



KSZTAŁTOWANIE WŁAŚCIWOŚCI CHMURY AEROZOŁOWEJ LEKÓW NEBULIZACYJNYCH. CZĘŚĆ I. PODSTAWY TEORETYCZNE

Shaping the properties of the aerosol cloud of nebulizing drugs. Part I. Theoretical background



Andrzej Emeryk¹, Anna Piela², Kamil Janeczek³, Tomasz R. Sosnowski⁴

1. Oddział Chorób Płuc i Reumatologii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, Polska
2. Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
3. Klinika Alergologii i Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
4. Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Warszawskiej, Politechnika Warszawska, Polska

Andrzej Emeryk – 0000-0003-1853-8696
 Anna Piela – 0009-0006-4188-7703
 Kamil Janeczek – 0000-0002-8163-873X
 Tomasz Sosnowski – 0000-0002-6775-3766

Streszczenie

W pracy przedstawiono podstawowe dane dotyczące różnego rodzaju nebulizatorów oraz wskazań do nebulizacji. Przypomniano najczęściej oceniane parametry chmury aerozolowej i omówiono czynniki wpływające na efektywność nebulizacji. Podkreślono związek między charakterystyką chmury aerozolowej inhalowanych leków (budezonid, salbutamol) a miejscem ich depozycji w drogach oddechowych i efektem klinicznym.

Abstract

The paper presents basic data on various types of nebulizers and indications for nebulization. We discuss the most commonly assessed parameters of the aerosol cloud and factors influencing the efficacy of nebulization, emphasizing the relationship between the characteristics of the inhaled aerosol agents (budesonide, salbutamol) and both the site of their deposition in the respiratory tract and their clinical effect.

Słowa kluczowe: budezonid; nebulizacja; nebulizator pneumatyczny; MMAD; depozycja w drogach oddechowych

Keywords: budesonide; nebulization; jet nebulizer; MMAD; lung deposition

DOI 10.53301/lw/191758

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.06.2024

Zaakceptowano do druku: 29.07.2024

Autor do korespondencji:

Andrzej Emeryk
 Oddział Chorób Płuc i Reumatologii, Uniwersytecki
 Szpital Dziecięcy w Lublinie
 e-mail: emerykandrzej@gmail.com

