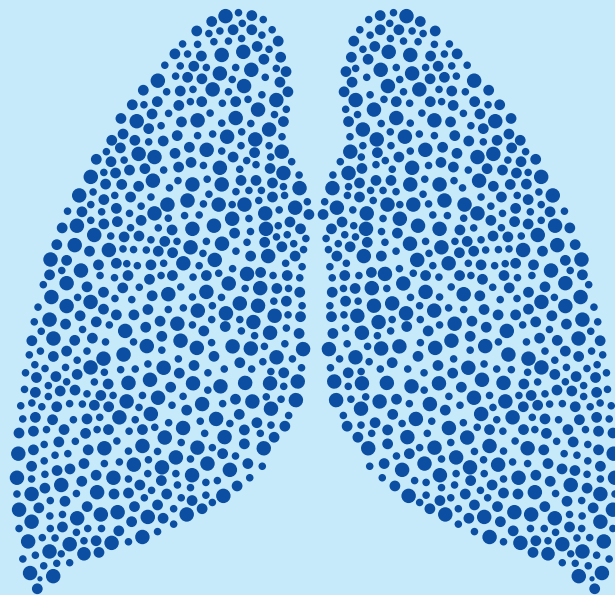


# DIN EN 13544-1:2007+A1:2009

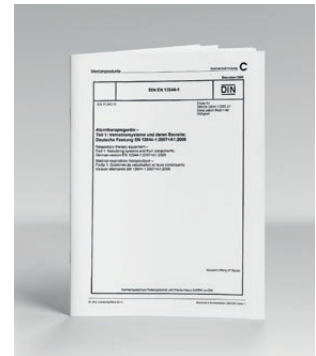
Wissenschaftliche Einordnung des  
DIN-Norm Testverfahrens für Inhalationsgeräte



# DIN EN 13544-1:2007+A1:2009

## Wissenschaftliche Einordnung des DIN-Norm Testverfahrens für Inhalationsgeräte

Stand: 2018

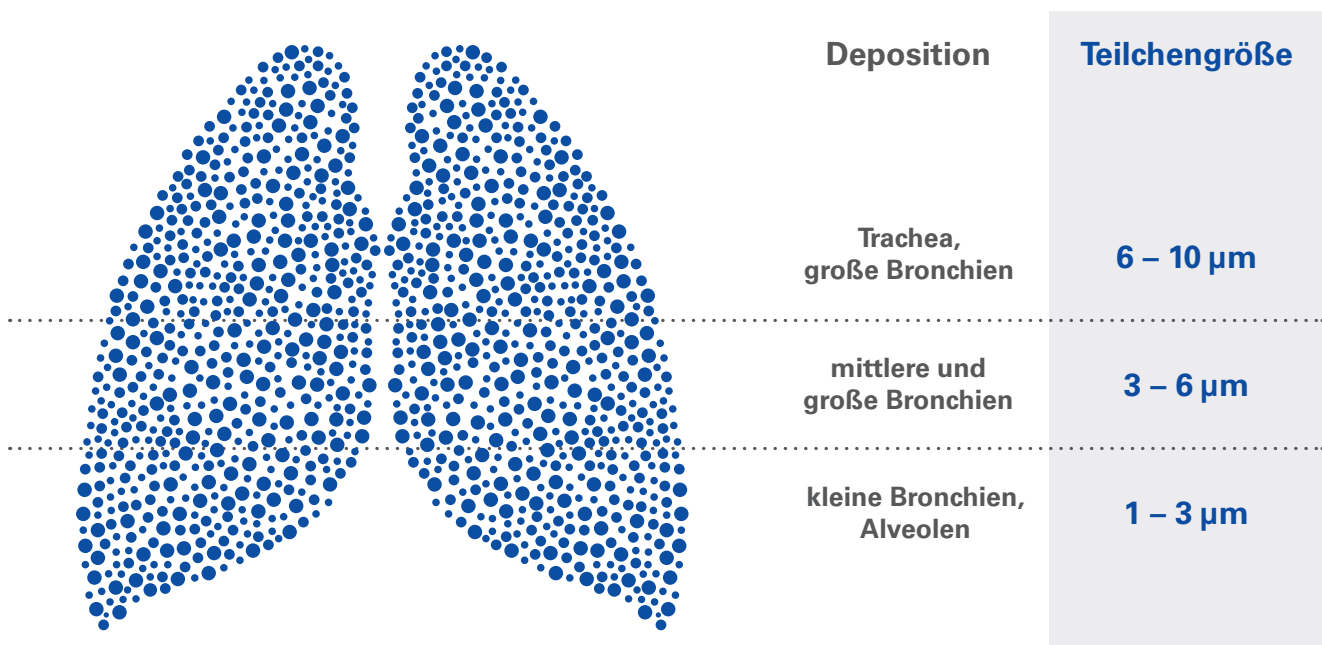


In dieser Ausgabe stellen wir Ihnen die aktuelle europäische Norm zur Ermittlung von Aerosolparametern für Inhalationsgeräte, **DIN EN 13544-1:2007+A1:2009**, genauer vor.

