

SIPPS e FIMPAGGIORNA 2013

Attualità in tema di “nebulizzazione”: nuove tecnologie e raccomandazioni terapeutiche

Salvatore Barberi

Clinica Pediatrica - Ospedale San Paolo (Milano)

Direttore: Prof.ssa Enrica Riva

Università degli Studi di Milano

Caserta - 18 aprile 2013



NEBULIZZAZIONE

Metodica che consente di portare una congrua quantità di farmaco in corrispondenza delle vie aeree, dove sono presenti recettori per il farmaco stesso, consentendo quindi di utilizzare un dosaggio più basso di quello richiesto da una terapia orale o parenterale per ottenere gli stessi effetti.



Elevata efficacia terapeutica con dosi sostanzialmente ridotte di farmaco, ed al tempo stesso riduzione degli effetti collaterali associati alle altre vie di somministrazione.

AEROSOL

Sospensione di un solido o di un liquido (fase dispersa) in un gas (fase disperdente), idonea ad essere respirata e che presenta un impatto con le vie aeree.

UN PO' DI STORIA

Mudge inhaler (John Mudge, 1778)

Acqua bollente ed oppio per la cura della
tosse catarrale



Primo nebulizzatore pressurizzato: Sales-Girons Pulverisateur, 1858

POLVERIZZATORE A VAPORE PER INALAZIONI

MODELLO PARIGINO - CON VALVOLA DI SICUREZZA

ISTRUZIONE

per il buon funzionamento dell'apparecchio

Riempita la lampada con l'alcool d'ardere e versato dell'acqua per circa tre quarti nella caldaia, si avvita a quest'ultima il becco polverizzatore immergendo la cannucchia nel bicchierino preventivamente empito di soluzione medicamentosa secondo la prescrizione.

Introdurre la lampada accesa nel foro grande della caldaia avendo l'avvertenza che il lucignolo sporga dal porta lucignolo non meno di due centimetri.- Dopo circa quattro minuti l'apparecchio funziona trasformando la soluzione medicamentosa in pulviscolo acqueo.

E indispensabile, per il buon funzionamento dell'apparecchio, che la fiamma della lampada sia vigorosa, il lucignolo deve sporgere circa due centimetri dal beccuccio, e nella caldaia vi sia acqua sufficiente per la formazione del vapore. Evitare di introdurre nei fori capillari del becco polverizzatore spilli o punte.



Si prega attenersi scrupolosamente alle istruzioni



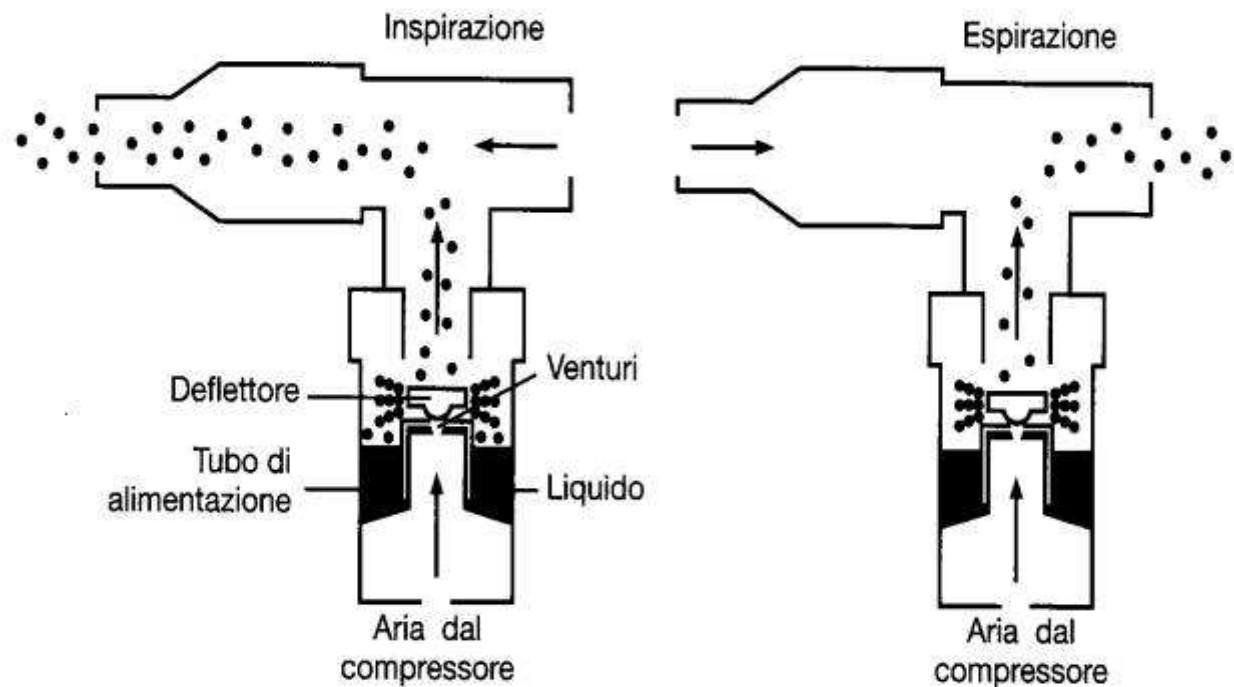
E OGGI?



- Nebulizzatori pneumatici
- Nebulizzatori ad ultrasuoni
- Nebulizzatori a membrana vibrante

NEBULIZZATORE PNEUMATICO (JET)

Il compressore eroga l'aria necessaria perché nell'ampolla, per effetto Venturi, si produca la nebulizzazione del farmaco.



PRINCIPALI FATTORI CHE INFLUENZANO LA PERFORMANCE DI UN NEBULIZZATORE JET

1. Flusso di gas
2. Volume di riempimento e volume morto (dead volume)
3. Densità del gas utilizzato per alimentare il nebulizzatore jet
4. Pattern respiratorio (solo per i nebulizzatori attivati dal respiro)

PRINCIPALI FATTORI CHE INFLUENZANO LA PERFORMANCE DI UN NEBULIZZATORE JET

1. Flusso di gas
2. Volume di riempimento e volume morto (dead volume)
3. Densità del gas utilizzato per alimentare il nebulizzatore jet
4. Pattern respiratorio (solo per i nebulizzatori attivati dal respiro)

FLUSSO DI GAS e VOLUME DI RIEMPIMENTO

Medication Nebulizer Performance*

Effects Of Diluent Volume, Nebulizer Flow, and Nebulizer Brand

*Dean Hess, PhD, RRT; Daniel Fisher, BS, RRT; Purris Williams, BS, RRT;
Sharon Pooler, RRT; and Robert M. Kacmarek, PhD, RRT*

Chest 1996;110:498-505
DOI 10.1378/chest.110.2.498

- Creato un sistema sperimentale.
- Utilizzato albuterolo (0,5 ml) diluito con 2.5, 3.5 e 4.5 ml di soluzione fisiologica per raggiungere rispettivamente un volume di riempimento di 3, 4 e 5 ml.
- Valutata somministrazione a flussi di 6, 8 e 10 l/min.
- Impiegati 17 diversi tipi di nebulizzatori.
- Presi in considerazione quota di farmaco rimanente nel volume morto alla fine della nebulizzazione, tempo di erogazione, dimensione delle particelle, massa respirabile e “inhaled mass” (massa disponibile a livello del boccaglio, quindi per il paziente).