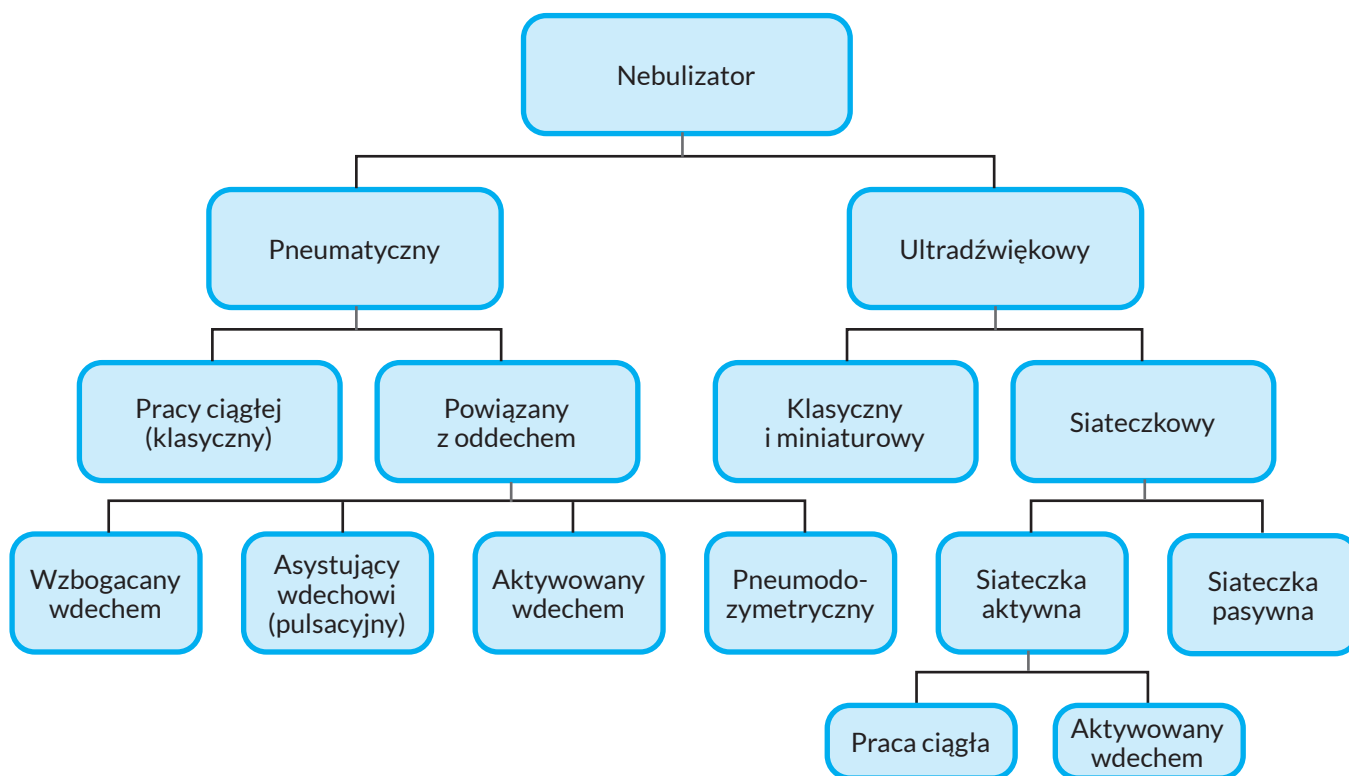
Wstęp

Celem pracy było pokazanie zasadności i możliwości wpływania na właściwości fizyczne chmury aerozolowej wybranych leków nebulizacyjnych w kontekście poprawy ich celowanej depozycji w drogach oddechowych, przekładającej się na efekt kliniczny i bezpieczeństwo. Dokonano przeglądu piśmiennictwa dostępnego w bazie PubMed oraz opracowań firm produkujących nebulizatory, uwzględniając także wyniki badań własnych. Opracowanie podzielono na dwie części: teoretyczną i praktyczną.

Nebulizacja jest rodzajem terapii inhalacyjnej z wykorzystaniem nebulizatora, czyli urządzenia generującego aerozol w wyniku mechanicznego rozproszenia (atomizacji) leku występującego w postaci ciekłej (roztwór lub zawiesina) [1, 2]. Istnieje kilka głównych grup nebulizatorów,

różniących się mechanizmem rozpraszania cieczy, a dwie podstawowe to nebulizatory pneumatyczne (NP) oraz ultradźwiękowe: klasyczne i ultradźwiękowe siateczkowe (NS) (ryc. 1).

Nebulizacja jest zalecana w terapii takich chorób jak zapalenie krtani/tchawicy, astma, obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci, zapalenia oskrzeli (nawracające i przewlekłe), przewlekła obturacyjna choroba płuc, mukowiscydoza, rozstrzenia oskrzeli, zespół nieruchomych rzęsek, zapalenie oskrzelików, zespół zaburzeń oddychania noworodków, przewlekła choroba płuc noworodków, nadciśnienie płucne, zapalenie płuc u chorych z obniżoną odpornością, a także w prewencji odrespiratorowego zapalenia płuc [3, 4]. W Polsce najczęściej stosowanymi lekami w nebulizacji są glikokortykosteroidy (GKS) (budezonid, propionian flutykazonu), krótkodziałające



Rycina 1. Podział nebulizatorów [1, 3]

β_2 -mimetyki (salbutamol, fenoterol), krótkodziałający agonista receptorów muskarynowych (bromek ipratropium), antybiotyki (kolistyna, tobramycyna, aztreonam, amfoterycyna B), roztwory soli, leki mukoaktywne (np. ambroksol), dornaza alfa, iloprost, surfaktant, opioidy. Istnieje także dość duża grupa leków w nebulizacji niedostępna w naszym kraju, jak np. adrenalina, terbutalina, formoterol, lewofloksacyna, pentamidyna, insulina czy niektóre antybiotyki [5].

Główne czynniki decydujące o efektywności klinicznej i bezpieczeństwie terapii inhalacyjnej, w tym nebulizacji, to cechy leku (dawka, formuacja), właściwości inhalatora, cechy pacjenta (wiek, rodzaj patologii) oraz technika inhalacji [6]. W praktyce klinicznej najważniejszym wyznacznikiem przy wyborze leku i nebulizatora powinien być rodzaj patologii i region dróg oddechowych, w którym się toczy proces chorobowy, gdyż tam przede wszystkim powinien docierać i być deponowany inhalowany lek [7–9].