### Warum sind Inhalatorenvergleiche so wichtig?

Der Markt für Inhalationsgeräte wächst ständig und ein objektiver Vergleich der Therapieeffizienz ist kaum noch möglich.

Dies ist gerade bei Parametern die den Therapieerfolg maßgeblich beeinflussen, wie dem **MMAD** (Partikelspektrum / Teilchengröße) oder dem **RF** (Anteil der Aerosolpartikel im lungengängigen Bereich) wichtig. Denn diese Werte entscheiden über die Deposition des Medikaments in der Lunge – also über die Auswahl des passenden Gerätes für einen Patienten.



"Es wird angenommen, dass Aerosolpartikel bei einem Durchmesser von 0,5 µm bis 3 µm zu einer Ablagerung in den Alveolen führen." *Quelle: DIN EN 13544-1:2007+A1:2009*

## Wissenschaftliche Datenermittlung

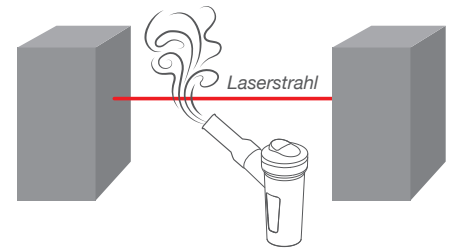
### Messung der Partikelgröße – Unterschied MMAD und MMD

Es gibt verschiedene Methoden um die durchschnittliche Partikelgröße eines Verneblers zu bestimmen. Die zwei bekanntesten sind die **Laserbeugung** und der **Kaskadenimpaktor**.

#### MMD (Mass Median Diameter)

Bei der **Laserbeugung (MMD)** werden Partikelgrößenverteilungen durch die Messung der Winkelabhängigkeit der Intensität von gestreutem Licht eines Laserstrahls, der eine dispergierte Partikelprobe durchdringt, ermittelt. Große Partikel streuen Licht mit kleinen Winkeln relativ zum Laserstrahl, während kleine Partikel zu großen Streuwinkeln führen. Die Daten der winkelabhängigen Streulichtintensität werden analysiert und sind die Basis zur Berechnung der Größe der Partikel, die für das Beugungsmuster verantwortlich sind. Die Partikelgröße wird als Durchmesser der volumengleichen Kugel angegeben.<sup>1</sup>