Medication Nebulizer Performance*

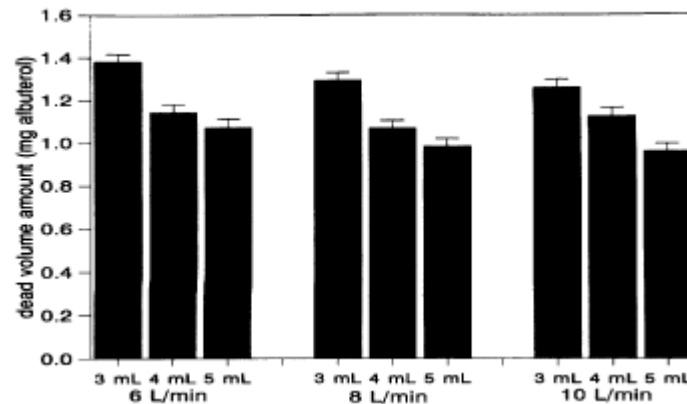
Effects Of Diluent Volume, Nebulizer Flow, and Nebulizer Brand

Dean Hess, PhD, RRT; Daniel Fisher, BS, RRT; Parris Williams, BS, RRT; Sharon Pooler, RRT; and Robert M. Kacmarek, PhD, RRT

Risultati

- Quota di farmaco nel volume morto: riduzione statisticamente significativa (lieve) all'aumento del flusso da 6 a 10 l/min.

Riduzione statisticamente significativa all'aumento del volume di riempimento.



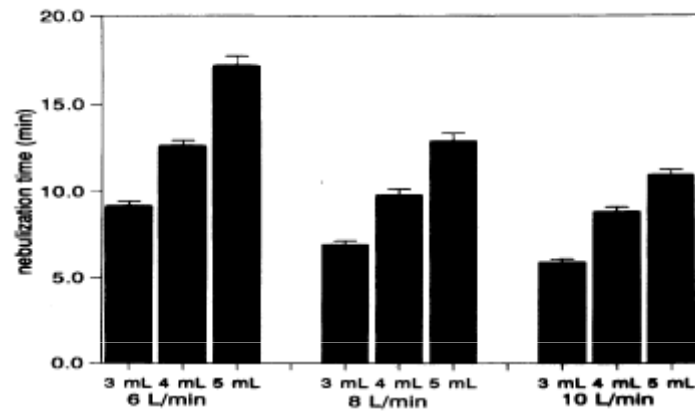
Medication Nebulizer Performance*

Effects Of Diluent Volume, Nebulizer Flow, and Nebulizer Brand

Dean Hess, PhD, RRT; Daniel Fisher, BS, RRT; Parris Williams, BS, RRT; Sharon Pooler, RRT; and Robert M. Kacmarek, PhD, RRT

Risultati

- Tempo di erogazione:

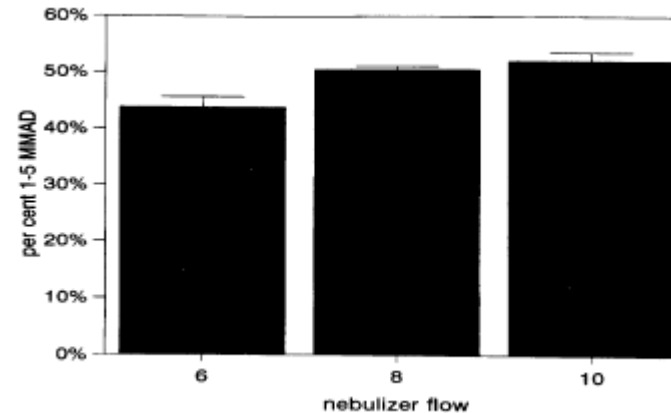
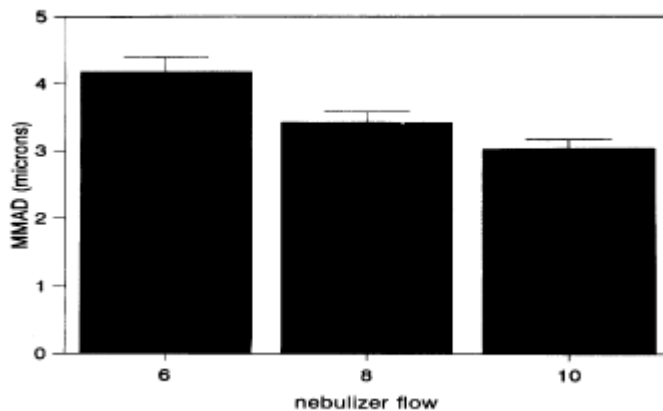


Medication Nebulizer Performance*

Effects Of Diluent Volume, Nebulizer Flow, and Nebulizer Brand

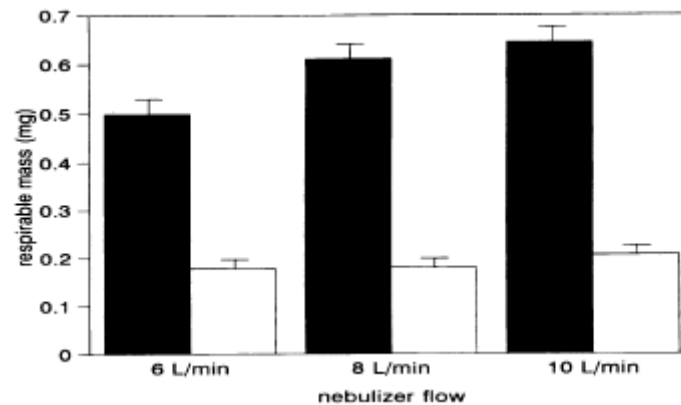
Dean Hess, PhD, RRT; Daniel Fisher, BS, RRT; Purris Williams, BS, RRT; Sharon Pooler, RRT; and Robert M. Kacmarek, PhD, RRT

- Dimensione delle particelle:



Risultati

- Massa respirabile (quota particelle di MMAD compreso tra 1 e 5 μm): trend di aumento all'aumentare del flusso, ma differenze non statisticamente significative.