Charakterystyka chmury aerozolowej i metody jej oceny

Chmurę aerozolową opuszczającą dowolny inhalator (także nebulizator) opisuje się za pomocą kilku parametrów, dających istotną informację o charakterystyce (jakości) aerozolu leczniczego. Najczęściej stosowane parametry to [2, 3, 9]:

- **MMAD** (ang. *mass median aerodynamic diameter*) – średnica aerodynamiczna cząstki (μm), a w nebulizacji kropli, gdyż rozpylamy ciecz, odpowiadająca medianie rozkładu masowego. Jest to parametr informujący o średniej wielkości cząstek/kropli w danym aerozolu, a ściślej – w tej jego części, która podlega wdychaniu przez pacjenta. Im mniejsza MMAD, tym drobniejsze cząstki/krople, a tym samym więk-

sza szansa na zdeponowanie leku w dolnych drogach oddechowych,

- **FPF** (ang. *fine particle fraction*) – frakcja (tj. udział procentowy) cząstek/kropli drobnych, tj. o średnicy aerodynamicznej $<5 \mu\text{m}$. Im wyższa wartość FPF, tym więcej leku dociera do dolnych dróg oddechowych i tym większa dawka cząstek drobnych (ang. *fine particle dose*, FPD),
- **GSD** (ang. *geometric standard deviation*) – geometryczne odchylenie standardowe (wartość bezwymiarowa), będące miarą rozkładu wielkości cząstek/kropli w danym aerozolu o rozkładzie logarytmiczno-normalnym (typowym dla aerozoli uzyskiwanych z nebulizatorów). Wyróżniamy aerozole monodispersyjne, czyli składające się z cząstek o podobnej wielkości ($\text{GSD} < 1,2$) oraz polidispersyjne, które zawierają cząstki o różnych rozmiarach ($\text{GSD} > 1,2$).

Wymienione wyżej parametry standardowo ocenia się za pomocą impaktora kaskadowego Andersena lub impaktora nowej generacji NGI [10]. W przypadku aerozoli powstających w nebulizatorach wygodne i uzasadnione jest zastosowanie metod optycznych, w tym dyfrakcji laserowej [11]. W metodzie tej wyznacza się m.in. parametr Dv_{50} (μm), inaczej średnicę mediany objętościowej (ang. *volume median diameter*, VMD), tj. medianę rozkładu wyznaczonego względem objętości kropli w całym aerozolu opuszczającym nebulizator [12, 13]. Często wyznaczone są tu także inne wartości centylowe rozkładu wielkości kropli aerozolowych, np. Dv_{10} (gdzie 10% kropli jest mniejszych od Dv_{10}) i Dv_{90} (90% kropli jest mniejszych od Dv_{90}), a także wartość $\text{Span} = \text{Dv}_{50}/(\text{Dv}_{90} - \text{Dv}_{10})$, która jest miarą polidispersyjności kropli w chmurze, jednak bardziej uniwersalną od GSD, gdyż obowiązuje również dla rozkładów niemających charakteru logarytmiczno-normalnego [12]. Warto podkreślić

pewną różnicę między MMAD a Dv50 (VMD). MMAD jest wyznaczana dla aerozolu mającego możliwość wejścia do dróg oddechowych, ponieważ jest określana dla aerozolu osadzonego w impaktorze kaskadowym. Tym samym nie uwzględnia ona największych cząstek aerozolu. Dla porównania, Dv50 bierze pod uwagę całą chmurę opuszczającą nebulizator (tj. krople o pełnym spektrum wielkości) [12]. Zatem jedynie w przypadku gdy wszystkie krople mgły wytwarzanej przez nebulizator są mniejsze niż ok. 10 μm , wartość Dv50 jest równa MMAD [14, 15].

Depozycja aerozoli w drogach oddechowych a efekty kliniczne

Charakterystyka chmury aerozolowej, w tym przede wszystkim wartości FPF, MMAD oraz GSD, są najważniejszymi elementami wpływającymi na miejsce, wielkość i mechanizmy depozycji leku w drogach oddechowych [16] (tab. 1).

