



KSZTAŁTOWANIE WŁAŚCIWOŚCI CHMURY AEROZOLOWEJ LEKÓW NEBULIZACYJNYCH. CZĘŚĆ II. ASPEKTY PRAKTYCZNE

Shaping the properties of the aerosol cloud
of nebulized drugs. Part II. Practical aspects



Andrzej Emeryk¹, Anna Piela², Tomasz R. Sosnowski³, Kamil Janeczek²

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

Andrzej Emeryk – 0000-0003-1853-8696

Anna Piela – 0009-0006-4188-7703

Tomasz R. Sosnowski – 0000-0002-6775-3766

Kamil Janeczek – 0000-0001-9781-4040

Streszczenie

Możliwości kształtowania chmury aerozolowej leków w praktyce klinicznej obejmują: zastosowanie urządzeń różniących się istotnie charakterystyką wytwarzanej chmury, modyfikację charakterystyki głowicy nebulizacyjnej poprzez zmianę jej wewnętrznych elementów rozpraszających ciecz, przełączenie głowicy na inne warunki wytwarzania aerozolu, dołączenie komory inhalacyjnej, a także zastosowanie różnych formułacji tego samego leku w tym samym nebulizatorze.

Abstract

In clinical practice, the aerosol cloud of nebulized drugs can be shaped in several ways: by using nebulizers that vary significantly in the characteristics of the aerosol cloud they generate; modifying the nebulization chamber by replacing its internal dispersing elements; adjusting the operating conditions of the nebulizer chamber; adding a holding chamber; and by using different formulations of the same drug in the same nebulizer.

Słowa kluczowe: nebulizacja; nebulizator pneumatyczny; nebulizator ultradźwiękowy siateczkowy; chmura aerozolowa; depozycja w drogach oddechowych

Keywords: nebulization; jet nebulizer; ultrasonic mesh nebulizer; aerosol cloud; airways deposition

DOI 10.53301/lw/196696

Praca wpłynęła do Redakcji: 02.09.2024

Zaakceptowano do druku: 02.12.2024

Autor do korespondencji:

Andrzej Emeryk
Oddział Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej,
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie,
ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin
e-mail: emerykandrzej@gmail.com

Jak dostosować parametry chmury aerozolowej wytwarzanej przez nebulizator do potrzeb pacjenta

W I części pracy przedstawiono uzasadnienie kliniczne i podstawy teoretyczne dla kształtowania właściwości chmury aerozolowej leków nebulizacyjnych [1]. Dostosowanie parametrów chmury aerozolowej do aktualnych potrzeb pacjenta ma na celu poprawę skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhalacyjnej. Parametry chmury aerozolowej zależą przede wszystkim od właściwości technicznych urządzenia – *głowicy oraz sprężarki* (w przypadku nebulizatorów pneumatycznych) lub *głowicy* (w nebulizatorach siateczkowych), w znacznie mniejszym stopniu zaś od formułacji stosowanego leku. Znaczenie i skróty najczęściej używanych parametrów chmury aerozolowej oparto na publikacji Pirożyńskiego [2].

W praktyce kształtowanie właściwości chmury aerozolowej uzyskuje się poprzez odpowiedni dobór typu nebulizatora i parametrów jego pracy [3–5].

W przypadku budezonidu istnieje możliwość wyboru preparatu o określonej formułacji, co wpływa na właściwości chmury aerozolowej [6]. Na podstawie badań własnych oraz innych autorów wykazano, że także dołączenie komory inhalacyjnej do nebulizatora siateczkowego zmienia istotnie charakterystykę inhalowanego aerozolu [7–9].

Obecnie dostępne urządzenia do nebulizacji umożliwiają wpływanie na parametry wytwarzanej chmury aerozolowej na kilka sposobów, i to zarówno w przypadku nebulizatorów pneumatycznych, jak siateczkowych (tab. 1).

