

Дослідження розподілу частинок аерозолу інгаляційних препаратів за допомогою каскадного імпактора

Д.В. Добрянський¹, Д.В. Голишкін², О.В. Лось², А. Балацький², О. Трошина²

1. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

2. ТОВ «Юрія-Фарм», м. Київ

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБГРУНТУВАННЯ. Успішна небулізація є наслідком вдалого застосування небулайзера та препарату, котрі рівною мірою визначають доступність і розподіл діючої речовини. Кількість речовини, доставленої різними небулайзерними системами, може різнитися в більш ніж 10 разів.

МЕТА. Дослідити розподіл частинок аерозолу інгаляційних препаратів виробництва «Юрія-Фарм» при використанні небулайзера Ulaizer home.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. За допомогою імпактора нового покоління (Copley Scientific Limited, Велика Британія) досліджено небулайзер Ulaizer Home та інгаляційні препарати (Декасан, Лорде гіаль, Небуфлюзон, Небутамол).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Медіанний аеродинамічний діаметр за масою (МАДМ) частинок препарату Декасан становив 4,878 мкм, середнє геометричне відхилення (СГВ) – 1,72. МАДМ частинок препарату Лорде гіаль дорівнював 3,194 мкм, СГВ – 1,556. Розподіл крапель аерозолу для препарату Небутамол виявився подібним до таких препаратів невязких водних розчинів (МАДМ – 5,363 мкм, СГВ – 1,924). Для Небуфлюзону МАДМ дорівнював 5,491 мкм, СГВ – 1,724.

ВИСНОВКИ. Запорукою успішної небулізації є доставка інгаляційного препарату до необхідної ділянки дихальної системи, що напряму залежить від параметрів аерозолу. Розподіл частинок препаратів виробництва «Юрія-Фарм» при небулізації за допомогою пристрою Ulaizer Home дозволяє доставити потрібну кількість лікарської речовини в необхідні відділи дихальної системи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: небулайзер, медіанний аеродинамічний діаметр за масою, каскадний імпактор.

Investigation of the distribution of particles of drugs with the help of cascade impactor

D.V. Dobrianskyi¹, D.V. Holyshkin², O.V. Los², A. Balatskyi², O. Troshyna²

1. National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv

2. Yuria-Pharm LLC, Kyiv

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Successful nebulization is a result of joint usage of nebulizer and medication, which equally define availability and disposition of the active substance. Amount of the substance delivered by different nebulizer systems may differ in more than 10 times.

OBJECTIVE. The aim of the study was to investigate the distribution of aerosol particles of drugs for inhalation manufactured by «Yuria-Pharm» under conditions of usage of Ulaizer Home.

MATERIALS AND METHODS. We investigated Ulaizer Home nebulizer and medications for inhalation (Decasan, Lorde hyal, Nebufluson, Nebutamol) with the help of new generation impactor (“Copley Scientific Limited”, Great Britain).

RESULTS AND DISCUSSION. Mass median aerodynamic diameter (MMAD) of Decasan particles was 4.878 μm, geometric standard deviation (GSD) – 1.72. MMAD of Lorde hyal particles was 3.194 μm, GSD – 1.556. Drop distribution for Nebutamol was alike the distribution for non-viscous aqueous solutions (MMAD – 5.363 μm, GSD – 1.924). For Nebufluson MMAD was 5.491 μm, GSD – 1.724.

CONCLUSIONS. The delivery of the inhaled drug to the required area of the respiratory system is a key to successful nebulization. It directly depends on the parameters of the aerosol. The distribution of particles of drugs manufactured by «Yuria-Pharm» in case of nebulization using Ulaizer Home allows to deliver the required amount of drug to the predefined parts of the respiratory system.

KEY WORDS: nebulizer, mass median aerodynamic diameter, cascade impactor.

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-28-33

Исследование распределения частиц аэрозоля ингаляционных препаратов при помощи каскадного импактора

Д.В. Добрянский¹, Д.В. Голышкин², А.В. Лось², А. Балацкий², А. Трошина²

1. Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

2. ООО «Юрия-Фарм», г. Киев

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Успешная небулизация является следствием совместного применения небулайзера и препарата, которые в равной мере определяют доступность и распределение действующего вещества. Количество вещества, доставленного различными небулайзерными системами, может отличаться в более чем 10 раз.

