

Feuchtinhalation bei Kindern

Relevanz des aerodynamischen Durchmessers

Redaktion

Monika Gappa, Düsseldorf
Markus A. Rose, Stuttgart
Martin Rosewich, Oberursel



Regina Scherließ^{1,2,3} · Anna Neustock¹ · Anna-Maria Struzek¹ · Melanie von Abercron⁴.
Simon Abstreiter⁴

¹ Department of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Kiel University, Kiel, Deutschland

² Kiel Nano, Surface and Interface Science KiNSIS, Kiel University, Kiel, Deutschland

³ Kiel, Deutschland

⁴ MPV Medical, Parsdorf, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Erkrankungen der Atemwege gehören zu den am häufigsten auftretenden Krankheiten im Kindesalter. Damit eine inhalative Therapie erfolgreich ist, sind vernebelte Tröpfchen in einem bestimmten Größenbereich nötig, der für Kinder besonders klein (< 3 µm) sein muss. Aerodynamische Charakterisierungen der Tröpfchengröße, hier am Beispiel des MicroDrop® Calimero 2-Verneblers (MPV Medical, Parsdorf, Deutschland), dienen zur Einschätzung des Dispergiervermögens einer bestimmten Vernebler-Produkt-Kombination.

Fragestellung: Die Charakterisierung eines Verneblers nach Arzneibuch-Methoden soll beispielhaft für ein Produkt und verschiedene Verneblereinstellungen demonstriert werden, um deren Einfluss auf das Depositionsprofil und den massenbezogenen mittleren aerodynamischen Durchmesser von vernebelten Tröpfchen zu untersuchen.

Material und Methoden: Es erfolgt die aerodynamische Charakterisierung von SalbuHEXAL® 5 mg/ml, vernebelt mit dem MicroDrop® Calimero 2-Vernebler und MicroDrop® Calimero 2-Kompressor, im gekühlten NGI (Next Generation Pharmaceutical Impactor). Die Wirkstoffanalytik erfolgte per HPLC/Copley Inhaler Testing Data Analysis-Software.

Ergebnisse und Fazit: Der MicroDrop® Calimero 2 vernebelt Wirkstofflösungen erfolgreich in einer für die Inhalation in die Lunge gut geeigneten aerodynamischen Tröpfchengröße. Durch die Veränderung der Einstellung des Geschwindigkeitsreglers auf minimale/maximale Zuluft wird der Aerosoloutput variiert, die resultierende Tröpfchengröße aber nicht maßgeblich beeinflusst.

Schlüsselwörter

Aerodynamische Charakterisierung · Vernebler · Next Generation Pharmaceutical Impactor · Massenbezogener mittlerer aerodynamischer Durchmesser · Inhalative Therapie

Erkrankungen der Atemwege gehören zu den am häufigsten auftretenden Krankheiten im Kindesalter [12]. Für die Therapie von Atemwegserkrankungen stehen mehrere Applikationsarten zur Verfügung. Um Nebenwirkungen zu vermindern und einen schnellen Wirkeintritt zu erzielen, wird eine lokale, also inhalative Therapie bevorzugt [3].

Je nach Erkrankung, Alter, Vorlieben, Konstitution und Symptomen des Patienten wird ein geeignetes Inhalationssystem ausgewählt [16]. Mögliche Applikations-

systeme sind Dosieraerosole („pressurised metered dose inhaler“ [pMDI]), „soft mist inhalers“ [SMI] wie der Respimat (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland) und Pulverinhalatoren („dry powder inhaler“ [DPI]) [13]. Bei diesen Systemen sind wirkstoffhaltige Formulierung und Inhalationssystem bereits herstellerseitig miteinander kombiniert. Ein weiteres Inhalationssystem sind Vernebler. Hier kann das Inhalationssystem mit verschiedenen wirkstoffhaltigen oder wirkstofffreien Präparaten verwendet werden. Die Feuchtinhalati-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



Abb. 1 ▲ Versuchsaufbau mit Vakuumpumpe (links im Hintergrund), Trigger-Box (rechts im Hintergrund), NGI (Next Generation Pharmaceutical Impactor) mit Filter und Rachen (Vordergrund), Vernebler und Kompressor (links im Bild)