Tabela 1. Metody kształtowania parametrów chmury aerozolowej leków nebulizacyjnych

	Metoda	Rodzaj nebulizatora	Przykłady i uwagi praktyczne
1	Zastosowanie nebulizatorów różniących się istotnie charakterystyką wytwarzanej chmury aerozolowej danego leku	NP, NS	Rozwiązanie niewygodne, kosztowne, mało perspektywiczne
2a	Zmiana charakterystyki głowicy nebulizacyjnej poprzez wymianę wewnętrznych elementów głowicy rozpraszającej ciecz	NP	System firmy Pari Rozwiązanie nieporęczne, istnieje ryzyko pomyłki
2b	Zmiana charakterystyki głowicy nebulizacyjnej poprzez przełączenie (ustawienie) głowicy nebulizacyjnej na inne warunki wytwarzania aerozolu	NP	Wiele NP, np. firmy Omron, Diagnostic czy Flaem Postępowanie łatwe i wygodne, obecnie najczęściej stosowane
3	Dołączenie komory inhalacyjnej	NS	Np. NS Aerogen Solo + KI Ultra Aerogen lub NS Intec Mesh + KI Intec Spiro Kids Należy stosować wyłącznie przebadane zestawy (NS + KI)
4	Stosowanie różnych formułacji tego samego leku w tym samym nebulizatorze	NS, NP	Dostępne są dane tylko dla niektórych leków, np. budezonidu
NP – nebulizator pneumatyczny; NS – nebulizator siateczkowy; KI – komora inhalacyjna			

Przykłady różnych metod kształtowania parametrów chmury aerozolowej

Poniżej przykłady szczegółowych rozwiązań dostępnych na rynku.

Rozwiązanie 1

Ponad 25 lat temu Finlay i wsp. zestawili dane dotyczące różnych typów nebulizatorów generujących odmienne chmury aerozolowe salbutamolu, co prowadziło do istotnych różnic w depozycji płucnej [10]. Ta szeroko cytowana publikacja wykazała, że w badaniach *in vitro* regionalna depozycja płucna salbutamolu, wyrażona jako procent dawki nominalnej, różniła się znacznie (5–8-krotnie), i to zarówno w grupie nebulizatorów pneumatycznych, jak i klasycznych ultradźwiękowych (tab. 2).

Powyższe obserwacje zostały uzupełnione, po blisko 20 latach, również w odniesieniu do nebulizatorów siateczkowych. Hatley i wsp., analizując kilka modeli tych urządzeń, wykazali blisko 2,5-krotne różnice w wartościach mediany średnicy objętościowej (ang. *volumetric median diameter*, VMD) oraz frakcji cząstek drobnych (ang. *fine particle fraction*, FPF) w chmurach aerozolowych salbutamolu [11]. Podobne wyniki uzyskali Sosnowski i wsp. w odniesieniu do wziewnych glikokortykosteroidów [12]. Różnice te przekładają się wyraźnie na efekt kliniczny, co wykazano na przykładzie salbutamolu stosowanego u chorych na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) [13–15]. Zastosowanie nebulizatorów różniących się charakterystyką wytwarzanej chmury aerozolowej może zatem prowadzić do odmiennej depozycji leku w drogach oddechowych, a w konsekwencji – do istotnych różnic w jego działaniu klinicznym.

Rozwiązanie 2a

Kolejnym sposobem kształtowania chmury aerozolowej leków nebulizacyjnych jest zastosowanie głowic nebulizacyjnych o różnych charakterystykach wytwarzanej chmury aerozolowej danego leku w tym samym nebulizatorze pneumatycznym, z tą samą sprężarką. Efekt ten osiąga się poprzez wymianę plastikowych wkładek wewnątrz głowicy, odpowiedzialnych za generowanie aerozolu. Rozwiązanie to zostało wprowadzone ponad 20 lat temu przez firmę Pari w nebulizatorach pneumatycznych typu Pari LC Sprint [16, 17]. Polega ono na doborze odpowiednich wkładek, które zmieniają wielkość generowanych kropli, co można łatwo ocenić przez porównanie wartości średnicy aerodynamicznej odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD), średnicy odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median diameter*, MMD) oraz FPF chmury aerozolowej. Dostępny na rynku nebulizator Pari LC Sprint ma pięć kolorowych wkładek, umożliwiających wytwarzanie pięciu różnych chmur aerozolowych, przeznaczonych do terapii różnych obszarów dróg oddechowych. Dane przedstawione w tabeli 3, tabeli 4 i tabeli 5 dotyczą badań przeprowadzonych z użyciem roztworu NaCl 0,9% (tab. 3).

