanz videobasierter Schulungsformate geprüft.

Jede Inhalationstherapie beginnt mit der Auswahl des geeigneten Verneblungssystems zur Applikation der vorgesehenen Arzneistofflösung. Druckluftvernebler nehmen eine zentrale Rolle in der therapeutischen Versorgung verschiedenster respiratorischer Krankheitsbilder ein. Die große Bandbreite an Gerätetypen ermöglicht eine gezielte Anpassung an spezifische Indikationen und individuelle Patientenbedürfnisse. Die Vergleichbarkeit der Geräte ist jedoch häufig limitiert, da die Gerätehersteller die Methodik zur Ermittlung der Kenngrößen und die Leistungsdaten nicht immer transparent darlegen. Es ist zudem bekannt, dass die Leistungsparameter der einzelnen Vernebler stark variieren. Ein valider Vergleich der Verneblereigenschaften bedarf direkt vergleichender Untersuchungen mit standardisierten Messmethoden.

Zur objektiven Bewertung und evidenzbasierten Auswahl geeigneter Vernebler wurden 13 moderne, in Deutschland verfügbare Druckluftvernebler unter Anwendung der Euronorm EN 13 544-1:2007 + A1 (Aug. 2009) untersucht. Als Modellsubstanz zum Vernebeln kam Natriumfluorid zum Einsatz. Im Testmodell wurde mit einem Atemzugssimulator der Aerosol Output (AO) und die Aerosol Output Rate (AOR) bestimmt. Mittels Kaskadenimpaktion wurde in weiteren Simulationsversuchen die relevanten aerodynamischen Parameter gemessen bzw. berechnet. Dazu zählten der Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD), die Fine Particle Fraction (FPF  $< 5 \mu\text{m}$  und  $< 3 \mu\text{m}$ ), die Total Respirable Delivered Dose (RDD  $< 5 \mu\text{m}$ ) sowie die Respirable Drug Delivery Rate (RDDR  $< 5 \mu\text{m}$ ). Die Ergebnisse zeigten große Unterschiede in der Performance der getesteten Vernebler. Die niedrigsten und höchsten Werte der AO (1,9 – 6,6 mg NaF) und AOR (0,5 – 1,7 mg NaF/min) unterschieden sich um das 3,5- bzw. 4-fache. Deutliche Unterschiede ergaben sich auch für die aerodynamischen Aerosolparameter. Sie variierten beim MMAD um das 3-fache (2,1 – 6,8  $\mu\text{m}$ ), beim RDD  $< 5 \mu\text{m}$  um das 8,5-fache (0,61 – 5,28 mg NaF) und dem RDDR  $< 5 \mu\text{m}$  um das 4,5-fache (0,37 – 1,1 mg NaF/min). Die erhebliche Variabilität der Leistungsdaten unterstreicht die Notwendigkeit der gezielten Auswahl eines geeigneten Verneblers. Die Wahl des Verneblers sollte sich am therapeutischen Ziel orientieren. Bei der Behandlung von Erkrankungen der oberen Atemwege empfiehlt sich ein Vernebler der Aerosole mit höherem MMAD und einer geringen FPF  $< 5 \mu\text{m}$  erzeugt. Für die gezielte Deposition in den unteren Atemwegen oder bei pädiatrischen Patienten sind Vernebler zu bevorzugen, die Aerosole mit niedrigerem MMAD und einer großen FPF  $< 5 \mu\text{m}$  bzw.  $< 3 \mu\text{m}$  erzeugen. Weiterführende Untersuchungen bestätigten die erheblichen Unterschiede in der Geräteleistung, insbesondere hinsichtlich der abgegebenen Aerosolmenge und der Verneblungszeit. Es zeigt sich, dass eine langsamere Aerosolabgabe mit einem kleineren MMAD

korrelierte. Für eine effektive Deposition in den unteren Bereichen der Lunge, ist ein Verneblungsgerät zu bevorzugen, dass ein Aerosol mit kleinem MMAD und mit großer FPF < 5 µm bzw. < 3 µm erzeugt. Zusätzlich sollte die Aerosolabgabe möglichst über einen längeren Zeitraum erfolgen, um die alveoläre Deposition zu optimieren.