#### Laserbeugung

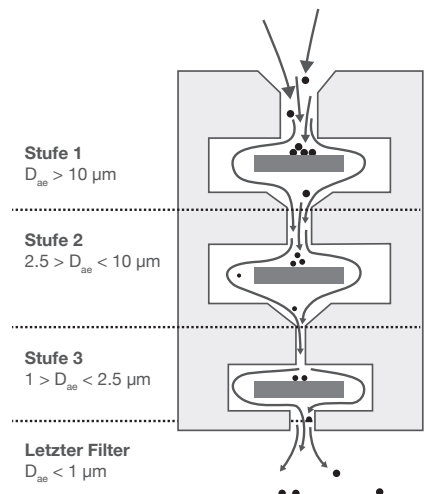


Exemplarisches Beispiel einer Laserbeugung

#### MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter)

**Kaskadenimpaktormessungen (MMAD)** arbeiten nach dem Prinzip der Trägheitsimpaktion, also der Trennung aufgrund von Trägheitsunterschieden der zu prüfenden Partikel bedingt durch deren Größe/Masse und Geschwindigkeit. Ein Kaskadenimpaktor besteht aus mehreren hintereinanderfolgenden Stufen, die jeweils aus einer Platte mit spezifischen Düsen und einer Sammelfläche bestehen. Die Probenluft wird in den Impaktor gezogen und fließt sequentiell durch die Stufen – dabei nimmt die Düsengröße bei jeder Stufe ab, die Strömungsgeschwindigkeit also zu. Wenn Partikel durch die Düsen hindurchgehen, bleiben sie bei nicht ausreichender Trägheit weiterhin im Luftstrom und werden in einem rechten Winkel am Austritt der Düse um die Prallplatte auf die nächste Stufe gelenkt. Bei ausreichender Trägheit brechen sie durch die Strömungslinien hindurch und bleiben auf der Sammelfläche hängen. Jede Stufe des Impaktors hat einen sogenannten Cut-off-Durchmesser, der die Größe der Partikel definiert. Dadurch kann über eine Analyse der Menge auf jeder Sammelfläche der Anteil der Teilchen in der jeweiligen Partikelgröße bestimmt werden.

#### Innenansicht Kaskadenimpaktor



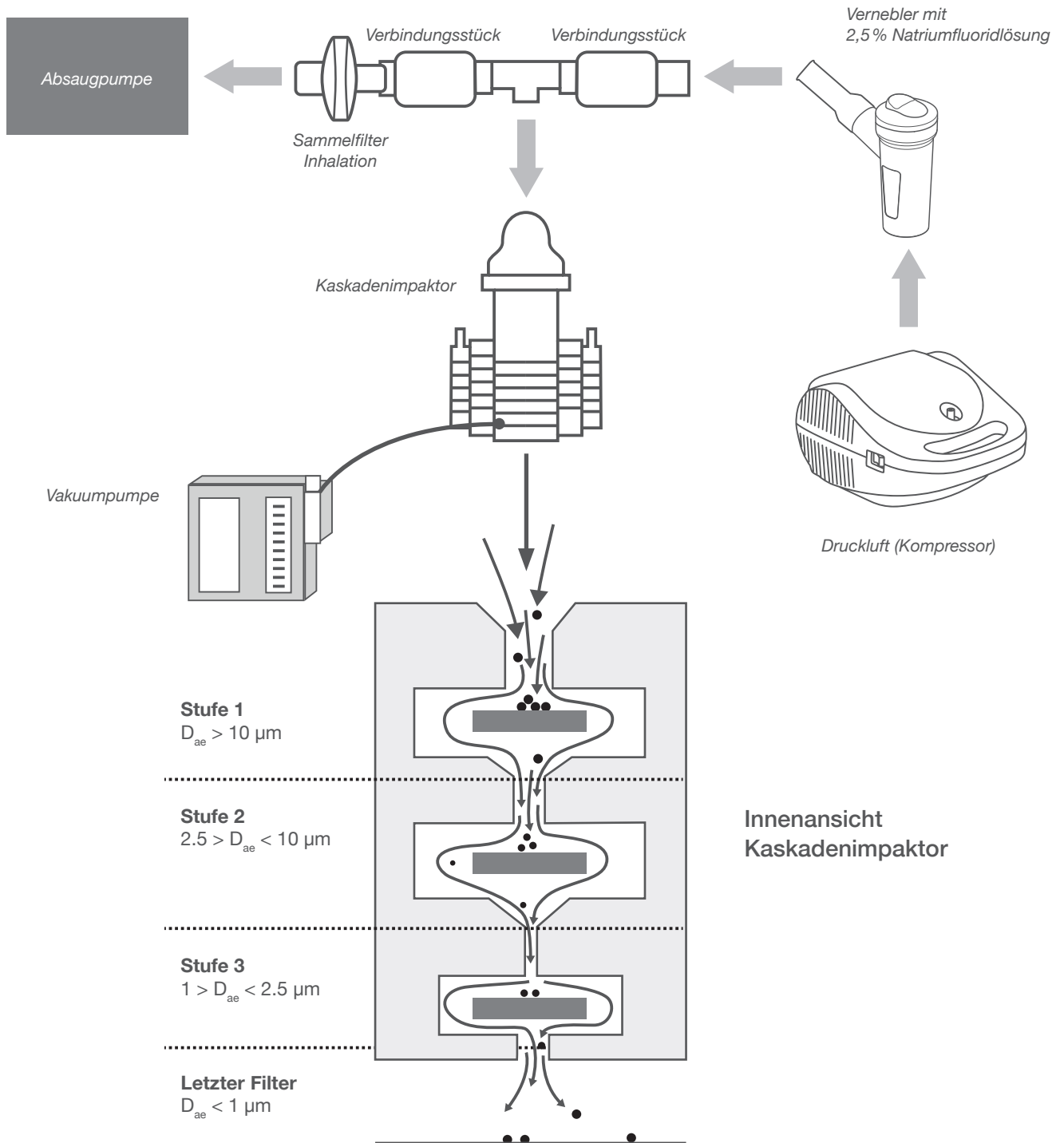
Exemplarisches Beispiel eines Kaskadenimpaktors: Die Anzahl der Stufen variieren, je nach Modell.