ЦЕЛЬ. Исследовать распределение частиц аэрозоля ингаляционных препаратов производства «Юрия-Фарм» с использованием небулайзера Ulaizer home.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С помощью импактора нового поколения (Copley Scientific Limited, Великобритания) был исследован небулайзер Ulaizer Home и препараты для ингаляционного применения (Декасан, Лорде гиаль, Небуфлюзон, Небутамол).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Медианный аэродинамический диаметр по массе (МАДМ) частичек препарата Декасан составил 4,878 мкм, среднее геометрическое отклонение (СГО) – 1,72. МАДМ частичек препарата Лорде гиаль равнялся 3,194 мкм, СГО – 1,556. Распределение капель аэрозоля для препарата Небутамол оказалось схожим с таковым препаратов вязких водных растворов (МАДМ – 5,363 мкм, СГО – 1,924). Для Небуфлюзона МАДМ равнялся 5,491 мкм, СГО – 1,724.

ВЫВОДЫ. Залогом успешной небулизации является доставка ингаляционного препарата в нужные участки дыхательной системы, что напрямую зависит от параметров аэрозоля. Распределение частиц препаратов производства «Юрия-Фарм» при небулизации с помощью устройства Ulaizer Home позволяет доставлять нужное количество лекарственного вещества в необходимые отделы дыхательной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: небулайзер, медианный аэродинамический диаметр по массе, каскадный импактор.

Вступ. Інгаляційна терапія забезпечує істотні клінічні переваги для пацієнтів із респіраторними хворобами на кшталт бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень [1, 2]. Зокрема, перевагами легеневої доставки препаратів є зменшення частоти побічних реакцій порівняно з системною фармакотерапією; негайний контакт з органом-мішенню; неінвазивність.

Легеневий шлях доставки препаратів є відносно складним, оскільки в дихальній системі сформувалася низка захисних механізмів, які перешкоджають потраплянню частинок ліків до легень і сприяють їх видаленню або інактивації [3]. Ці захисні механізми поділяються на механічні (осідання частинок і крапель препарату в роті та носі; осідання частинок препарату у верхніх дихальних шляхах з обмеженням їх надходження до віддалених ділянок легень; звуження дихальних шляхів і гіперсекреція слизу внаслідок респіраторних захворювань; видалення препарату в результаті функціонування мукоциліарного кліренсу), хімічні (руйнування препарату протеолітичними ферментами; дія певних речовин, наприклад сурфактанта) й імунологічні (захоплення частинок препарату альвеолярними макрофагами) [4, 5].

На ефективність лікування аерозолями фармакопрепаратів впливають фізико-хімічні властивості інгаляційних рідин (розподіл частинок аерозолю за розміром, їхня густина, гігроскопічність, форма та морфологія), будова пристрою для інгаляції, динамічні параметри інгаляції (частота дихання, об'єм вдихуваного повітря) [3, 6].

Встановлено, що до легень здатні потрапити лише частинки розміром 1-7 мкм [7]. Частинки розміром 1-5 мкм осідають у бронхіолах малого діаметра, а розміром 1-2 мкм – потрапляють до найменших дихальних шляхів та альвеолярного епітелію [8]. Доставка частинок аерозолю до різних ділянок дихальної системи та розподіл у них є наслідком впливу чотирьох основних сил: інерції, сили тяжіння, дифузії та сили тяги повітря [9, 10]. Зіштовхування частинок препарату внаслідок значної інерції є основним механізмом їх відкладення у верхніх дихальних шляхах, де швидкість руху повітря висока, а потік повітря турбулентний. Частинки досить великої маси та, відповідно, значної інерції не здатні достатньо швидко слідувати за змінами напрямку руху повітря в ділянках біфуркації бронхів і тому зіштовхуються зі стінками бронхів. Імовірність зіштовхування зростає паралельно діаметру частинок, їхній щільності та швидкості руху. Ще один механізм відкладення частинок препарату – осідання – являє собою падіння частинок під дією сили тяжіння, котра зростає в міру збільшення маси частинок. Осідання є часозалежним процесом, тобто що довше частинка препарату перебуває в дихальних шляхах, то більша ймовірність осідання. Цей механізм відкладення переважає в умовах низької швидкості потоку повітря та тривалого перебування препарату в дихальних шляхах. Своєю чергою, дифузія (броунівський рух) являє собою рух частинок аерозолю випадковим чином унаслідок їх зіштовхування з молекулами газу. Дифузійний рух посилюється в міру зменшення діаметра частинок, тому лише найменші частинки

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

(<0,5 мкм) відкладаються на стінках дихальних шляхів унаслідок дифузії. Слід зауважити, що частинки такого розміру частіше виштовхуються з видихом, аніж відкладаються в респіраторному тракті [11].