Podobną technologię zastosowano również w nebulizatorach pneumatycznych Diagnostic E-Constellation Plus [17]. Urządzenie to umożliwia jednak wytwarzanie jedynie trzech rodzajów chmur aerozolowych (tab. 4).

Rozwiązanie 2b

Rozwiązaniem podobnym do wspomnianego wcześniej jest prosta dla użytkownika, skokowa zmiana charakterystyki

Tabela 2. Depozycja salbutamolu wyrażona w % dawki nominalnej (DN) w różnych obszarach dróg oddechowych z różnych typów nebulizatorów (Finlay WH 1998 [10])

Obszar dróg oddechowych	Zakres oczekiwanej depozycji salbutamolu (% DN)	Maksymalne różnice w depozycji między badanymi nebulizatorami
Obszar zewnątrzplucny	1,8–9,5	5×
Całe płuca	3,1–23,4	7×
Obszar tchawiczno-oskrzelowy	1,6–10,6	6×
Obszar pęcherzykowy	1,6–12,8	8×

Tabela 3. Modulowanie chmury aerozolowej w nebulizatorach pneumatycznych typu Pari LC Sprint

Kolor wkładki	MMAD lub MMD (μm)	FPF (% DE)	Miejsce głównej depozycji i rodzaj nebulizatora
Czerwona	MMAD 2,8	80	Dystalne (obwodowe) drogi oddechowe. Przeznaczona dla niemowląt i małych dzieci z obturacją oskrzeli oraz chorych na POChP. Nebulizatory: Pari Boy Junior, Pari Boy Pro, Pari LC Sprint Baby, Pari LC Sprint Star
Żółta	MMAD 3,1	73	Drobne oskrzela u niemowląt i małych dzieci. Nebulizator Pari LC Sprint Junior
Niebieska	MMAD 3,8	62	Centralny region płuc u starszych dzieci i dorosłych. Nebulizatory: Pari LC Sprint i Pari LC Sprint Tracheo
Przezroczysta	MMD 7,3	65	Optymalna depozycja w górnych drogach oddechowych (krtań, tchawica). Nebulizator Pari LC Sprint Xlent
Pomarańczowa	MMD 3,2	71	W połączeniu z system pulsacyjnym – efektywna depozycja w zatokach obocznych nosa. Nebulizator Pari LC Sprint Sinus
MMAD (<i>mass median aerodynamic diameter</i>) – aerodynamiczna średnica masowa cząstek; MMD (<i>mass median diameter</i>) – średnia średnica geometryczna cząstek; FPF (<i>fine particle fraction</i>) – frakcja cząstek drobnych; DE – dawka emitowana; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc			

Tabela 4. Możliwości kształtowania parametrów chmury aerozolowej w nebulizatorze pneumatycznym Diagnostic E-Constellation Plus

Parametry	Pozycja 1	Pozycja 2	Pozycja 3
MMAD (μm)	8,0	5,4	4,0
FPF (% DE)	36	50	64
Wydajność (ml/min)	0,32	0,16	0,14
MMAD (<i>mass median aerodynamic diameter</i>) – aerodynamiczna średnica masowa cząstek; FPF (<i>fine particle fraction</i>) – frakcja cząstek drobnych; DE – dawka emitowana			

głowicy nebulizacyjnej w nebulizatorze pneumatycznym, dokonywana poprzez obrócenie pokrywy lub naciśnięcie przycisku. Działanie to zmienia warunki wytwarzania aerozolu oraz charakterystykę generowanej chmury. To rozwiązanie zyskuje coraz większą popularność. Dobrym przykładem jest nebulizator OMRON A3, posiadający trzy różne pozycje ustawienia pracy tej samej głowicy nebulizacyjnej, co skutkuje odmienną charakterystyką chmury aerozolowej oraz różną wydajnością nebulizacji (tab. 5).