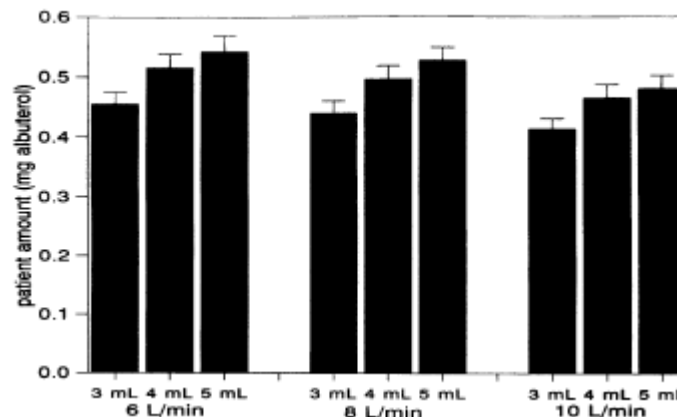
Medication Nebulizer Performance*

Effects Of Diluent Volume, Nebulizer Flow, and Nebulizer Brand

Dean Hess, PhD, RRT; Daniel Fisher, BS, RRT; Parris Williams, BS, RRT; Sharon Pooler, RRT; and Robert M. Kacmarek, PhD, RRT

Risultati

- Inhaled mass:
 - Lieve decremento (statisticamente significativo) all'aumentare del flusso da 6 a 10 l/min (non da 6 a 8 l/min e da 8 a 10 l/min).
 - Aumento statisticamente significativo all'aumentare del volume di riempimento da 3 a 4 ml e da 3 a 5 ml (non da 4 a 5).



Medication Nebulizer Performance*

Effects Of Diluent Volume, Nebulizer Flow, and Nebulizer Brand

Dean Hess, PhD, RRT; Daniel Fisher, BS, RRT; Parris Williams, BS, RRT; Sharon Pooler, RRT; and Robert M. Kacmarek, PhD, RRT

PRINCIPALI FATTORI CHE INFLUENZANO LA PERFORMANCE DI UN NEBULIZZATORE JET

1. Flusso di gas
2. Volume di riempimento e volume morto (dead volume)
- 3. Densità del gas utilizzato per alimentare il nebulizzatore jet**
4. Pattern respiratorio (solo per i nebulizzatori attivati dal respiro)

DENSITA' DEL GAS

The Role of Heliox in Paediatric Respiratory Disease

Marie D. Frazier^{1,*}, Ira M. Cheifetz^{2,*}

¹*Division of Critical Care, Marshall University, Huntington, WV 25701, USA*

²*Paediatric Critical Care Medicine, Paediatric Intensive Care Unit, Duke Children's Hospital, Durham, NC 27710, USA*

Paediatric Respiratory Reviews 11 (2010) 46–53

Review sull'utilizzo di Heliox in
pediatria

HELIOX

- Miscela di elio ed ossigeno.
- Elio: gas non tossico allo stato inerte, insolubile nei tessuti umani, senza attività anti-infiammatoria o broncodilatatrice.
- Peculiari caratteristiche fisiche: densità pari a circa $1/7$ di quella dell'aria e a circa $1/8$ di quella dell'ossigeno.

HELIOX

- Numero di Reynolds: $Re=(\rho uL)/\eta$

ρ =densità

u = velocità

L =dimensione lineare caratteristica (es. raggio di un bronco)

η = viscosità

All'aumentare del numero di Reynolds, il flusso
passa da laminare a turbolento



Al diminuire della densità, diminuisce il numero di
Reynolds, e quindi si previene il formarsi di flussi turbolenti

Conclusioni della review:

- Necessità di ulteriori studi in età pediatrica (solo 4 studi effettuati finora).
- Miglior outcome clinico e maggior deposizione di farmaco nei soggetti trattati con farmaco + heliox , in particolare nei soggetti con broncospasmo acuto severo.
- Non riportati effetti collaterali.



Possibili applicazioni in presidi ospedalieri
e/o di emergenza per trattare i casi più
severi?

PRINCIPALI FATTORI CHE INFLUENZANO LA PERFORMANCE DI UN NEBULIZZATORE JET

1. Flusso di gas
2. Volume di riempimento e volume morto (dead volume)
3. Densità del gas utilizzato per alimentare il nebulizzatore jet
4. **Pattern respiratorio (solo per i nebulizzatori attivati dal respiro)**

PATTERN RESPIRATORIO

Nebulizzatore Jet Attivato dal Respiro

Genera aerosol solo durante l'inspirazione.

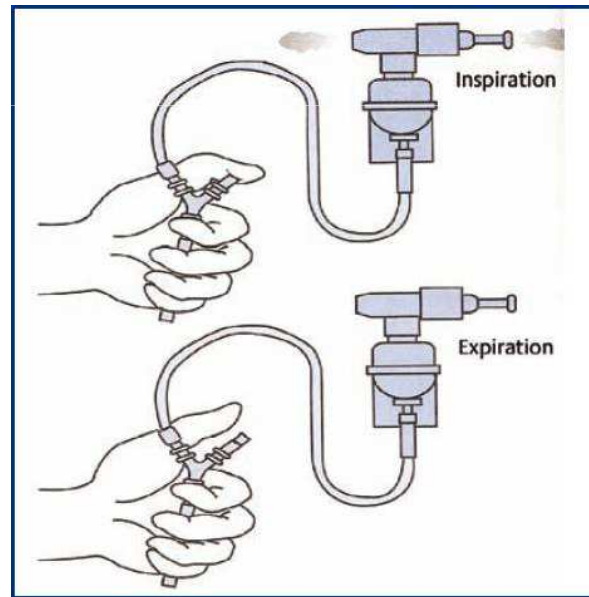
Conseguentemente la perdita di farmaco durante l'espiazione è notevolmente ridotta.

I meccanismi di attivazione tramite respiro possono essere classificati come:

- manuali
- meccanici
- elettronici

- Manuali:

Aumenta significativamente il tempo di somministrazione ed è richiesta da parte del paziente una buona coordinazione mano-respiro.