Kolejnym elementem jest technika inhalacji chorego [18]. Jeśli aerozol wytwarzany przez nebulizator zbliża się do cech aerozolu monodispersyjnego (GSD < 1,2), zwiększa się przewidywalność obszaru jego depozycji w danym regionie dróg oddechowych, a co za tym idzie terapia staje się bardziej celowana [19, 20]. Z punktu widzenia mechanizmów depozycji cząstek aerozolowych w drogach oddechowych, istnieje zakres wielkości cząstek, które nie zostaną dobrze zdeponowane w żadnej ich części (zostaną wydalone na zewnątrz). Dlatego za niecelowe w inhalacjach leczniczych można uznać cząstki/krople z zakresu średnic 0,3–0,7 μm , jednak udział takich kropeł w nebulizacji jest znikomy [16].

Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują na ścisłą korelację między wielkością cząstek wytwarzanych przez różne inhalatory a wielkością i miejscem depozycji płucnej różnych leków. Cząstki duże (>5 μm) mają tendencję do osadzania się głównie w górnych i dużych drogach oddechowych, ograniczając ilość aerozolu, która może zostać dostarczona do obwodowych partii płuc. Cząstki drobne (2–5 μm) deponują się preferencyjnie w centralnych i małych drogach oddechowych, a cząstki bardzo małe (<2 μm) osadzają się głównie w regionie pęcherzykowym [18, 21–25].

Dobrym przykładem jest ostre zapalenie krtani u dzieci lub dorosłych oraz ostre zapalenie oskrzelików u dzieci. U chorych na zapalenie krtani GKS powinny być zdeponowane głównie w krtani, co będzie wysoce efektywne przy chmurze aerozolowej o średniej wielkości cząstek 8–10 μm i oddychaniu podczas nebulizacji krótkimi, silnymi wdechami, co zwiększa bezwładnościowe osadzanie się aerozolu w tym obszarze [26].

W przypadku ostrego zapalenia oskrzelików, choroby występującej u dzieci <3 r.ż., powinno się zastosować chmurę GKS czy krótkodziałających β_2 -mimetyków o jak najmniejszej wartości MMAD (<2,0 μm), przy możliwie powolnym oddychaniu [27].

Zależność efektu klinicznego od struktury chmury aerozolowej i wielkości przepływu wdechowego najlepiej udokumentowali Usmani i wsp. w przypadku monodispersyjnego salbutamolu [28]. Autorzy ci wykazali, iż u chorych na astmę poprawa nasilonej objętości wdechowej pierwszosekundowej (FEV₁) była większa po inhalacji salbutamolu w postaci cząstek o średnicy 6 μm przy powolnym wdechu vs cząstki 3,0 lub 1,5 μm przy szybkim wdechu.

Różne nebulizatory – różne chmury aerozolowe

Nebulizatory produkują chmury aerozolowe o wysoce zróżnicowanych parametrach. Wynika to z typu i charakterystyki technicznej nebulizatora (NP vs NS) oraz rodzaju i formulacji leku (właściwości fizykochemiczne roztworu/zawiesiny) [29, 30]. Już przed ponad 10 laty Pirożyński i wsp. wykazali, że wielkość MMAD dla roztworu 0,9% NaCl produkowanego przez różne NP dostępne wówczas w kraju wahała się od 1,8 do 4,5 μm [31]. Z kolei Hatley i wsp. dowiedli, że parametry chmury aerozolowej salbutamolu produkowanej z 9 różnych nebulizatorów mogą się różnić od siebie nawet dwukrotnie, szczególnie wśród NP [29] (tab. 2).