Neben den gerätespezifischen Verneblungseigenschaften ist auch die Art des Arzneistoffs und die Formulierung der Inhalationslösung von Bedeutung für die Aerosolqualität und damit der Lungendeposition und therapeutischen Wirksamkeit. Einige Wirkstoffe werden in der klinischen Praxis vernebelt, ohne dass eine Zulassung für die inhalative Anwendung vorliegt oder Aerosolcharakteristika und biopharmazeutische Eigenschaften der erzeugten Aerosole untersucht sind. Ein klinisch relevantes Beispiel dafür ist Tranexamsäure (TXA), ein Antifibrinolytikum, das zur Behandlung verschiedenster Blutungssituationen parenteral oder lokal eingesetzt wird. In jüngster Zeit findet TXA zunehmend auch off-label Anwendung zur inhalativen Behandlung von Hämoptysen. Dabei werden in der Regel intravenöse TXA-Formulierungen mittels handelsüblicher Vernebler aerosolisiert.

Im Rahmen einer Proof-of-Concept Studie sollten erstmals die aerodynamischen Eigenschaften von aerosolierter Tranexamsäure Lösung 100 mg/mL bestimmt werden. Die experimentellen Bedingungen entsprechen den praxisüblichen Bedingungen zur Inhalationstherapie von Hämoptysen an der Universitätsmedizin Mainz. Es wurde eine sterile, wässrige TXA 100 mg/mL Injektionslösung für zwei Minuten mithilfe eines multi-dose Membranverneblers (Aerogen® Solo) mit zwei verschiedenen Flussraten (15 und 30 L/min) vernebelt. Das erzeugte Aerosol wurde mit einem NGI gesammelt und für jede Flussrate der MMAD, die FPD < 5 µm, die FPF < 5 µm sowie die GSD quantifiziert. Die Verneblung bei 15 L/min ergab einen MMAD von  $6,68 \pm 0,23$  µm und eine GSD von  $2,02 \pm 0,16$ . Die FPD < 5 µm lag bei  $16,56 \pm 0,45$  mg; die FPF < 5 µm bei  $28,91 \pm 3,40$  %. Die Verneblung bei 30 L/min ergab einen MMAD von  $5,18 \pm 0,12$  µm mit einer GSD von  $2,14 \pm 0,10$ . Die FPD < 5 µm lag bei  $16,30 \pm 1,38$  mg und die FPF < 5 µm bei  $35,43 \pm 0,59$  %. Demnach wurde mit der Verneblung einer TXA-Lösung 100 mg/mL mit einem Membranvernebler ein Aerosol mit geeigneten Partikeleigenschaften zur Deposition in den mittleren und oberen Bereichen der unteren Atemwege erzeugt. Das gefundene Aerosolspektrum ist zur Behandlung von Hämoptysen mit primärer bronchialer Genese geeignet und korreliert mit der in der Literatur beschriebenen klinischen Wirkung von vernebelter TXA-Lösung. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die optimale Wirkstoff-Dosis und -Konzentration sowie den Einfluss unterschiedlicher Verneblertechnologien auf die Aerosolqualität systematisch zu evaluieren.