In der aktuellen **Norm DIN EN 13544-1:2009-12 Anhang CC.3.2** wird ein Mehrstufen-Kaskaden-Aufprallsammler zur Bewertung der Partikelgrößenverteilung empfohlen.

[1] Beschreibung des Herstellers Malvern: <https://www.malvern.com/de/products/technology/laser-diffraction>. Abgerufen Januar 2018

# Prüfverfahren zur Bestimmung der Partikelgröße

Ermittlung von MMAD und RF



Aufbau gemäß DIN EN 13544-1:2009-12 Anhang CC.3

← = Luftstrom

## Prüfverfahren zur Bestimmung der Partikelgröße

### Ermittlung von MMAD und RF

#### Was wird getestet

Welche Größe haben die produzierten Tröpfchen? Wie viel % lungengängiger Teilchen befinden sich im abgegebenen Aerosolnebel?

#### Ermittelte Werte aus diesem Test

**MMAD** (*Mass Median Aerodynamic Diameter*) = Durchschnittliche Größe der Aerosolteilchen im Aerosolnebel in  $\mu\text{m}$ .

**RF** (*Respirable Fraction*) = Wie viel Prozent des Wirkstoffs mit einer Größe  $< 5 \mu\text{m}$  wird von dem Inhalationsgerät am Mundstück abgegeben. Ein größerer RF deutet auf eine bessere/höhere Lungendeposition in den mittleren und kleinen Atemwegen hin.

*MMAD und RF sind die wichtigsten Faktoren bei der Auswahl eines Inhalationsgerätes, denn sie entscheiden über die Deposition des Medikaments in der Lunge.*

#### Prüfverfahren

Der Vernebler wird durch einen Kompressor betrieben und über einen Adapter mit dem Kaskadenaufprallsammler und einer Absaugpumpe verbunden. Einen Kaskadenimpaktor kann man sich vorstellen, wie eine Reihe untereinander liegender Düsenplatten (ähnlich einem Sieb) mit jeweils einer Prallplatte darunter. Die oberste Schicht hat grobe Düsen, die in den Stufen darunter immer feiner werden. Die Partikel werden mit dem Luftstrom durch die Düsen geleitet und dann durch die Prallplatte im rechten Winkel umgeleitet. Ein Partikel bleibt bei ausreichender Trägheit auf der Stufe hängen oder geht mit dem zunehmend schneller werdendem Luftstrom auf die nächste Ebene. Jede Stufe des Impaktors ist mit einem Cut-off-Durchmesser versehen, der die Größe der Partikel definiert (siehe Abbildung). Nach dem Test wird die Aerosolmenge in den einzelnen Stufen des Kaskadenimpaktors ausgewertet und in Relation zur gesamten vernebelten Aerosolmenge gesetzt.

*Der Kaskadenimpaktor bestimmt die Größe und Verteilung der Aerosolpartikel.*

#### Ergebnisse

So erhält man z.B. das Ergebnis, dass 50 % der Teilchen eine Größe  $\leq 2,5 \mu\text{m}$  haben (MMAD) und 74 % der erzeugten Teilchen  $< 5 \mu\text{m}$  sind und somit hauptsächlich an die unteren Bereiche der Lunge abgegeben werden (RF).

*Die aktuelle DIN EN Norm empfiehlt die Kaskadenimpaktormessung zum Vergleich von Inhalationsgeräten - also den **MMAD!***



#### ACHTUNG

*Es gibt unterschiedliche Verfahren zur Messung der Partikelgröße. Achten Sie bei Vergleichen bitte darauf, dass beide Geräte mit dem gleichen Verfahren und der gleichen Lösung getestet wurden. Die DIN-Norm empfiehlt eine Natriumfluorid Lösung (NaF)*