Podobnie działa nebulizator pneumatyczny typu Flaem RF9 4 NEB, w którym **użytkownik ma do dyspozycji** cztery pozycje ustawienia pokrywy komory nebulizacyjnej. Zmiana pozycji wpływa na działanie głowicy nebulizacyjnej, skutkując wytwarzaniem chmur aerozolowych o różnych wartościach MMAD (tab. 6) [18].

Z kolei w najnowszym nebulizatorze firmy Flaem – Flaem RF7 Dual Speed Plus Koala – głowica jest wyposażona w prosty przełącznik umożliwiający zmianę warunków generowania chmury aerozolowej [19]. Urządzenie to wytwarza aerozol (dane dla salbutamolu) o prawdopodobnie najlepszych parametrach (najmniejsze MMAD i największe FPF) potrzebnych do skutecznej terapii schorzeń dolnych dróg oddechowych (tab. 7).

Warto zauważyć, że zmianie MMAD i FPF, jak pokazują dane w tabeli 5, tabeli 6 i tabeli 7, towarzyszy zmiana wydajności emisji aerozolu (wyrażonej w ml/min) przez nebulizator, co wpływa na czas nebulizacji – jest on krótszy w przypadku aerozolu o większych kroplach, kierowanego do górnych dróg oddechowych.

Tabela 5. Możliwości kształtowania parametrów chmury aerozolowej w nebulizatorze pneumatycznym OMRON A3

Parametry	Pozycja 1	Pozycja 2	Pozycja 3
MMAD (μm)	ok. 10,0	ok. 5,0	ok. 3,0
Wydajność (ml/min)	0,7	0,5	0,3
MMAD (<i>mass median aerodynamic diameter</i>) – aerodynamiczna średnica masowa cząstek			

Tabela 6. Kształtowanie chmury aerozolowej w nebulizatorze pneumatycznym Flaem RF9 4 NEB

Parametry	Pozycja 0	Pozycja 1	Pozycja 2	Pozycja 3
MMAD (μm)	7,7	5,1	3,7	2,5
Wydajność (ml/min)	0,53	0,36	0,29	0,23
MMAD (<i>mass median aerodynamic diameter</i>) – aerodynamiczna średnica masowa cząstek				

Tabela 7. Chmury aerozolowe salbutamolu wytwarzane z nebulizatora Flaem RF7 Dual Speed Plus Koala

Parametry	Salbutamol Pozycja 1	Salbutamol Pozycja 2
Wydajność (ml/min)	0,20	0,42
MMAD (μm)	1,64	3,72
FPF (% DE)	95,8	63,5
FPF (<i>fine particle fraction</i>) – frakcja cząstek drobnych; DE – dawka emitowana		

Wszystkie opisane powyżej rozwiązania prowadzą do skokowej zmiany parametrów chmury aerozolowej. Być może w przyszłości będzie możliwa płynna, liniowa zamiana parametrów chmury aerozolowej, co pozwoli jeszcze lepiej dostosować terapię inhalacyjną do indywidualnych potrzeb pacjenta (medycyna spersonalizowana). Będzie można to osiągnąć między innymi poprzez zmianę natężenia przepływu powietrza generowanego przez sprężarkę [20].

Rozwiązanie 3

Dołączenie komory inhalacyjnej do nebulizatora siateczkowego nie tylko zwiększa dostępność aerozolu dla pacjenta – poprzez gromadzenie w układzie komory inhalacyjnej aerozolu powstającego w fazie wydechu (zwiększona całkowita dostępność aerozolu dla pacjenta) – ale też zmienia parametry wdychanej chmury aerozolowej poprzez zmniejszenie MMAD oraz zwiększenie FPF (efekt „filtrujący” komory inhalacyjnej). Zwiększa to depozycję płucną, zmniejszając jednocześnie ilość leku osadzającego się w jamie ustnej i gardle oraz emisję aerozolu do otoczenia [21–23]. Dostępne są dane jedynie dla kilku układów złożonych z nebulizatora siateczkowego i komory inhalacyjnej przebadanych *in vitro*. W tabeli 8 zestawiono wyniki badań dla zestawu Intec Mesh z komorą inhalacyjną Spiro Kids [8].