Найдавнішою технологією введення ліків у формі аерозолу в дихальні шляхи є небулізація [12]. Небулайзери створені для доставки препаратів до бронхів і легень у вигляді дрібних крапель розміром близько 1-5 мкм [13]. Ідеальний небулайзер має доставляти точні та сталі дози препарату у визначені ділянки бронхолегеневої системи та підтримувати його стабільність в аерозолі [14-16]. Успішна небулізація є наслідком вдалого застосування двох технологій: пристрою (небулайзера) та препарату, котрі рівною мірою визначають доступність і розподіл діючої речовини [17-22]. Саме тому деякі препарати для небулізаційного лікування хронічних і рідкісних захворювань представлені на ринку зі спеціально пристосованим небулайзером [23-26].

Не викликає сумнівів, що вибір небулайзера може впливати на ефективність доставки препаратів до легень. Рекомендації Європейського респіраторного товариства вказують, що кількість аерозолу, доставленого різними небулайзерними системами, доступними в Європі, може різнитися в більш ніж 10 разів [27]. Проаналізувавши доставку сальбутамолу сульфату 19 різними небулайзерами, W. H. Finlay та співавтори (1998) показали, що розрахована доза доставки препарату до легень становить від 3,1 до 23,4 % від номінальної дози, внесеної до небулайзера. Тобто різні пристрої відрізняються між собою [28].

Отже, не слід початково припускати сумісність препарату та небулайзера [11]. Запропоновано навіть уживати термін «небулайзерна система», котрий підкреслює необхідність сумісності небулайзера та препарату для досягнення оптимальної доставки аерозолу до легень. При заміні будь-якого з компонентів небулайзерної системи (пристрою чи препарату) характеристики доставки аерозолу значно змінюються [29, 30], що може вплинути на біодоступність медикаменту.

Розмір частинки є одним з основних критеріїв, які визначають місце її осідання – носоглотка, верхні/нижні дихальні шляхи чи альвеоли легень [31]. Однак дрібні сферичні частинки з високою щільністю в аерозолі здатні демонструвати таку саму аеродинамічну поведінку, як більші сфери з нижчою щільністю. Тож геометричний діаметр не дає можливості передбачити поведінку частинок препарату після інгаляції. З метою такого передбачення було впроваджено концепцію аеродинамічного діаметра. Цей показник стандартизується за щільністю розташування частинок та їхньою формою [9]. Аеродинамічний діаметр частинки – це діаметр сфери в аерозолі певної щільності, що осідає в нерухомому повітрі (тобто під впливом сили тяжіння) з такою самою швидкістю, як і ця частинка. Частинки з аналогічним аеродинамічним діаметром демонструють однакову інерційну поведінку [11].

Крім аеродинамічного діаметра, для опису властивостей лікарського препарату та небулайзера користуються такими показниками: медіанний аеродинамічний діаметр за масою (МАДМ), стандартне геометричне

відхилення (СГВ), фракція малих частинок (ФМЧ), доза малих частинок (ДМЧ). Знання цих характеристик дає змогу передбачити кількість активної речовини, що потрапить до респіраторного тракту [32].

СГВ характеризує гетеродисперсність системи, тобто варіабельність діаметра частинок аерозолу. Для ідеального монодисперсного аерозолу, що відповідає логнормальному розподілу, СГВ становить 1, проте на практиці його значення зазвичай дорівнює $\leq 1,22$. Для фармацевтичних аерозолів СГВ переважно перебуває в межах 1,5-2,5, і що більше відхилення від логнормального розподілу, то вищий показник СГВ. При збільшенні СГВ зменшується значення МАДМ.