Selbst mit dem leistungsfähigsten Inhalator und optimaler Wirkstoffformulierung bleibt die therapeutische Wirkung limitiert, sofern die Inhalation nicht korrekt erfolgt. Inhalationsarzneimittel gehören zu den erklärungsbedürftigen Arzneiformen und erfordern eine adäquate Schulung, um maximale Effektivität zu erreichen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, typische Anwendungsfehler zu identifizieren, die Akzeptanz von Videoschulungen zu evaluieren und die Frage zu beantworten, ob Schulungsvideos die Qualität der Inhalationsschulung gewährleisten und verbessern können. Im ersten Schritt wurden die teilnehmenden Patienten (37 Patienten) gebeten, mit einem Placebo-Inhalationsgerät den üblichen Gebrauch zu demonstrieren. Auftretende Fehler wurden systematisch mittels einer Checkliste erfasst. Anschließend wurde ein auf das jeweilige Inhalationssystem abgestimmtes Schulungsvideo gezeigt, gefolgt von der Möglichkeit zur Klärung individueller Fragen. Abschließend bewerteten die Teilnehmer den subjektiven Nutzen der Video-

schulung. Die Fehlerauswertung verdeutlichte die hohe Fehleranfälligkeit des Inhalationsvorgangs. Nur eine von insgesamt 32 Personen konnte die Handhabung des Respimat® ohne Fehler demonstrieren. Bei allen anderen Patienten traten mindestens ein- oder mehrere Anwendungsfehler auf. Die videobasierten Schulungen wurden von den Patienten allgemein positiv eingeschätzt. Die Videos wurden als leicht verständlich eingestuft und ein Großteil der Patienten würden sich die Handhabung der Tablet-PCs selbständig und alleine zutrauen. Zudem wurde der subjektive Lernzuwachs von vielen Patienten bestätigt, was auf einen wahrnehmbaren Nutzen der digitalen Schulung hinweist. Die Ergebnisse sprechen für den Einsatz standardisierter, digitaler Schulungsmethoden im Rahmen inhalationstherapeutischer Schulungsmaßnahmen, sowohl zur Optimierung der Schulungsqualität als auch zur Entlastung des medizinischen Personals.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass eine Optimierung der Inhalationstherapie nur im Zusammenspiel von geeignetem technischem Equipment, einer geeigneten Arzneistofflösung sowie der korrekten Anwendung gelingen kann. Während die experimentellen Untersuchungen zu den Druckluftverneblern und den Verneblungseigenschaften der Tranexamsäure die technischen und die pharmakologischen Optimierungspotentiale im Fokus hatten, zeigte die Studie zu den typischen Anwendungsfehlern und der Akzeptanz von Schulungsvideos den hohen Stellenwert patientenorientierter Schulungsmaßnahmen. Alle Untersuchungsergebnisse können unmittelbar zur Optimierung der Inhalationstherapie in der klinischen Praxis genutzt werden und zur Verbesserung von deren Wirksamkeit und Sicherheit beitragen.

## 9. Abstract

Effective aerosol therapy depends on the interplay of the following critical components: Device-related, drug-related and application-related factors.

This research aims to systematically optimize each of these three key factors by analyzing each factor and thereby finding evidence-based guidance for clinical practitioners. Using a standardized test procedure, marketed jet nebulizers were compared. An additional proof-of-concept study should provide evidence for the use of tranexamic acid in off-label treatment of hemoptysis. Therefore, we determined the aerodynamic nebulization properties of tranexamic acid. The final part consists of a quality assurance measure. Handling errors with inhalation devices were recorded and the acceptance of video-based education methods were assessed.

Choosing the right equipment is crucial for inhalation therapy. Jet nebulizers play a major role in the treatment of various lung diseases. There is a wide range of different nebulizers suitable for individual patient needs. However, the selection of a nebulizer is hindered, since the manufacturers usually do not publish the methods used to determine the declared aerosol characteristics. Additionally, nebulizer performance is subject to significant variability. Hence, further research applying standardized methods is recommended to enable an evidence-based choice of jet-nebulizers.

Thirteen jet nebulizers were tested using Euronorm EN 13 544-1:2007 + A1 (Aug. 2009). Sodium fluoride was used as model substance. Using a sinus pump breathing simulator, the Aerosol Output (AO) and the Aerosol Output Rate (AOR) were determined. Using a cascade impactor (NGI) the Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD), the Fine Particle Fraction (FPF < 5  $\mu\text{m}$  and < 3  $\mu\text{m}$ ), the Total Respirable Delivered Dose (RDD < 5  $\mu\text{m}$ ) as well as the Respirable Drug Delivery Rate (RDDR < 5  $\mu\text{m}$ ) were analyzed.