Badania przeprowadzone z użyciem NaCl 0,9% wykazały (tab. 8):

- zwiększenie o blisko 73% masy dawki dostępnej do inhalacji w porównaniu z nebulizatorem siateczkowym bez komory inhalacyjnej;
- zmniejszenie wartości Dv_{50} (mediana rozkładu objętościowego) z $6,2\ \mu\text{m}$ (dla samego nebulizatora siateczkowego) do $4,7\ \mu\text{m}$ (dla układu nebulizator siateczkowy + komora inhalacyjna);
- zwiększenia FPF z ok. 35% (dla samego nebulizatora siateczkowego) do ok. 55% (dla układu nebulizator siateczkowy + komora inhalacyjna).

Rozwiązanie 4

Jak wykazano ostatnio na przykładzie budezonidu stosowanego w nebulizacji, leki generyczne mogą się różnić formacją (np. wielością kryształów budezonidu w zawiesinie, rodzajem i stężeniem substancji pomocniczych), co wpływa na właściwości fizykochemiczne nebulizowanej cieczy, a w efekcie na jakość chmury aerozolowej [6]. Stąd też zamiana leku na preparat generyczny o innej formacji może przekładać się na różnice w skuteczności klinicznej. Wcześniej wykazano, że wielkość kropelek aerozolu można również modyfikować

zmieniając właściwości fizykochemiczne cieczy, w tym lepkość (lub szerzej – właściwości reologiczne), napięcie powierzchniowe, a niekiedy także siłę jonową [24, 25].

W przypadku leków wziewnych można to osiągnąć poprzez zastosowanie odpowiednich dodatków do leków, takich jak biosurfaktanty czy modyfikatory lepkości pochodzenia naturalnego [26]. Substancje takie mogą stanowić alternatywę dla syntetycznych adiuwantów stosowanych w lekach wziewnych, np. polisorbatu 80 obecnego w glikokortykosteroidach do nebulizacji.

W przyszłości będą zapewne możliwe inne rozwiązania umożliwiające kształtowanie chmury aerozolowej generowanej przez nebulizatory pneumatyczne, dostosowanej do indywidualnych potrzeb pacjenta. Można oczekiwać wprowadzenia możliwości płynnej (nieskokowej) regulacji szybkości wytwarzania aerozolu (w ramach kilku-kilkunastu trybów pracy) oraz zmiany wielkości MMAD i FPF. Można będzie to osiągnąć między innymi poprzez dostosowanie natężenia przepływu powietrza ze sprężarki – optymalnego dla danego pacjenta i docelowego obszaru depozycji [18].

W przypadku nebulizatora siateczkowego to kształtowanie mogłoby się dokonywać poprzez zmiany średnicy otworów siateczki oraz różnicowanie częstotliwości wibracji siateczki [27]. Na razie są dostępne modele do badań *in vitro*, np. aparat Micronice®.

Innym rozwiązaniem może być wymiennosc głowic nebulizacyjnych w nebulizatorach siateczkowych. Próby takie podejmowała firma Aerogen/Nektar Therapeutics w nebulizatorach typu Aeroneb Lab Control Module. To urządzenie ma dwa moduły (głowice) rozpylające roztwory, wytwarzające chmurę aerozolową o VMD wynoszącej $2,5\text{--}4,0\ \mu\text{m}$ i $4,0\text{--}6,0\ \mu\text{m}$, jednak nie doczekało się ono jeszcze komercjalizacji w postaci nebulizatora osobistego [28].

Podsumowanie

Depozycja leku w pożądanym obszarach dróg oddechowych jest kluczowym elementem decydującym o efektywności i bezpieczeństwie leczenia inhalacyjnego prowadzonego z użyciem każdego rodzaju inhalatora. Na wielkość i mechanizmy depozycji nebulizowanego leku wpływają stan pacjenta i technika inhalacji, ale przede wszystkim charakterystyka chmury aerozolowej, która zależy od zastosowanej metody nebulizacji oraz formacji leku.