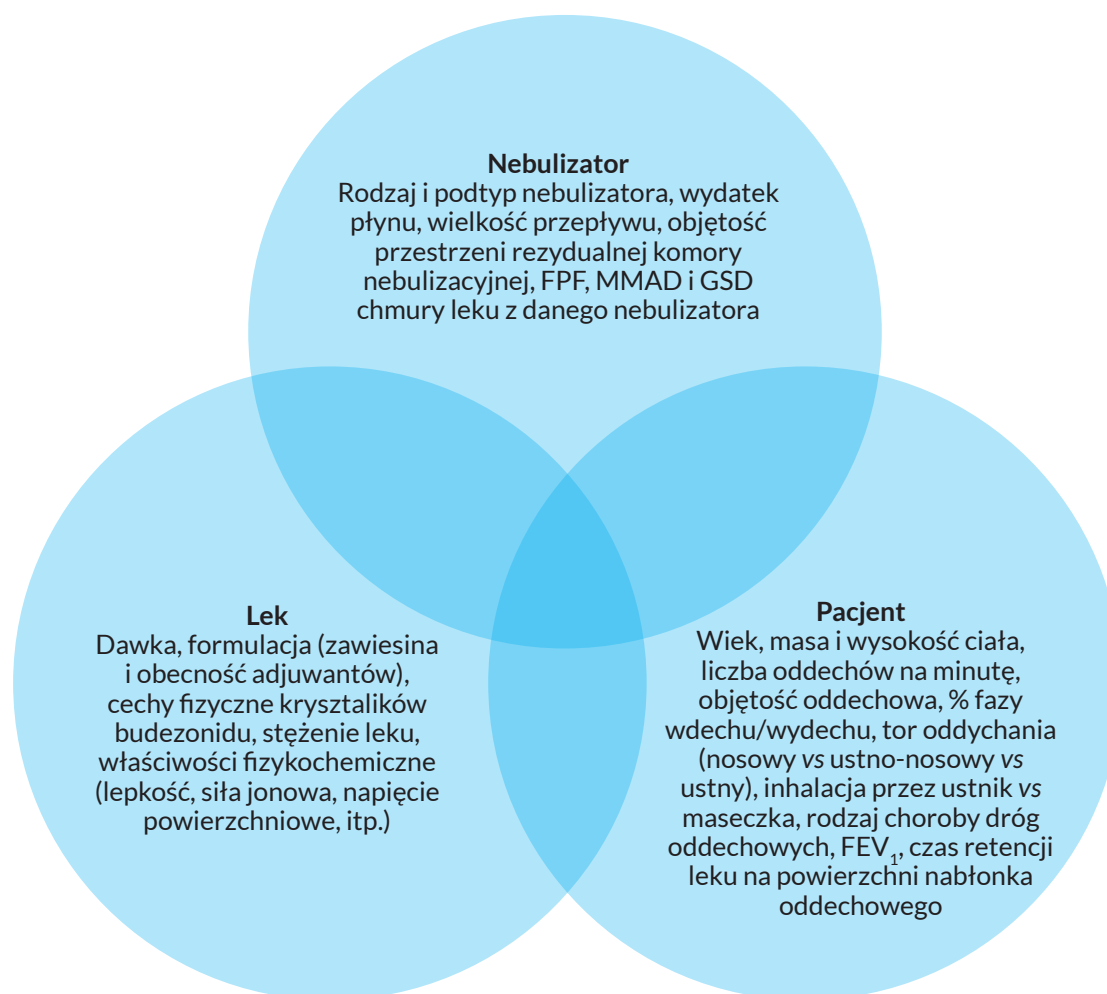
Powyższe zjawisko w odniesieniu do chmury aerozolowej zawiesiny budezonidu wychodzącej z trzech różnych NS wykazali Sosnowski i wsp. [32]. Wielość czynników determinujących efektywność i bezpieczeństwo nebulizacji u dzieci i dorosłych ukazano na przykładzie budezonidu na rycinie 2.

Tabela 1. Wielkość cząstek aerozoli medycznych oraz miejsce ich depozycji w drogach oddechowych [17, 18]

Frakcja	MMAD [μm]	Główne miejsce depozycji
Aerozol leczniczy	<10	krtani, tchawica, oskrzela, oskrzeliki
Cząstki drobne	<5	oskrzela, oskrzeliki, pęcherzyki płucne
Cząstki superdrobne	<1,5	oskrzeliki, pęcherzyki płucne
MMAD – wielkość cząstek aerozoli medycznych		

Tabela 2. Charakterystyka chmury aerozolowej salbutamolu wytwarzanej przez różne NP i NS [29]

Rodzaj nebulizatora	VMD (μm) min.–maks.	FPD (% DN) min.–maks.
Nebulizatory pneumatyczne	3,27–7,35	30,1–73,1
Nebulizatory ultradźwiękowe siateczkowe	4,44–5,04	50,3–59,9
FPD – dawka cząstek drobnych; DN – dawka nominalna; VMD – średnica odpowiadająca medianie objętościowego rozkładu wielkości kropeł		