The results revealed significant variations in jet nebulizer performance. The difference in AO (1.9 to 6.6 mg NaF) and AOR (0.5 to 1.7 mg NaF/min) between the lowest and highest values was 3.5-fold and 4-fold, respectively. MMAD varied 3-fold (2.1 – 6.8  $\mu\text{m}$ ), RDD < 5  $\mu\text{m}$  8.5-fold (0.61 – 5.28 mg NaF), and RDDR < 5  $\mu\text{m}$  4.5-fold (0.37 – 1.1 mg NaF/min).

Significant differences in nebulizer performance require targeted selection of a suitable nebulizer. The choice of the nebulizers must reflect the therapeutical needs of the patient. For treating the upper airways, a nebulizer generating an aerosol with a high MMAD and low FPF < 5  $\mu\text{m}$  is ideal. If the lower parts of the lungs are targeted, a low MMAD and a high FPF < 5  $\mu\text{m}$  respectively < 3  $\mu\text{m}$  are recommended.

Further investigations confirmed the considerable differences in performance with regard to aerosol output and nebulization time. The results showed that the droplet size increased with a decreasing aerosol emission rate. To treat the deep regions of the lungs, a nebulizer should generate an aerosol with small MMAD and high FPF < 5  $\mu\text{m}$  respectively < 3  $\mu\text{m}$ . Furthermore, the aerosol delivery and inhalation time should be prolonged in order to optimize the alveolar deposition.

Next to an appropriate nebulizer, the physicochemical properties of the nebulized inhalation solution are relevant. In clinical practice, some medicinal products are nebulized without being licensed for inhalation and data on aerosol characteristics and biopharmaceutical properties are not available. This is the case for tranexamic acid (TXA) which is widely used to stop different types of bleedings. It is used off-label for the treatment of hemoptysis by inhalation.

In a proof-of-concept study the aerodynamic properties of nebulized 100 mg/mL tranexamic acid solution was investigated for the first time. The experiments were designed to simulate clinical practice in our hospital. An aqueous, sterile 100 mg/mL TXA i.v. solution was nebulized for two minutes with a membrane nebulizer (Aerogen® Solo) using two flow rates (15 and 30 L/min). The aerosol was collected using a next generation cascade impactor (NGI). Afterwards, for each flow rate the qualitative aerodynamic parameters MMAD, Fine Particle Dose < 5 µm (FPD < 5 µm), FPF < 5 µm and the Geometric Standard Deviation (GSD) were determined.

Nebulization at 15 L/min air flow rate resulted in a MMAD of  $6.68 \pm 0.23$  µm, a GSD of  $2.02 \pm 0.16$ , a FPD < 5 µm of  $16.56 \pm 0.45$  mg and a FPF < 5 µm of  $28.91 \pm 3.40$  %. Nebulization at 30 L/min resulted in a MMAD of  $5.18 \pm 0.12$  µm, a GSD of  $2.14 \pm 0.10$ , a FPD < 5 µm of  $16.30 \pm 1.38$  mg and a FPF < 5 µm of  $35.43 \pm 0.59$  %.

Nebulization of 100 mg/mL aqueous TXA solution using a mesh nebulizer indicates a maximum deposition in the middle to upper areas of the lower airways. This result is consistent with published clinical data concerning the origin of hemoptysis, which occurs primarily in the bronchial area, and the effectiveness of inhaled TXA. Further research is needed for evaluating optimum dosage and concentration of the active ingredient as well as the influence of different nebulization technologies on aerosol quality.