W praktyce klinicznej dostępnych jest kilka metod kształtowania chmury aerozolowej, takich jak dobór odpowied-

Tabela 8. Wyniki pomiarów i obliczeń emisji i wzrostu dostępności aerozolu (średnia z trzech pomiarów – odchylenie standardowe) dla nebulizatora siateczkowego Intec Mesh z komorą inhalacyjną typu Spiro Kids

Wielkość	Wartość
Emisja aerozolu z nebulizatora: m_E [mg/min]	$209,4 \pm 31,7$
Ilość zdeponowana w KI, m_{KI} [mg/min]	$66,6 \pm 27,7$
Dostępność aerozolu do inhalacji: m_{INH} [mg/min]	$144,5 \pm 21,0$
Zysk [%] w stosunku do aerozolu dostępnego bez KI, $Z = \left(\frac{m_{INH}}{0,4m_E} - 1 \right) \times 100\%$	+ 72,5%
KI – komora inhalacyjna	

niego nebulizatora (pneumatyczny, siateczkowy), dobór trybu pracy głowicy nebulizacyjnej (nebulizator pneumatyczny), zastosowanie komory inhalacyjnej (nebulizator siateczkowy) oraz dobór odpowiedniej formulacji leku (nebulizator pneumatyczny, siateczkowy).

W przyszłości przewiduje się rozwój nebulizatorów (głównie pneumatycznych) umożliwiających płynną modulację wielkości cząstek aerozolu (np. MMAD, FPF), dostosowaną do wieku chorego, rodzaju patologii układu oddechowego, optymalnego miejsca depozycji, rodzaju leku i stanu czynnościowego dróg oddechowych. Pozwoli to na precyzyjne obliczenie potrzebnej dawki leczniczej zdeponowanej w pożądanym regionie dróg oddechowych. Taka nebulizacja będzie wysoce efektywna klinicznie, bezpieczna i być może tańsza, dzięki mniejszym stratom leku.