- Meccanici:

Il nebulizzatore attivato dal respiro meccanico ha una valvola respiro-attivata che innesca la produzione di aerosol solo durante l'inspirazione.

I pazienti creano un flusso inspiratorio per innescare il nebulizzatore. Quindi, la sensibilità di questo meccanismo lo rende utilizzabile solo dai bambini più grandi e dagli adulti.

- Elettronici:

Sono attivati da un circuito elettronico normalmente innescato da un trasduttore di pressione che rileva lo sforzo inspiratorio.

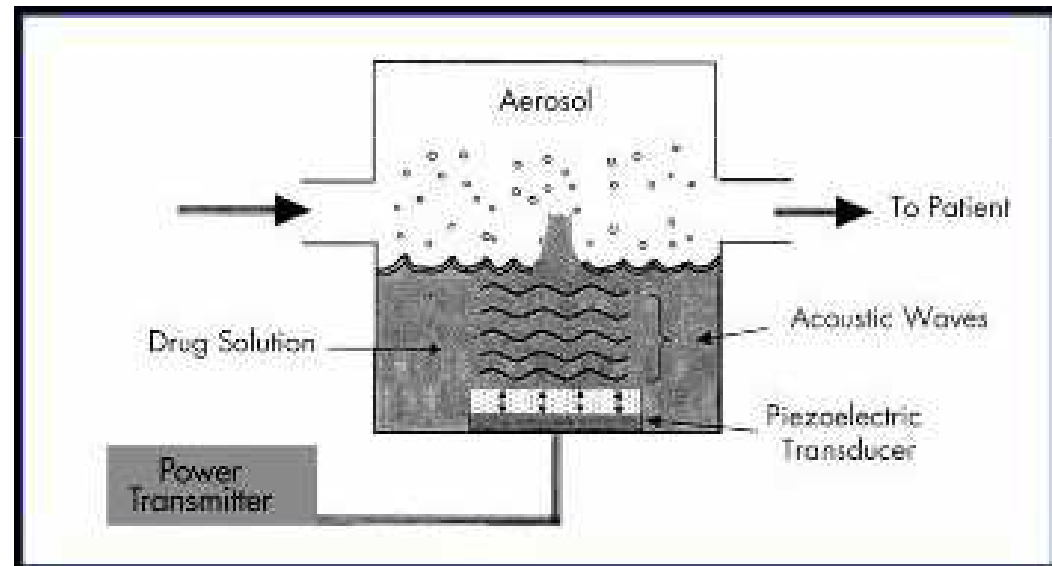
Molto costosi.



NEBULIZZATORE AD ULTRASUONI

NEBULIZZATORE AD ULTRASUONI

Le vibrazioni ultrasoniche prodotte dal trasduttore sono trasmesse attraverso il liquido di conduzione alla vaschetta contenente il farmaco generandone la nebulizzazione.



Ultrasonic Nebulization of Albuterol is No More Effective Than Jet Nebulization for the Treatment of Acute Asthma in Children

Albert K. Nakanishi, Billy M. Lamb, Charles Foster and Bruce K. Rubin

Chest 1997;111;1505-1508
DOI 10.1378/chest.111.6.1505

Studio comparativo pediatrico tra nebulizzatore jet e nebulizzatore ad ultrasuoni.

- **Metodi:**

in un contesto di emergency department randomizzati 113 soggetti di età compresa tra 7 e 16 aa recatisi in PS per asma moderato-severo.

46 trattati con albuterolo tramite nebulizzatore ad ultrasuoni, 67 trattati con albuterolo tramite nebulizzatore jet.

Valutati all'ingresso e 15 e 30 minuti dopo un ciclo di terapia symptoms score e spirometria basale.

Ultrasonic Nebulization of Albuterol is No More Effective Than Jet Nebulization for the Treatment of Acute Asthma in Children

Albert K. Nakanishi, Billy M. Lamb, Charles Foster and Bruce K. Rubin

- **Risultati:**

- Non differenze in termini di symptoms score.

- Maggior miglioramento di FEV1 con nebulizzatore jet (differenza jet vs US statisticamente significativa).

- Non differenze in termini di miglioramento di FEV1 se FEV1/FVC all'ingresso >75%.

Se FEV1/FVC all'ingresso <75%: maggior miglioramento di FEV1 con nebulizzatore jet (differenza jet vs US statisticamente significativa).

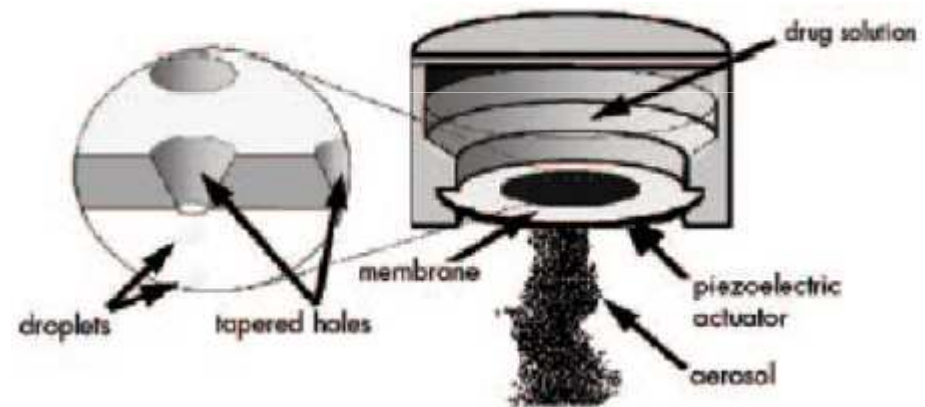
Ultrasonic Nebulization of Albuterol is No More Effective Than Jet Nebulization for the Treatment of Acute Asthma in Children

Albert K. Nakanishi, Billy M. Lamb, Charles Foster and Bruce K. Rubin

NEBULIZZATORE A MEMBRANA VIBRANTE

NEBULIZZATORE A MEMBRANA VIBRANTE

I nebulizzatori mesh usano l'elettricità per far vibrare un cristallo piezoelettrico, il quale fa passare le formulazioni liquide attraverso una membrana forata per generare l'aerosol. Il diametro dei fori determina la grandezza delle particelle generate.



2 tipologie:

- **Membrana vibrante attiva**: hanno una piastra forata con 1.000-4.000 fori a forma d'imbuto, che vibra grazie a un elemento piezo-ceramico che la circonda.
- **Membrana passiva**: questi tipi di nebulizzatori utilizzano un corno a ultrasuoni per spingere il fluido attraverso una membrana forata.