After considering the device- and drug-related parameters within the overall context of inhalation therapy, attention must be directed to the patient. The potential for handling errors is considerable and there is a need for teaching and training of correct inhalation. Therefore, we assessed if educational videos showing correct device handling could improve the quality of inhalation training and if the patients are willing to accept this kind of digital education.

A total of 37 participating patients demonstrated their usual way of inhalation using a placebo device. Any handling errors were recorded in a checklist. Afterwards, patients watched a training video matching their inhalation device and the trainer invited them to ask questions. Finally, patients were encouraged to give feedback about the educational videos via a questionnaire.

The results confirmed the vulnerability of the inhalation process. Only one patient carried out every handling step correctly using a RespiMat® placebo device. All other patients made at least one mistake.

Overall, the video-based education was well accepted by the patients. Moreover, many patients affirmed benefit from using the videos and agreed to use the tablet computer on their own for further education. Thus, video-based training using short clips on a mobile device proved to be effective for the patients and could be an adequate training method in the future. Standardized digital educational methods in inhalation therapy could optimize training quality and reduce the workload of healthcare professionals.

In summary, the results show that optimizing inhalation therapy can only be successful by combination of suitable technical equipment, appropriate inhalation solutions and well-educated patients. While the studies on jet nebulizers and on the inhalation properties of tranexamic acid emphasize the technical and pharmacological aspects, the study on typical handling errors and the acceptance of training videos demonstrated the high importance of patient-oriented training measures. Study results can be applied directly to clinical practice to optimize inhalation therapy and to enhance both its efficacy and safety.

## 10. Literaturverzeichnis

Die Literaturstellen der bereits publizierten oder eingereichten Manuskripte sind an dieser Stelle nicht aufgelistet, sondern Teil der Originalpublikation.

1. Dulfano MJ, Glass P. The bronchodilator effects of terbutaline: route of administration and patterns of response. *Ann Allergy*. 1976;37(5):357-66 Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/793454>.
2. Grimwood K, Johnson-Barrett JJ, Taylor B. Salbutamol: tablets, inhalational powder, or nebuliser? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6258):105-6 Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/282/6258/105.full.pdf>.
3. Thiringer G, Svedmyr N. Comparison of infused and inhaled terbutaline in patients with asthma. *Scand J Respir Dis*. 1976;57(1):17-24 Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1273541>.
4. Johnson KA. Preparation of peptide and protein powders for inhalation. *Adv Drug Del Rev*. 1997;26(1):3-15 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X97005061>.
5. Patton JS, Bukar J, Nagarajan S. Inhaled insulin. *Adv Drug Del Rev*. 1999;35(2):235-47 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X9800074X>.
6. Weibel ER, Cournand AF, Richards DW. *Morphometry of the human lung*: Springer; 1963.
7. Gehr P, Bachofen M, Weibel ER. The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respir Physiol*. 1978;32(2):121-40 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0034568778901044>.
8. Smith G, Hiller C, Mazumder M, Bone R. Aerodynamic size distribution of cromolyn sodium at ambient and airway humidity. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121(3):513-7 Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1980.121.3.513>.
9. Imai Y, Miki T, Ishikawa T, Aoki T, Yamaguchi T. Deposition of micrometer particles in pulmonary airways during inhalation and breath holding. *J Biomech*. 2012;45(10):1809-15 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021929012002369>.
10. Kadota K, Imanaka A, Shimazaki M, Takemiya T, Kubo K, Uchiyama H, et al. Effects of inhalation procedure on particle behavior and deposition in the airways analyzed by numerical simulation. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2018;90:44-50 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876107017305874>.
11. Ph. Eur. Monographie 0671 Zubereitungen zur Inhalation: Inhalanda. *European Pharmacopeia*. 11.0. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2023. p. 1508-16.
12. Ph. Eur. Monographie 2.9.44 Zubereitungen zur Verneblung: Charakterisierung. *European Pharmacopeia* 11.0. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2023.
13. Stokes GG. On the effect of the internal friction of fluids on the motion of pendulums. 1851 Available from: <https://theindex.nawcc.org/Articles/Stokes-InternalFriction.pdf>.
14. Cunningham E. On the velocity of steady fall of spherical particles through fluid medium. *Proceedings of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. 1910;83(563):357-65 Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rspa.1910.0024>.
15. Haidl P, Heindl S, Siemon K, Bernacka M, Cloes RM. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir Med*. 2016;118:65-75 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611116301603>.
16. Kamin WES, Genz T, Roeder S, Scheuch G, Trammer T, Juenemann R, et al. Mass Output and Particle Size Distribution of Glucocorticosteroids Emitted from Different Inhalation Devices Depending on Various Inspiratory Parameters. *J Aerosol Med*. 2002;15(1):65-73 Available from: <https://doi.org/10.1089/08942680252908593>.

17. Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the Aerosol Velocity and Spray Duration of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and Pressurized Metered Dose Inhalers. *J Aerosol Med.* 2005;18(3):273-82 Available from: <https://doi.org/10.1089/jam.2005.18.273>.
18. Dalby R, Spallek M, Voshaar T. A review of the development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler. *Int J Pharm.* 2004;283(1):1-9 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517304003412>.
19. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med.* 2011;105(6):930-8 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611111000096>.
20. Voshaar T, App EM, Berdel D, Buhl R, Fischer J, Gessler T, et al. Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. *Pneumologie.* 2001;55(12):579-86 Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2001-19003>.
21. Wolfgang Kamin HW-J, Frank Erdnüß. Altersgerechte Inhalationstherapie. *Kinderarztl Prax.* 2013;5:290-5 Available from: <https://www.kinderaerztliche-praxis.de/a/altersgerechte-inhalationstherapie-1693434>.
22. Ph. Eur. Monographie 2.9.18 Zubereitungen zur Inhalation: Aerodynamische Beurteilung feiner Teilchen. *European Pharmacopeia.* 11.0. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2023. p. 507-21.
23. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J.* 2001;18(1):228-42 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11510796>  
<https://erj.ersjournals.com/content/erj/18/1/228.full.pdf>.
24. Hardy J, Newman S, Knoch M. Lung deposition from four nebulizers. *Respir Med.* 1993;87(6):461-5 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/095461119390074A>.
25. Walz-Jung H, Kamin W, Krämer I. Untersuchung der Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler für Kinder in Simulationsmodellen mit Verneblung von Salbutamol. *Krankenhauspharmazie.* 2018;39(9):379–89 Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0749-5520>.
26. Knipel V, Criée CP, Windisch W. Korrekte Inhalationstherapie: Einweisung mittels Internet-verfügbarer Filmsequenzen. *Pneumologie.* 2013;67(03):157-61 Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1326216>.

## 11. Anhang

Folgende Teile der vorliegenden Arbeit wurden vorab eingereicht oder veröffentlicht:

### 11.1. Publikationen

#### **Vergleichende Untersuchung von aktuell in Deutschland vermarkteten Druckluftverneblern und den damit erzeugten Aerosolen**

Veröffentlicht in Krankenhauspharmazie 2019;40(5):241-9.

#### **Aerosolization Performance of Jet Nebulizers and Biopharmaceutics Aspects**

Veröffentlicht in Pharmaceutics 2019;11(8):406.

#### **Letter to the editor: Commentary on the Paper: Menon MD et al. (JDDT, 2019;9(6):79-82)**

Veröffentlicht in Journal of Drug Delivery and Therapeutics (JDDT) 2020;10(4-s):X1-X2.

#### **Aerosol Characteristics of Nebulized Tranexamic Acid 100 mg/mL for Hemoptysis Treatment – Proof-of-Concept Study**

Veröffentlicht in Journal of Pharmaceutical and BioTech Industry (JPBI) 2025;2(3):12.

#### **Videobasierte Inhalationsschulung am Patientenbett – Qualitätssicherung und Akzeptanz**

Veröffentlicht in Krankenhauspharmazie 2020;41(6):220-8.