Rycina 2. Czynniki wpływające na efektywność kliniczną i bezpieczeństwo budesonidu w nebulizacji [30, 33–37]. FPF – frakcja cząstek/kropel drobnych; MMAD – wielkość cząstek aerozoli medycznych; GSD – geometryczne odchylenie standardowe

Podsumowanie

Nebulizacja jest powszechnie stosowaną metodą aerozoloterapii ostrych i przewlekłych chorób dróg oddechowych u dzieci i dorosłych. W pracy pokazano celowość i podstawy teoretyczne możliwości wpływania na właściwości fizyczne chmury aerozolowej wybranych leków nebulizacyjnych w kontekście poprawy ich celowanej depozycji w drogach oddechowych. Efekt kliniczny i bezpieczeństwo leku nebulizacyjnego jest wypadkową rodzaju zastosowanego nebulizatora, właściwości i dawki użytego leku oraz sposobu wdychania aerozolu przez pacjenta. Uzyskanie optymalnego efektu klinicznego aerozoloterapii prowadzonej w użyciu nebulizatorów jest możliwe tylko poprzez właściwe uwzględnienie wszystkich wyżej wymienionych uwarunkowań.

Podziękowania

Autorzy publikacji dziękują Bolesławowi Samodulskiemu oraz Mateo Zanelli za pomoc przy przygotowaniu pracy.

Piśmiennictwo

1. Ari A. Jet, ultrasonic, and mesh nebulizers: an evaluation of nebulizers for better clinical outcomes. *Eurasian J Pulm*, 2014; 16: 1–7. doi: 10.5152/ejp.2014.00087

2. Emeryk A, Pirożyński M, Sosnowski T, Florkiewicz E. *Leksykon nebulizacyjny*. Wydanie I. Teva Polska 2017; 6–22
3. Emeryk A, Pirożyński M, Mazurek H. *Polski przewodnik inhalacyjny*. Wydanie II. Gdańsk: Via Medica, 2021; 1–36
4. Boe J, Dennis HJ, Driscoll BR, et al.; European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*, 2001; 18: 228–242. doi: 10.1183/09031936.01.00220001
5. Anderson S, Atkins P, Bäckman P, et al. Inhaled medicines: past, present, and future. *Pharmacol Rev*, 2022; 74: 48–118. doi: 10.1124/pharmrev.120.000108
6. Borghardt JM, Kloft C, Sharma A. Inhaled therapy in respiratory disease: the complex interplay of pulmonary kinetic processes. *Can Respir J*, 2018; 2732017. doi: 10.1155/2018/2732017
7. Laube BL, Janssens HM, de Jongh HC, et al.; European Respiratory Society; International Society for Aerosols in Medicine. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*, 2011; 37: 1308–1331. doi: 10.1183/09031936.00166410
8. Schuepp KG, Jauernig J, Janssens HM, et al. In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants. *J Aerosol Med*, 2005; 18: 225–235. doi: 10.1089/jam.2005.18.225
9. Cheng YS. Mechanisms of pharmaceutical aerosol deposition in the respiratory tract. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014; 15: 630–640. doi: 10.1208/s12249-014-0092-0