Molto efficienti, ma costosi!



Philips I-neb AAD® (con meccanismo di attivazione elettronico)



PARI eFlow® (a membrana passiva)

DEPOSIZIONE

Tre meccanismi cinetici:

- impatto inerziale
- sedimentazione gravitazionale
- diffusione

Impatto inerziale

Si verifica soprattutto con le particelle più grandi ($> 3 \mu\text{m}$), a flusso elevato e per brusche variazioni di direzione delle vie aeree.

L'impatto inerziale è responsabile della deposizione delle particelle a livello faringeo e nei bronchi di maggior diametro.

Le particelle seguono una direzione retta ed impattano al primo ostacolo anatomico.

Sedimentazione gravitazionale

Si verifica in condizione di bassi flussi inspiratori; durante la pausa respiratoria, le particelle che hanno una densità superiore a quelle dell'aria tendono a depositarsi specie a livello delle piccole vie aeree.

Diffusione

Si verifica in condizioni di flusso nullo in cui le particelle si muovono in tutte le direzioni per effetto di un movimento casuale (moto browniano). Si verifica in particolare con le particelle più piccole.

I principali fattori che condizionano la deposizione dell'aerosol sono:

- dimensione delle particelle
- morfologia delle vie respiratorie

Dimensione delle particelle

I dispositivi utilizzati nella pratica clinica producono un particolato che viene definito eterodisperso



Presenza di un aerosol composto da un mix di particelle di dimensioni diverse tra loro

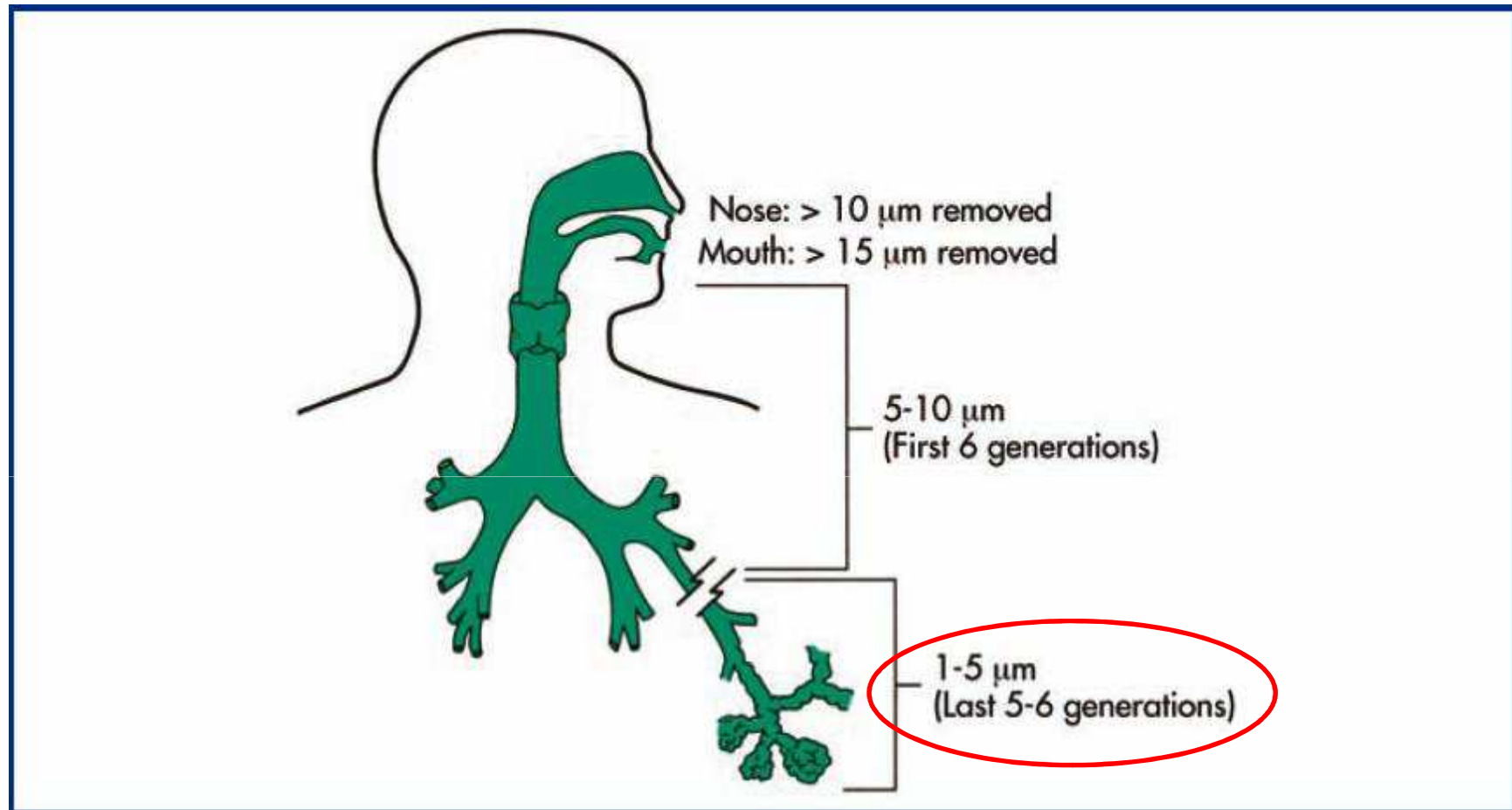
Per tale motivo è stato introdotto il concetto di **Mass Median Aerodynamic Diameter** (MMAD), o diametro aerodinamico mediano di massa.



Diametro che divide la massa totale dell'aerosol in due parti uguali di cui una composta da particelle con diametro inferiore a quello indicato e l'altra con diametro superiore.

Il MMAD rappresenta il più importante fattore discriminante per il **target di deposizione** delle particelle.

Target di deposizione



Le particelle di diametro $< 1 \mu\text{m}$ raggiungono gli alveoli polmonari e successivamente vengono espirate senza depositarsi nei polmoni.

Un problema aperto: lattanti e toddlers

Problemi principali

- Respirazione nasale
- Fattori anatomici e fisiologici
- Uso della maschera al posto del boccaglio
- Pianto

Problemi principali

- **Respirazione nasale**
- Fattori anatomici e fisiologici
- Uso della maschera al posto del boccaglio
- Pianto

Respirazione nasale

- Il naso rappresenta un ottimo filtro aerodinamico.
- E' la regione del sistema respiratorio dotata delle maggiori turbolenze e resistenze.
- Diversi studi hanno evidenziato come la respirazione nasale riduca la deposizione a livello polmonare.