МАДМ – це діаметр частинок аерозолу, котрий не перевищує половину діючої речовини за масою. ФМЧ – відсоток маси аерозолу, що міститься в частинках з аеродинамічним діаметром <5 мкм, тобто в частинках, які здатні проникати в легені. ДМЧ – показник, що виражає відсоткову чи масову частку частинок з аеродинамічним діаметром менше визначеного розміру (зазвичай <5 мкм). Перелічені вище параметри небулізації є визначними в розподілі препарату *in vivo* та являють собою основи його біодоступності [33].

Методом вибору контролю якості в процесі виробництва препаратів для аерозольної доставки та порівняння пристроїв для інгаляції визнано випробування на каскадному імпакторі. Під час роботи каскадного імпактора частинки зі встановленою швидкістю проходять крізь серію отворів різного діаметра (в порядку зменшення) та, якщо не можуть рухатися з плином повітря, опадають на пластини [34]. Залежно від швидкості потоку аерозолу крізь імпактор кожна зі стадій має свій пороговий діаметр, тобто діаметр частинки, для котрого ймовірність осідання на цій стадії становить 50 %.

Мета дослідження – довести, що при використанні небулайзера Ulaizer home («Юрія-Фарм», Україна) та лікарських препаратів / виробів медичного призначення у формі небул того самого виробника досягаються заявлені характеристики розпилення.

Матеріали та методи. Було досліджено препарати виробництва «Юрія-Фарм» для інгаляційного використання. А саме: Декасан (форма випуску: небули чи контейнер полімерний), Лорде гіаль (форма випуску: небули чи контейнер полімерний), Небуфлюзон (форма випуску: небули чи контейнер полімерний), Небутамол (форма випуску: небули чи контейнер полімерний). Для небулізації використовувався компресорний небулайзер Ulaizer Home.

Для експерименту було використано імпактор нового покоління (Copley Scientific Limited, Велика Британія). Оскільки небулайзери застосовують при звичайному диханні, під час тестування використовувалась аналогічна швидкість потоку, а саме 15 л/хв. Пороговий діаметр для кожної стадії при цій швидкості наведено в табл. 1, а умови дослідження для різних продуктів – у табл. 2.

Результати та їх обговорення. При аналізі препарату Декасан було з'ясовано, що МАДМ його частинок становить 4,878 мкм, а СГВ – 1,72. Розподіл частинок препарату за різними стадіями роботи імпактора представ-

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1. Пороговий діаметр і місце осідання частинок на різних стадіях роботи імпактора

Стадія імпактора	Пороговий діаметр, мкм	Місце осідання частинок
1	14,1	Ротова порожнина
2	8,61	Глотка
3	5,39	Трахея та головні бронхи
4	3,3	Часткові бронхи
5	2,08	Бронхіоли
6	1,36	Альвеоли
7	0,98	Альвеоли

лено на рис. 1. Із наведеної діаграми можна зробити висновок, що більша частина препарату доставляється до трахеї, головних і часткових бронхів.

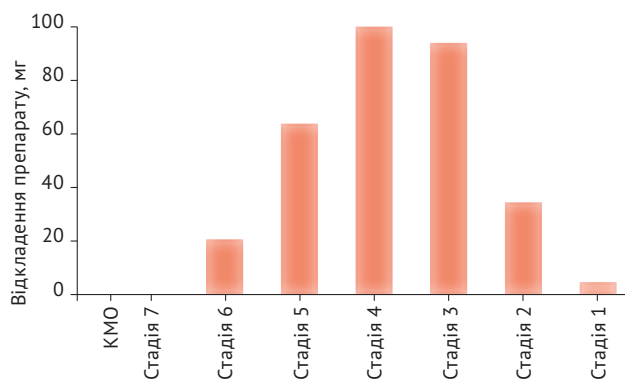


Рис. 1. Розподіл частинок препарату Декасан за стадіями роботи імпактора (кількість циклів імпактора – 2; представлено середній результат). Примітка: КМО – колектор з мікроотворами.

Аналіз продукту Лорде гіаль виявив, що МАДМ частинок дорівнює 3,194 мкм, СГВ – 1,556. Розподіл частинок продукт у за різними стадіями роботи імпактора представлено на рис. 2. Більшість частинок аерозолю Лорде гіаль потрапляє до часткових бронхів і бронхіол.