### 11.2. Posterbeiträge

#### **40. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. 2018:**

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von 4 marktüblichen Druckluftverneblern für Kinder

#### **43. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. 2018:**

Vergleichende Untersuchung der Aerosolcharakteristika von 9 marktüblichen Druckluftverneblern für Erwachsene

### 11.3. Vorträge

#### **8. Doktorandentagung und Forschungstagung in klinischer Pharmazie (LAUD-Doktorandentagung), Dresden, 2018:**

Aerosolcharakteristika von 13 verschiedenen Druckluftverneblern in Deutschland

## 12. Lebenslauf

### **13. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel oder fremde Hilfe angefertigt wurde.

## 14. Danksagung

Wo fängt man an sich zu bedanken, wenn es um solch ein Projekt wie dieses geht? Am Anfang? Am Ende? Oder erzählt man eine Anekdote aus der Mitte?

Vielleicht am Anfang? Mit den Menschen, die mich seit meiner Geburt kennen und begleitet haben? Vielen Dank an meine Eltern Ilse und Reinhart, die mich stets mit allem ausgestattet haben, was ich gebraucht habe, um das hier zu erreichen. Meine Mama, die immer fürsorglich für mich da war und es auch immer noch ist und mein Papa, der mir gezeigt hat, dass Arbeit zum Leben gehört und man keine Angst vor Verantwortung und stressigen Zeiten zu haben braucht. Mama vielen Dank, dass du immer für mich da bist. Papa, das hier ist auch dir gewidmet, da du viel zu früh von uns gegangen bist.

Meine beiden älteren Geschwister, Sarah und Lennart, die stets Vorbilder für mich waren und bei vielen Dingen auch Lehrmeister. An dem, was ich erreicht habe, habt auch ihr einen Anteil. Insbesondere mein Bruder hat mich stets unterstützt und beschützt, dafür vielen Dank Bruderherz.

Im Laufe meines Lebens und zu Beginn der Promotionszeit kamen neue Menschen hinzu, die nicht unerheblichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit haben. Ich habe meine wundervolle Frau Julia kennengelernt. Sie hat mich über die ganze Zeit dieser Arbeit unterstützt, in so vielen verschiedenen Facetten, alles aufzuzählen würde den Rahmen sprengen. Ich liebe dich und danke dir für alles, was du für mich getan hast.

Während der Promotion wurden mir auch meine beiden wundervollen Töchter XXXX und XXXX geschenkt. Ich liebe euch von ganzem Herzen, ihr seid mein ganzer Stolz. Ich bin dankbar, dass ich die ersten Lebensjahre so viel Zeit mit euch verbringen konnte und freue mich auf die vielen Jahre, die noch vor uns liegen. Zusammen mit XXXX und XXXX sind wir eine große, wunderbare Familie.

Auch an fachlicher Unterstützung gab es bei mir nie ein Mangel. Ich danke XXXXXX, dass sie mich als Doktorand aufgenommen hat und mich die ganzen Jahre unterstützt und angeleitet hat. Auch dass sie mir die Elternzeit für meine beiden Töchter ermöglicht hat und ich trotzdem mit dieser Arbeit weitermachen konnte, ist nicht selbstverständlich. Dafür auch ein Dankeschön.

Mein Dank geht auch an XXXXXX für die Bereitschaft, das zweite Gutachten zu erstellen. Für seinen fachlichen Input bei allen Publikationen und dem Gutachten bin ich sehr dankbar.

Auch an meine Freunde und Kollegen, die mich in all der Zeit begleitet haben, geht ein Dank. Mein Freund XXXXXX aus Studentagen, mit dem ich nun zusammen in der Apotheke arbeiten kann, worüber ich sehr froh bin. Und auch die Kollegen von den Mischern und der Medizinprodukteabteilung sind mir sehr ans Herz gewachsen. Wir haben viel gelacht, manchmal auch geflucht, aber es ging uns immer gut.