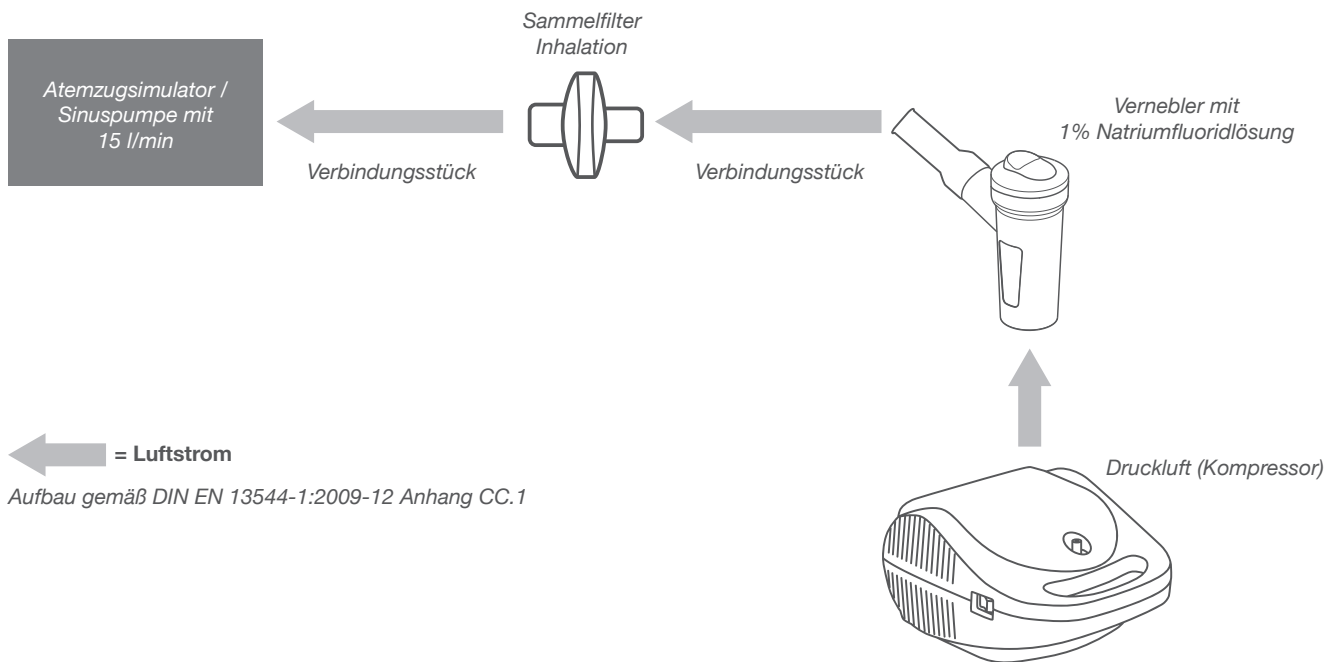
**MMAD = z.B. Marple Kaskadenimpaktor = Größenbestimmung über Strömung / Massenträgheit = DIN Norm**

**MMD = z.B. Malvern Mastersizer = Größenbestimmung der Partikel über Laserbeugung  $\neq$  DIN Norm**

**MMAD = DIN Norm**  
**MMD  $\neq$  DIN Norm**

## Prüfverfahren für die Rate der Aerosolabgabe

Aerosolmenge, die das Verneblersystem je Zeiteinheit abgibt



### Was wird getestet

Welche Menge Aerosol wird von dem Vernebler während der Einatemphase abgegeben?

### Ermittelte Werte aus diesem Test

**AO (Aerosol Output, Aerosolabgabe):** Gesamte gemessene Menge an Aerosol auf dem Inhalationsfilter (in  $\mu\text{g}$ , mg oder  $\mu\text{l}$ )

**AOR (Aerosol Output Rate, Rate der Aerosolabgabe):** gemessene Menge an Aerosol auf dem Inhalationsfilter pro Zeiteinheit in  $\mu\text{g}/\text{min}$  oder in  $\text{mg}/\text{min}$

### Prüfverfahren

Ein Vernebler wird an einen Atemzugsimulator angeschlossen, der die Ein- und Ausatmung mit einem Durchschnittswert von 15 l/min simuliert\*. Der Vernebler wird mittels eines Kompressors betrieben. Am Ausgang des Verneblers (Mundstück oder Maske) wird ein spezieller Filter angebracht, auf dem sich während der Einatemphase das abgegebene Aerosol sammelt. Nach Vernebelung der gesamten Testlösung, wird der Filter gewogen (gravimetrisch bestimmt). Dadurch kann angegeben werden, wie viel  $\mu\text{g}$ ,  $\mu\text{l}$ , oder mg ein Vernebler von der eingefüllten Inhalationslösung tatsächlich an den Patienten abgibt (AO, Aerosolabgabe). Die Rate der Aerosolabgabe wird durch die Messung der Aerosolabgabe für einen Zeitraum von 60 Sekunden bestimmt – man erhält so z.B. eine AOR von 67  $\mu\text{l}/\text{min}$ , der Vernebler gibt also pro Minute 67  $\mu\text{l}$  Wirkstoff an den Patienten ab.