Problemi principali

- Respirazione nasale
- **Fattori anatomici e fisiologici**
- Uso della maschera al posto del boccaglio
- Pianto

Fattori anatomici e fisiologici

- Lingua proporzionalmente di dimensioni maggiori rispetto alla cavità orale.
- Diametro ridotto delle vie aeree.
- Minor numero di alveoli e minor numero di generazioni delle vie aeree.
- Elevata frequenza respiratoria e basso volume corrente.

Problemi principali

- Respirazione nasale
- Fattori anatomici e fisiologici
- **Uso della maschera al posto del boccaglio**
- Pianto

Uso della maschera al posto del boccaglio

Nei lattanti e nei toddlers impossibilità/difficoltà ad usare il boccaglio, il cui utilizzo determina un aumento della quota di farmaco che raggiunge le vie aeree (rispetto alla maschera).

Uso della maschera al posto del boccaglio

An Investigation of Nebulized Bronchodilator Delivery Using a
Pediatric Lung Model of Spontaneous Breathing

Ruben D Restrepo MD RRT, Stephen K Dickson MSc RRT-NPS,
Joseph L Rau PhD RRT FAARC, and Douglas S Gardenhire MSc RRT

RESPIRATORY CARE • JANUARY 2006 VOL 51 NO 1

- Creato un sistema sperimentale.
- Valutata la inhaled drug mass utilizzando una maschera o un boccaglio/T-piece posizionati a 0, 1 e 2 cm da un filtro collegato ad un simulatore di respirazione pediatrica.
- Valutata somministrazione a flussi di 6, 8 e 10 l/min.
- Impiegati 5 diversi tipi di nebulizzatori.

Risultati

	Distance (cm)	Drug Mass (mean \pm SD percent)	
		Mask*	T-Piece*
Inhalation Filter (measured)	0†	2.88 \pm 0.79	4.14 \pm 1.37
	1†	1.61 \pm 0.65	3.77 \pm 1.04
	2†	1.30 \pm 0.42‡	3.45 \pm 0.62‡

Differenze statisticamente significative di inhaled drug mass a seconda dell'utilizzo di maschera o boccaglio/T-piece e a seconda della distanza dal filtro (anche a 2 cm).

An Investigation of Nebulized Bronchodilator Delivery Using a Pediatric Lung Model of Spontaneous Breathing

Ruben D Restrepo MD RRT, Stephen K Dickson MSc RRT-NPS,
Joseph L Rau PhD RRT FAARC, and Douglas S Gardenhire MSc RRT

L'utilizzo del boccaglio/T-piece ha determinato, rispetto all'uso della maschera, un incremento della inhaled drug mass del 44% a 0 cm, del 134% a 1 cm e del 167% a 2 cm.

Si segnala comunque diminuzione della inhaled drug mass all'aumentare della distanza tra filtro (=bocca) e dispositivo.



Blow-by

Blow-by

Pratica consistente nel tenere la maschera non direttamente adesa al viso del bambino, con lo scopo di aumentare la compliance e la tolleranza durante l'inalazione dell'aerosol.



Diminuisce drasticamente la quota di farmaco che raggiunge le vie aeree!



Fondamentale che la maschera sia ben adesa al volto!!!

Problemi principali

- Respirazione nasale
- Fattori anatomici e fisiologici
- Uso della maschera al posto del boccaglio
- **Pianto**

Pianto

Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants

R Iles, P Lister, A T Edmunds

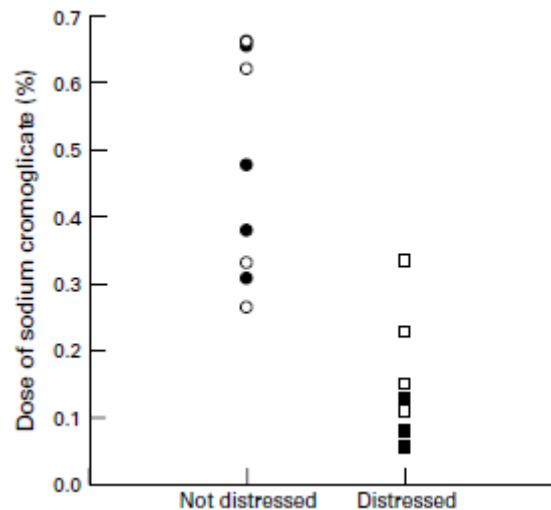
Arch Dis Child 1999;**81**:163–165

- Somministrato a 15 bambini (range di età media 9-13 mesi) aerosol con sodio cromoglicato.
- Di questi 8 hanno eseguito la terapia senza distress, 7 con distress.
- Misurata la quota di sodio cromoglicato escreta con le urine.

Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants

R Iles, P Lister, A T Edmunds

Risultati



Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants

R Iles, P Lister, A T Edmunds

Percentuale media (rispetto alla dose totale nebulizzata) di sodio cromoglicato escreto con le urine nei bambini non distressed vs distressed:
0,43% vs 0,11%

Differenza statisticamente significativa.

Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma

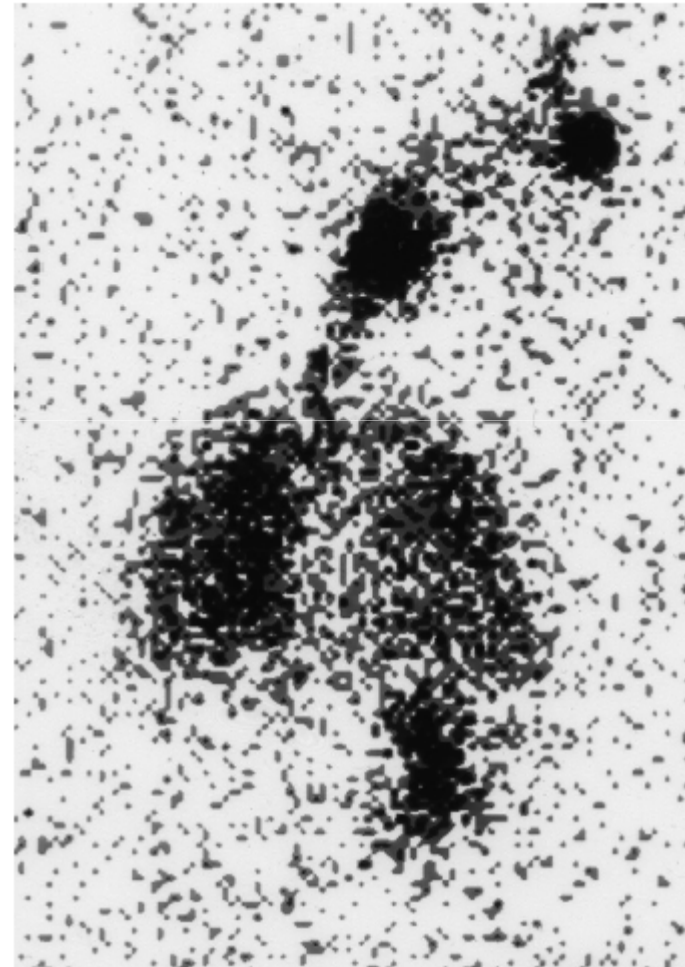
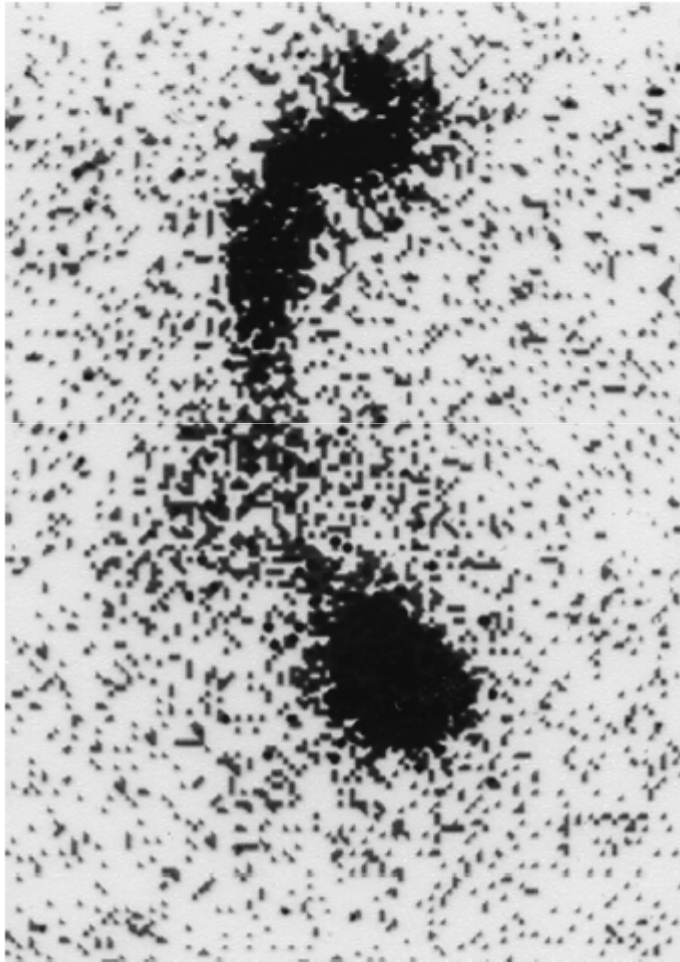
Karen G. Schuepp , Sunalene G. Devadason , Christina Roller ,
Stefan Minocchieri , Alexander Moeller , Jürg Hamacher ,
Johannes H. Wildhaber

Respiratory Medicine (2009) 103, 1738–1745

- Somministrato a 10 bambini (range di età media 6-41 mesi) aerosol con budesonide radiomarcata.
- Di questi, 5 anni eseguito la terapia senza distress, 5 con distress.
- Eseguita successivamente all'aerosol scintigrafia.

Risultati

Bambino non collaborante Bambino collaborante



Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma

Karen G. Schuepp , Sunalene G. Devadason , Christina Roller ,
Stefan Minocchieri , Alexander Moeller , Jürg Hamacher ,
Johannes H. Wildhaber

Deposizione media espressa come percentuale della dose emessa dai polmoni nei bambini non distressed vs bambini distressed:

48,6% vs 20,0%

Differenza statisticamente significativa.



Il pianto non è altro che un'espirazione molto prolungata seguita da un'inspirazione molto profonda e rapida, che determina impatto inerziale delle particelle contro le pareti delle prime vie aeree e comparsa di flussi di turbolenza, che ostacolano l'afflusso delle particelle a livello delle vie aeree più profonde.

SOLUZIONE FISIOLÓGICA
VS
SOLUZIONE IPERTÓNICA

Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis

Zhengxiu Luo, Enmei Liu, Jian Luo, Subi Li, Fengqiong Zeng, Xiqiang Yang and Zhou Fu
Respiratory Department, Children's Hospital, Chong Qing Medical University, Chongqing, China

Pediatrics International (2010) **52**, 199–202

93 bambini ricoverati per bronchiolite (da lieve a moderata) divisi in 2 gruppi: salbutamolo + 4 ml di soluzione fisiologica (43 soggetti) vs salbutamolo + 4 ml di soluzione ipertonica al 3% (50 soggetti)

Eseguite 3 somministrazioni al giorno

Risultati

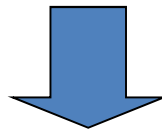
- Remissione della tosse, di wheezing e del quadro auscultatorio significativamente più rapida nel gruppo che assumeva aerosol con soluzione ipertonica
- Lunghezza media della degenza: 7.4 ± 1.5 giorni nel gruppo di controllo vs 6.0 ± 1.2 giorni nel gruppo trattato con soluzione ipertonica ($P < 0.01$)
- Non riportati effetti collaterali significativi

Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants (Review)

Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP

Cochrane Library, 2009

Conclusioni: l'utilizzo di soluzione ipertonica al 3% determina una riduzione media di 1,2 giorni di degenza rispetto all'utilizzo di soluzione fisiologica nei soggetti con bronchiolite non severa



L'utilizzo della soluzione ipertonica al 3% in aggiunta a broncodilatatore rappresenta un'alternativa di trattamento efficace e sicura nei bambini con bronchiolite da lieve a moderata

FARMACI

Farmaci

- Beclometasone dipropionato
- Budesonide
- Flunisolide

- Gli steroidi sono liposolubili, dunque la loro solubilità in acqua è ridotta.
- Un elevato grado di lipofilia può ridurre la capacità dello steroide di superare lo strato mucoso e di raggiungere l'epitelio bronchiale.
- La miscela che si forma è una dispersione disomogenea, con le molecole di farmaco avvolte dall'acqua.

Le particelle di maggior diametro che contengono il farmaco non vengono erogate poiché queste tendono a scontrarsi con il deflettore del nebulizzatore



Tali particelle ricircolano dentro l'ampolla mentre quelle di diametro più piccolo, che contengono poco farmaco, vengono erogate.