Podziękowania

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

Piśmiennictwo

- Emeryk A, Piel A, Sosnowski TR, et al. Kształtowanie właściwości chmury aerozolowej leków nebulizacyjnych. Część I. Podstawy teoretyczne. *Lek Woj*, 2024; 102: 259–263. doi: 10.53301/lw/191758
- Piżożyński M. Podstawy terapii inhalacyjnej – część I. *Alergia*, 2022; 4: 4–16
- Cheng YS. Mechanisms of pharmaceutical aerosol deposition in the respiratory tract. *AAPS PharmSciTech*, 2014; 15: 630–640. doi: 10.1208/s12249-014-0092-0
- Anderson S, Atkins P, Baackman P, et al. Inhaled medicines: past, present, and future. *Pharmacol Rev*, 2022; 74: 48–118. doi: 10.1124/pharmrev.120.000108
- Sosnowski TR. Towards more precise targeting of inhaled aerosols to different areas of the respiratory system. *Pharmaceutics*, 2024; 16: 97. doi: 10.3390/pharmaceutics16010097
- 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
- Dugernier J, Hesse M, Vanbever R et al. SPECT-CT comparison of lung deposition using a system combining a vibrating-mesh nebulizer with a valved holding chamber and a conventional jet nebulizer: A randomized cross-over study. *Pharm Res*, 2017; 34: 290–300
- Sosnowski TR, Janeczek K, Emeryk A, et al. Nebulizator siateczkowy z komorą inhalacyjną – nowinka techniczna czy istotny postęp w nebulizacji? *Terapia* 2022; 2: 64–68
- Alcoforado L, Paiva DN, Ari A, et al. Does valved holding chamber improve aerosol lung deposition with a jet nebulizer? A randomized crossover study. *Pharmaceutics*, 2022; 14: 566. doi: 10.3390/pharmaceutics14030566
- Finlay WH, Stapleton KW, Zuberbuhler P. Variations in predicted regional lung deposition of salbutamol sulphate between 19 nebulizer types. *J Aerosol Med* 1998; 11: 65–80. doi.org/10.1089/jam.1998.11.65
- Hatley RH, 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
- Sosnowski TR, Odziomek M. Steroidy wziewne podawane z nebulizatorów siateczkowych – co powinniśmy wiedzieć? *Terapia* 2019; 4: 83–88
- Walz-Jung H, Krämer I, Kamin W. Aerosolcharakteristika ausgewählter Druckluftvernebler für Erwachsene in Simulationsmodellen und Verneblung von Salbutamol [Drug Output and Aerosol Characteristics of Different Jet Nebulisers for Adults While Simulating the Nebulisation of Salbutamol]. *Pneumologie*, 2018; 72: 820–831. German. doi: 10.1055/a-0749-5520
- Emeryk A, Janeczek K, Markut-Miotła E, et al. Bronchodilator response after two methods of salbutamol nebulization in asthmatic children. *Postepy Dermatol Alergol* 2022; 39: 1027–1034. doi: 10.5114/ada.2022.117038
- Cushen B, Alsaïd A, Greene G, Costello RW. Response to bronchodilators administered via different nebulizers in patients with COPD exacerbation. *Respir Care*, 2023; 68: 1532–1539. doi: 10.4187/respcare.10132
- PARI. Nebulisers – differences and uses [Internet]. Starnberg: PARI GmbH. Available from: <https://www.pari.com/int/inhalation-therapy/background-information-on-inhalation-therapy/nebuliser/> (access: 18.04.2024)
- PARI. PARI LC SPRINT – product family [Internet]. Starnberg: PARI GmbH. Available from: <https://www.pari.com/int/products/pari-lc-sprint-family/> (access: 18.04.2024)
- Flaem. Nebulizator Flaem RF9 [Internet]. Available from: <https://flaem.pl/nebulizator-flaem-rf9> (access: 24.08.2024)
- Flaem. Inhalator dla dzieci Flaem Koala [Internet]. Available from: <http://flaem.pl/inhalator-dla-dzieci-flaem-koala> (access: 16.08.2024)
- Flaem. FLAEM RF7 Dual Speed Plus [Internet]. Available from: <https://flaem.pl/akcesoria-do-nebulizacji/> (access: 14.08.2024)
- Sarhan RM, Elberry AA, Abdelwahab NS, et al. Effect of a nebulizer holding chamber on aerosol delivery. *Respir Care*, 2018; 63: 1125–1131. doi: 10.4187/respcare.06061
- Sagalla RB, Smaldone GC. Capturing the efficiency of vibrating mesh nebulizers: minimizing upper airway deposition. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2014; 27: 341–348. doi: 10.1089/jamp.2014.1152
- Sosnowski TR. Towards more precise targeting of inhaled aerosols to different areas of the respiratory system. *Pharmaceutics*, 2024; 16: 97. doi: 10.3390/pharmaceutics16010097
- McCallion, ONM, Taylor KMG, Thomas M, Taylor AJ. Nebulization of fluids of different physicochemical properties with air-jet and ultrasonic nebulizers. *Pharm Res*, 1995; 12: 1682–1688. doi: 10.1023/a:1016205520044
- Beck-Broichsitter M, Oesterheld N. Electrolyte type and nozzle composition affect the process of vibrating-membrane nebulization. *Eur J Pharma Biopharm*, 2017; 119: 11–16. doi: 10.1016/j.ejpb.2017.05.004
- Dobrowolska KE, Kinowska M, Sosnowski TR. Nebulization of solutions containing guar gum as a viscosity modifier of natural origin. In: Dalby RN, Peart J, Suman J et al., eds. *Respiratory Drug Delivery 2022*. Volume 1. RDD Online, Richmond, VA, USA; 2022; 541–544
- Kuo YM, Chan WH, Lin CW et al. Characterization of vibrating mesh aerosol generators. *Aerosol Air Qual Res*, 2019; 19: 1678–1687. doi: 10.4209/aaqr.2018.11.0436
- Kent Scientific. AeroNeb Lab Nebulizer Unit [Internet]. Available from: <https://www.kentscientific.com/products/aeroneb-lab-nebulizer-unit/> (access: 20.04.2024)