На основі аналізу продукту Лорде гіаль було зроблено висновок, що компресорний небулайзер (Ulaizer Home, «Юрія-Фарм», Україна) має характеристики,

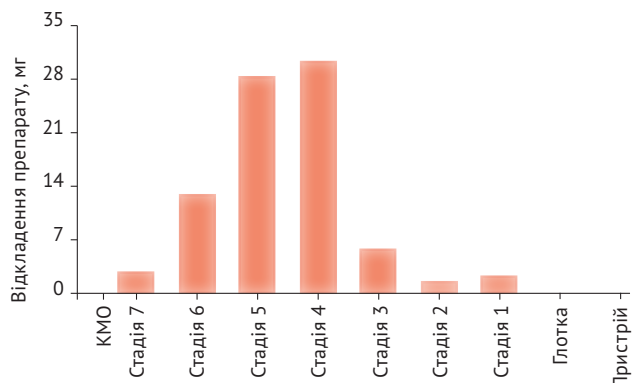


Рис. 2. Розподіл частинок продукту Лорде гіаль за стадіями роботи імпактора (кількість циклів імпактора – 3; представлено середній результат). Примітка: КМО – колектор з мікроотворами.

що дозволяють ефективно небулізувати в'язкі речовини, що містять гіалуронову кислоту.

Розподіл крапель аерозолю для препарату Небутамол виявився подібним до таких препаратів невязких водних розчинів: основна кількість препарату накопичувалася на ступенях імпактора, що відповідають головним і частковим бронхам. Тож препарат попадає саме туди, де необхідні його дії (рис. 3). МАДМ частинок Небутамолу становив 5,363 мкм, СГВ – 1,924.

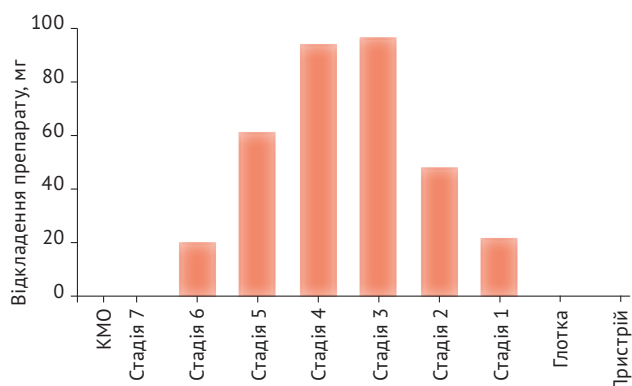


Рис. 3. Розподіл частинок препарату Небутамол за стадіями роботи імпактора (кількість циклів імпактора – 3; представлено середній результат). Примітка: КМО – колектор з мікроотворами.

Таблиця 2. Умови дослідження аеродинамічного розподілу частинок різних продуктів

Умова	Продукт			
	Декасан	Лорде гіаль	Небуфлюзон	Небутамол
Кількість препарату в камері небулайзера	2 мл	4 мл	2 мл	2 мл
Тривалість циклу інгаляції	7 хв	15 хв	5 хв	5 хв
Швидкість потоку в імпакторі	15 л/хв	15 л/хв	15 л/хв	15 л/хв
Температура імпактора	5 °C	5 °C	5 °C	5 °C

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для Небуфлюзону МАДМ дорівнював 5,491, СГВ – 1,724. Розподіл частинок препарату за різними стадіями роботи імпактора представлено на рис. 4. Відповідно до результатів випробування, основна маса частинок потрапляла до трахеї, головних і часткових бронхів.

Оскільки відомо, що до легень здатні потрапити лише частинки розміром 1-7 мкм [7], параметри аерозолізації проаналізованих продуктів, небулізованих за допомогою пристрою Ulaizer Home, дають змогу частинкам цих засобів потрапити до необхідних відділів дихальних шляхів.

Висновки

- Запорукою успішної небулізації є сумісність і відповідність пристрою (небулайзера) й інгаляційного препарату.
- Доставка інгаляційного препарату до необхідної ділянки дихальної системи залежить від параметрів аерозолі, що утворюється в ході небулізації (МАДМ, СГВ, ФМЧ, ДМЧ).
- Відповідно до результатів тестування на каскадному імпакторі нового покоління, розподіл частинок у препаратах виробництва «Юрія-Фарм» відповідає заявленим характеристикам розпилення.