10. Sosnowski TR. Metody pomiaru właściwości aerozolu leczniczego oraz badań jakościowych produktów inhalacyjnych. In: Sosnowski TR, ed. *Aerozole wziewne i inhalatory*. Wyd. 2. WiChiP PW, Warszawa 2012; 125–152
11. Kwong WTJ, Ho SL, Coates AL. Comparison of nebulized particle size distribution with Malvern diffraction analyzer versus Andersen cascade impactor and marple personal cascade impactor. *J Aerosol Med*, 2000; 13: 303–314. doi: 10.1089/jam.2000.13.303
12. Sosnowski TR. Critical assessment of the quantitative criteria used in the comparison of nebulizers. *EC Pulmonol Respir Med*, 2019; 8.9: 656–662
13. Virden A. Spraytec Laser Diffraction System: robust, reproducible droplet size data. *ONdrug Delivery*, 2023; 154: 48–50
14. Mitchell JP, Nagel MW, Doyle CC, et al. Relative precision of inhaler aerodynamic particle size distribution (APSD) metrics by full resolution and abbreviated Andresen cascade impactors (ACIs): part 1. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010; 11: 843–851. doi: 10.1208/s12249-010-9452-6
15. Roberts DL, Mitchell JP. Measurement of aerodynamic particle size distribution of orally inhaled products by cascade impactor: how to let the product specification drive the quality requirements of the cascade impactor. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019; 20: 57. doi: 10.1208/s12249-018-1276-9
16. Darquenne C. Aerosol deposition in health and disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2012; 25: 140–147. doi: 10.1089/jamp.2011.0916
17. Newman SP. Drug delivery to the lungs: challenges and opportunities. *Ther Deliv*, 2017; 8: 647–661. doi: 10.4155/tde-2017-0037
18. Darquenne C. Deposition mechanisms. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2020; 33: 181–185. doi: 10.1089/jamp.2020.29029.cd
19. Meyer T, Müllinger B, Sommerer K, et al. Pulmonary deposition of monodisperse aerosols in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Lung Res*, 2003; 29: 475–484. doi: 10.1080/019021403003775
20. Brand P, Meyer T, Häussermann S, et al. Optimum peripheral drug deposition in patients with cystic fibrosis. *J Aerosol Med*, 2005; 18: 45–54. doi: 10.1089/jam.2005.18.45
21. Cripps A, Riebe M, Schulze M, Woodhouse R. Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers. *Respir Med*, 2000; 94(Suppl B): S3–S9
22. Newman SP. How well do in vitro particle size measurements predict drug delivery in vivo. *J Aerosol Med*, 1998; 11(Suppl 1): S97–S104
23. Cabrera M, Le Pennec D, Le Guellec S, et al. Influence of mesh nebulizer characteristics on aerosol delivery in non-human primates. *Eur J Pharm Sci*, 2023; 191: 106606. doi: 10.1016/j.ejps.2023.106606
24. Carvalho TC, Peters JI, Williams RO 3rd. Influence of particle size on regional lung deposition – what evidence is there? *J Pharm*, 2011; 406: 1–10. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.040
25. Walenga RL, Longest PW. Current inhalers deliver very small doses to the lower tracheobronchial airways: assessment of healthy and constricted lungs. *J Pharm Sci*, 2016; 105: 147–159. doi: 10.1016/j.xphs.2015.11.027
26. Wang Y, Ma R, Sun S, et al. Modeling of inhaled corticosteroids delivery for topical croup treatment in pediatric upper airways. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023; 85: 104613. doi: 10.1016/j.jddst.2023.104613
27. Amirav I, Newhouse MT. Deposition of small particles in the developing lung. *Paediatr Respir Rev*, 2012; 13: 73–78. doi: 10.1016/j.prrv.2011.05.006
28. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta₂-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172: 1497–1504. doi: 10.1164/rccm.200410-1414OC
29. Hatley RHM, Byrne SM. Variability in delivered dose and respirable delivered dose from nebulizers: are current regulatory testing guidelines sufficient to produce meaningful information? *Med Devices (Auckl)*, 2017; 10: 17–28. doi: 10.2147/MDER.S125104
30. Dobrowolska K, Emeryk A, Janeczek K, et al. Influence of physicochemical properties of budesonide micro-suspensions on their expected lung delivery using a vibrating mesh nebulizer. *Pharmaceutics*, 2023; 15: 752. doi: 10.3390/pharmaceutics15030752
31. Pirożyński M, Bodasiński J, Taff J. Zestawienie wybranych inhalatorów dostępnych w kraju. In: Pirożyński M, ed. *Praktyczne aspekty nebulizacji*. Alfa-Medica Press 2013; 33–36
32. Sosnowski TR, Odziomek M. Steroidy wziewne podawane z nebulizatorów siateczkowych – co powinniśmy wiedzieć? *Terapia*, 2019; nr spec. 3, 1–6.
33. Martin AR, Finlay WH. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015; 12: 889–900. doi: 10.1517/17425247.2015.995087
34. O'Callaghan Ch, White JA, Kantar A. Nebulization of corticosteroids to asthmatic children: large variation in dose inhaled. *Respirology*, 2014; 19: 276–279. doi: 10.1111/resp.12208
35. Pirożyński M, Floriewicz E, Bodasiński J, et al. Calculation of the delivered dose in patients undergoing nebulized asthma therapy. *Respir Drug Deliv Europe*, 2017; 2: 269–272
36. Rubin BK. Nebulizer therapy for children: the device-patient interface. *Respir Care*, 2002; 47: 1314–1319
37. Terzano C, Petroianni 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; 1: 225–237