**Aerosolabgabe** bedeutet lediglich wie viel Aerosol am Mundstück/an der Maske an den Patienten abgegeben wird - eine Aussage über die Lungengängigkeit der abgegebenen Partikel kann damit nicht getroffen werden.

\* Durchschnittswert Kind: ca. 12L/min, Durchschnittswert Erwachsener ca. 20L/min

## Abkürzungen und Ihre Bedeutung

Im Rahmen der Inhalatorentests werden verschiedene Daten ermittelt, die eine Aussage über die Effizienz eines Gerätes zulassen. Im Folgenden sind die wichtigsten erklärt.

### MIT AUSSAGEKRAFT über die Deposition in der Lunge

Abkürzung	Begriff	WERT	BEDEUTUNG
<b>MMAD</b>	Mass Median Aero-dynamic Diameter	µm	Durchschnittliche Größe eines Aerosolteilchens im Aerosolnebel in µm. 50% der Tröpfchenmasse hat einen Durchmesser kleiner oder gleich dem MMAD.
<b>RF</b>	Respirable Fraction	% < 5 µm	Anteil der Aerosolpartikel im lungengängigen Bereich (< 5 µm). Beispiel: RF < 5 µm = 75% sagt aus, dass 75% der erzeugten Aerosolpartikel im Luftstrom im Bereich bis 5 µm liegen.
<b>FPF</b>	Fine Particle Fraction	% < 3 µm	Anteil der Aerosolpartikel im lungengängigen Bereich (< 3 µm). Beispiel: RF < 3 µm = 50 % sagt aus, dass 50% der erzeugten Aerosolpartikel im Luftstrom im Bereich bis 3 µm liegen.
<b>RD oder RDD (= AO x RF)</b>	Respirable Dose (delivered)	µg	Absolute Menge an Wirkstoff in lungengängigen Aerosolgrößen bis 5 µm. Dieser Wert wird berechnet.

### OHNE AUSSAGEKRAFT über die Deposition in der Lunge

Abkürzung	Begriff	WERT	BEDEUTUNG
<b>AO</b>	Aerosol Output	µg, mg oder µl	Gravimetrisch bestimmte Menge an Aerosoltröpfchen, die am Mundstück des Verneblers abgegeben wird.
<b>AOR</b>	Aerosol Output Rate	µg/min, mg/min	Gravimetrisch bestimmte Menge an Aerosoltröpfchen, die pro Minute am Mundstück des Verneblers in µg abgegeben wird.

**RF (Respirable Fraction) bzw. FPF (Fine Particle Fraction)** ist ein sehr messgenauer Parameter für den Vergleich der Geräte-Effizienz von verschiedenen Vernebler / Kompressor-Systemen.

**Der RF bzw. der FPF gibt den Anteil der Aerosolpartikel im lungengängigen Bereich in % < 5 µm oder kleiner 3 µm an.**

Ein höherer %-Wert ist ein Indikator für eine größere Medikamentenabgabe an die mittleren und unteren Atemwegen. Achten Sie beim Vergleichen bitte darauf, dass die Geräte nach der DIN EN 13544-1:2007+A1:2009 und mit einem Kaskadenimpaktor sowie mit einer Natriumfluorid Lösung (NaF) getestet wurden.

## FAZIT

Ein Inhalationsgerät mit einem niedrigen **MMAD** und einem hohen **RF/FPF** Wert garantiert eine hohe Wirkstoff-Deposition in den unteren Atemwegen. Wurden die Werte durch ein unabhängiges, validiertes Verfahren nach **DIN EN 13544-1:2007+A1:2009** ermittelt, **kann der Verordner von der Richtigkeit der Daten ausgehen.**

## **MPV**MEDICAL

Parsdorfer Weg 6  
85551 Kirchheim b. München

Tel. +49 (0)89-7299 700-0

Fax +49 (0)89-7299 700-99

[www.mpvmedical.com](http://www.mpvmedical.com)  
[info@mpvmedical.com](mailto:info@mpvmedical.com)