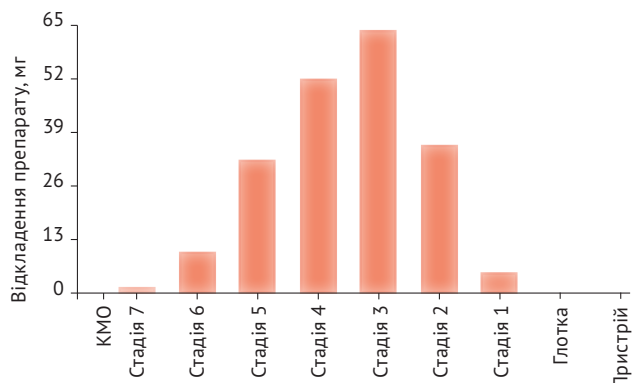


Рис. 4. Розподіл частинок препарату Небуфлюзон за стадіями роботи імпактора (кількість циклів імпактора – 3; представлено середній результат). Примітка: КМО – колектор з мікроотворами.

- Технічні характеристики компресорного небулайзера Ulaizer Home дозволяють рекомендувати його для небулізації як в'язких, так і нев'язких інгаляційних розчинів.

References

- Price D., Chrystyn H., Kaplan A., Williams A.E. ABS34: could interchangeable use of dry powder inhaler compromise quality of care? An international study of physicians and pharmacists. *Prim. Care Respir. J.* 2006; 15: 194.
- Gumeniuk M.I., Denysova O.V., Gumeniuk G.L. et al. Decamethoxin: nebulization therapy of infectious exacerbation of chronic bronchitis. *Asthma and Allergy.* 2019; 3: 17-28.
- Chew N.Y.K., Chan H.K. Pharmaceutical dry powder aerosols: emerging technologies. In: Swarbrick J., Boylan J.C. (Eds.). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* Marcel Dekker. New York, 2002.
- Patel B., Gupta N., Ahsan F. Barriers that inhaled particles encounter. In: ISAM Textbook of Aerosol Medicine. Dhand R. (Ed.). International Society for Aerosols in Medicine, online publication, Werne, North Rhine-Westphalia, Germany, 2015: 707-727.
- Newman S.P. Drug delivery to the lungs: challenges and opportunities. *Ther. Deliv.* 2017; 8 (8): 647-661.
- McCallion O.N.M., Taylor K.M.G., Thomas M., Taylor A.J. Nebulization of fluids of different physicochemical properties with air-jet and ultrasonic nebulizers. *Pharm. Res.* 1995; 12 (11): 1682-1688.
- Everard M.L. Role of inhaler competence and contrivance in "difficult asthma". *Paediatr. Respir. Rev.* 2003; 4: 135-142.
- Chandel A., Goyal A.K., Ghosh G., Rath G. Recent advances in aerosolised drug delivery. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019; 112: 108-601.
- Hinds W. Aerosol technology: properties, behavior, and measurement of airborne particles. Wiley-Interscience, New York, 1982, 442 pp.
- de Boer A.H., Hagedoorn P., Frijlink H.W. The choice of a compressor for the aerosolisation of tobramycin (TOBI®) with the PARI LC PLUS® reusable nebuliser. *Int. J. Pharm.* 2003; 268 (1-2): 59-69.
- Lexmond A., Forbes B. Drug delivery devices for inhaled medicines. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 237: 265-280.
- Stein S.W., Thiel C.G. The history of therapeutic aerosols. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2017; 30: 20-41.
- Dobryanskyi DV, Gymeniuk GL, Dudka PF et al. Nebulized therapy – practical aspects. *Asthma and Allergy.* 2018; 3: 54-62.
- 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.
- Lavorini F., Fontana G.A., Usmani O.S. New inhaler devices – the good, the bad and the ugly. *Respiration.* 2014; 88: 3-15.
- Pitance L., Vecellio L., Leal T. et al. Delivery efficacy of a vibrating mesh nebulizer and a jet nebulizer under different configurations. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23: 389-396.
- Najlaha M., Parveen I., Albed Alhnan M. et al. The effects of suspension particle size on the performance of air-jet, ultrasonic and vibrating-mesh nebulizers. *Int. J. Pharm.* 2014; 4: 234-241.
- 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.
- Kesten S., Israel E., Li G. et al. Development of a novel digital breath-activated inhaler: initial particle size characterization and clinical testing. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 53: 27-32.
- Hua J., Zhanga R., Bengb H. et al. Effects of flow pattern, device and formulation on particle size distribution of nebulized aerosol. *Int. J. Pharm.* 2019; 560: 35-46.
- Buttini F., Rossi I., Di Cuia M. et al. Combinations of colistin solutions and nebulizers from lung infection management in cystic fibrosis patients. *Int. J. Pharm.* 2016; 502: 242-248.
- Dhand R., Dolovich M., Chipps B. et al. The role of nebulized therapy in the management of COPD: evidence and recommendations. *COPD.* 2012; 9: 58-72.
- Olveira C., Muñoz A., Domen A. Nebulized therapy. *SEPAR Year. Arch. Bronconeumol.* 2014; 50: 535-545.
- Ari A. Jet, ultrasonic, and mesh nebulizers: an evaluation of nebulizers for better clinical outcomes. *Eurasian J. Pulmonol.* 2014; 16: 1-7.
- Ari A. Drug delivery interfaces: a way to optimize inhalation therapy in spontaneously breathing children. *World J. Clin. Pediatr.* 2016; 5: 281-287.
- Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. European respiratory society guidelines on the use of nebulisers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 228-242.
- Finlay W.H., Stapleton K.W., Zuberhuhler P. Variations in predicted regional lung deposition of salbutamol sulphate between 19 nebulizer types. *J. Aerosol Med.* 1998; 11: 65-80.
- Dolovich M.B. Assessing nebulizer performance. *Respir. Care.* 2002; 47: 1290-1301.
- Buttini F., Rozou S., Rossi A. et al. The application of quality by design framework in the pharmaceutical development of dry powder inhalers. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018; 113: 64-76.
- Ziegler J., Wachtel H. Comparison of cascade impactor and laser diffraction for particle size. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18: 311-324.
- Fink J.B. Aerosol drug therapy. In: Kacmarek R.M., Stoller J.K., Heuer A.J. (Eds.). *Egan's fundamentals of respiratory care.* 10th ed. Elsevier; Mosby, St., Louis, MI, USA: 2012. pp. 844-886.
- Adorni G., Seifert G., Buttini F. et al. Aerosolization performance of jet nebulizers and biopharmaceutical aspects. *Pharmaceutics.* 2019; 11 (8): 406.
- Lavorini F., Buttini F., Usmani O.S. 100 years of drug delivery to the lungs. *Respiratory care.* 2018; 63 (3).