Gli steroidi con aumentata solubilità in acqua formano una "quasi" soluzione e tale fenomeno favorisce l'erogabilità del farmaco.

A reappraisal of the clinical efficacy of nebulized flunisolide in pediatric asthma: The Italian experience

Kantar A; Mroueh S; Fiocchi A

Allergy and Asthma Proceedings 2007;28(6):671-687

	Idrosolubilità ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tempo di dissoluzione nel liquido bronchiale
BDP	0.13/15.5	> 5 ore
BUDESONIDE	16	6 minuti
FLUNISOLIDE	140	< 2 minuti

	BUD (500µg)		FLU (600µg)		BDP (800µg)	
	Nebula	BimboNeb	Nebula	BimboNeb	Nebula	BimboNeb
MMAD	3,38 (0,38)	4,48 (0,44)	3,86 (0,21)	3,87 (0,14)	5.36 (0,16)	6,37 (0,36)
Erogated mass in part. <6,8 µm	92,8 (4,7)	78,8 (4,7)	208,7 (14,4)	201 (10,4)	149,6 (21,4)	105,2 (6,3)
% of nominal dose in part. <6,8µm	18,6%	15,8%	34,6%	33,5%	18,6%	13,1%
Erogated mass in part. <4,3µm	73,5 (3,6)	57,9 (5,3)	154,18 (10,85)	148,53 (7,44)	91,53 (15,9)	57,26 (1,7)
% of nominal dose in part. <4,3µm	14,7%	11,6%	25,7%	24,7%	11,5%	7,2%

A reappraisal of the clinical efficacy of nebulized flunisolide in pediatric asthma: The Italian experience

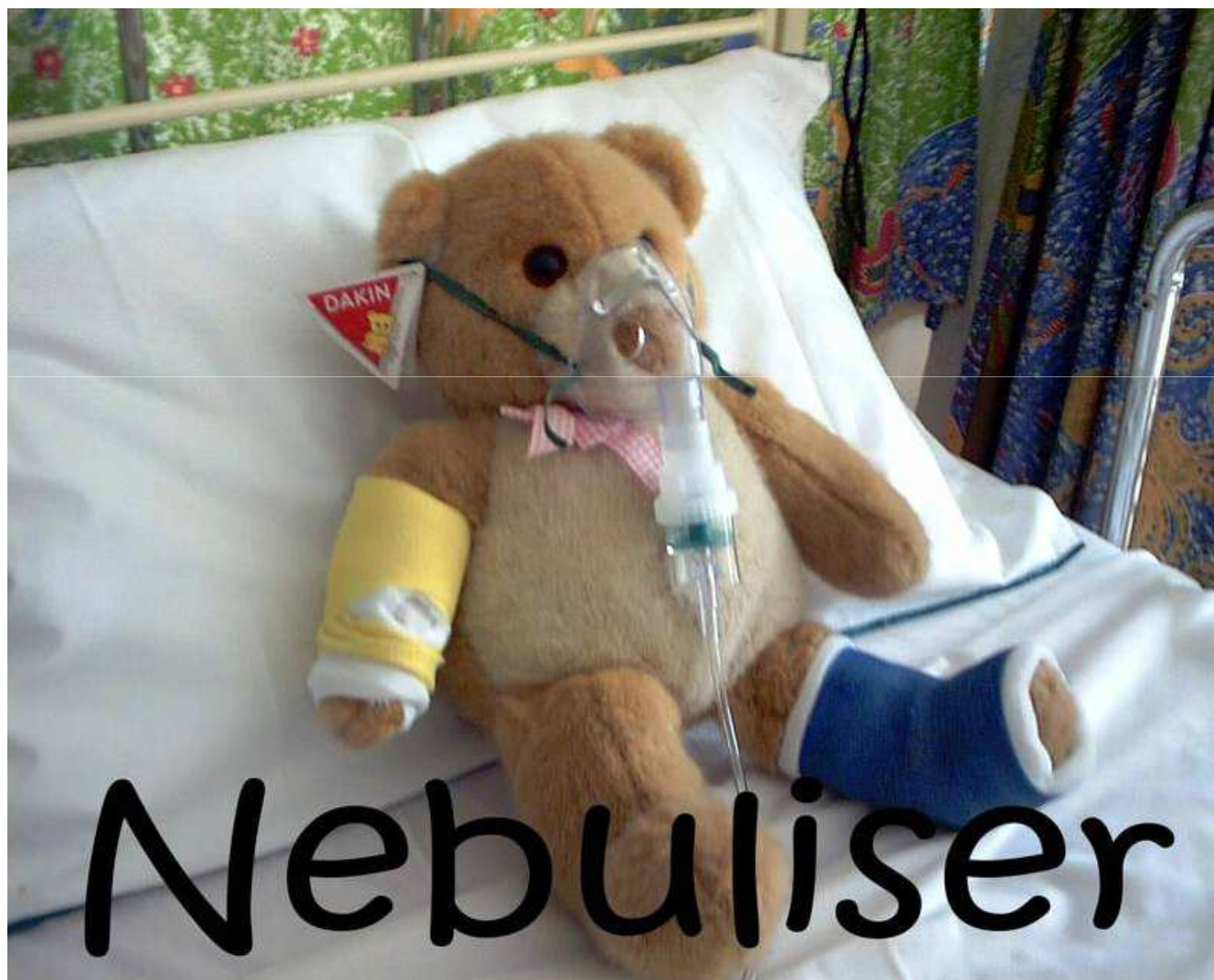
Delivery of nebulized budesonide is affected by nebulizer type and breathing pattern.

O'Callaghan C, White J, Jackson J, Barry PW, Kantar A

J Pharm Pharmacol. 2005 Jun; 57(6):787-90.

		Drug caught on filter		Respirable particles <6.8µm <i>in captured</i>		Respirable particles <4.3µm <i>in captured</i>	
		µg	% Nominal	µg	%	µg	%
BUD 500µg	Nebula	33,8(5)	6,7	25,7	76	19,9	60
	BimboNeb	34(14)	6,8	25,8	76	20	59
FLU 600µg	Nebula	56,1(5)	9,4	45,4	80	33,5	59
	BimboNeb	56,4(1)	9,4	45,9	81	34	60
BDP 800µg	Nebula	59,8(7)	7,5	37,9	63	23,2	39
	BimboNeb	59(4)	7,5	30,1	51	16,4	28

Grazie per l'attenzione!!!



Nebuliser