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Добрянський Дмитро Вікторович

Доцент кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.
Канд. мед. наук.

13, бульв. Т. Шевченка, м. Київ, 01601, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9513-9966

Голишкін Дмитро Віталійович

Головний фахівець із доклінічних досліджень ТОВ «Юрія-Фарм».
Канд. мед. наук.

Лось Олексій Володимирович

Керівник відділу розробки низькомолекулярних сполук ТОВ «Юрія-Фарм».

Балацький Андрій

Старший інженер-технолог, ТОВ «Юрія-Фарм».

Трошина Олександра.

Хімік, ТОВ «Юрія-Фарм».

Dobryanskyi Dmytro Viktorovych

Associate Professor, Department of Internal Medicine № 3, National Medical University named after O.O. Bohomolets.

PhD.

13, T. Shevchenko blvd., Kyiv, 01601, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9513-9966

Holyshekin Dmytro Vitaliiiovych

Chief Specialist in Preclinical Research, Yuria-Pharm LLC.
PhD.

Los Oleksii Volodymyrovych

Head of Department for Development of Low Molecular Weight Compounds, Yuria-Pharm LLC.

Balatskyi Andrii

Senior Engineer-Technologist, Yuria-Pharm LLC.

Troshyna Oleksandra.

Chemist, Yuria-Pharm LLC.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Добрянський Дмитро Вікторович

13, бульв. Т. Шевченка, м. Київ, 01601, Україна.

Тел.: +38 (093) 630 66 46.

E-mail: ddobr@meta.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-28-33