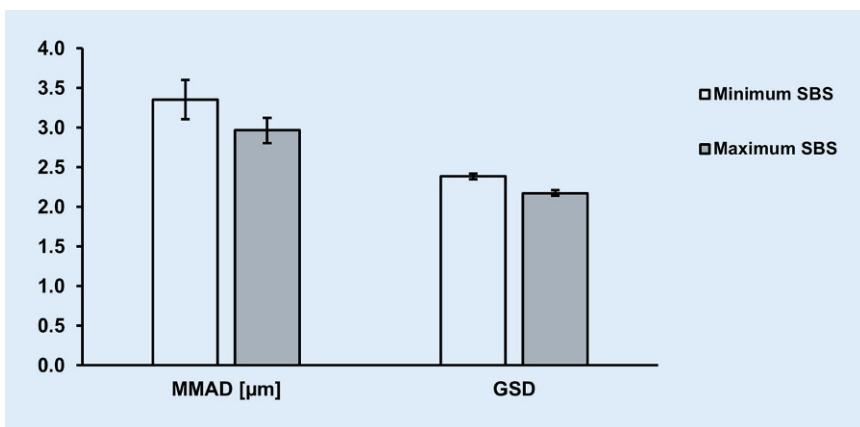


Abb. 2 ▲ MMAD („mass median aerodynamic diameter“) und GSD („geometric standard deviation“) von Salbutamolsulfat (SBS; SalbuHEXAL); $n = 3$, Fehlerindikatoren = Standardabweichung (SD)

on mit Verneblern bietet mehrere Vorteile: Durch die aktive Erzeugung des Aerosols eignet sich diese Art der Inhalation auch für Säuglinge, kleine Kinder, Senioren oder schwerkranke beatmete Patienten. Dies ist möglich, da der Einatmenstrom der Ruheatmung ausreicht, um das Aerosol in die unteren Atemwege zu bringen, eine Inhalation auch über eine Mund-Nasen-Maske oder ähnliche Systeme möglich ist und das Inhalationssystem während der Ausatmung nicht abgesetzt werden muss [16]. Zudem werden die Schleimhäute durch die vernebelte Flüssigkeit zusätzlich befeuchtet. Dehydratisierte Schleimhäute begünstigen Infektionen [9], dieses Risiko kann durch die Feuchtinhalation gesenkt werden.

Gerade Atemwegserkrankungen bei Kindern bedürfen einer effektiven Therapie, um den Gesundheitszustand des Kindes rasch und nachhaltig zu verbessern

und somit Entwicklungsprozesse nicht zu einzuschränken. Für eine erfolgreiche Inhalationstherapie müssen Wirkstoffe tief in die Lunge gelangen. Damit das Aerosol in die unteren Atemwege gelangen kann, muss zum einen auf die richtige Inhalationstechnik geachtet werden. Sobald es möglich ist, ist eine aufrechte Sitzhaltung zu wählen. Bei Kleinkindern unter 3 Jahren wird für die Inhalation meistens eine Mund-Nasen-Maske verwendet. Diese muss gut an die Gesichtsform angepasst sein und gut abdichten, um eine effektive Therapie zu gewährleisten. Sobald es möglich ist (ab etwa 3 Jahren), sollte direkt mit einem Mundstück inhaliert werden [2].

Zum anderen müssen die einzelnen Tröpfchen oder Partikel ausreichend klein sein, um überhaupt in die Lunge zu gelangen. Tröpfchen mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner 5 μm gelangen

in die Lunge [13]. Dabei werden Partikel größer 3 μm durch Impaktion in den Atemwegen abgeschieden [4], kleinere Partikel (1–3 μm) können tiefer in die Lunge gelangen [4]. Für Kinder unter 5 Jahren sollte der angestrebte aerodynamische Durchmesser um ca. 30 % reduziert werden [4]. Insgesamt sollten für Kinder möglichst viele Teilchen einen aerodynamischen Durchmesser unter 3 μm haben [1], da ihre Bronchien deutlich enger als die von Erwachsenen sind.

Des Weiteren ist bei der Inhalation von Kindern zu beachten, dass sie auch bei angepasster Partikelgröße mit zunehmendem Alter prozentual mehr Wirkstoff erfolgreich inhalieren können. Das bedeutet, dass ein Kleinkind, bezogen auf sein Körpergewicht, eine höhere Dosis verordnet bekommen muss als Jugendliche und Erwachsene [17].

Da der Erfolg einer inhalativen Therapie davon abhängt, wie gut Aerosolpartikel mit dem Luftstrom in die Lunge gelangen und wo sie dort abgeschieden werden, ist der aerodynamische Durchmesser der Aerosolpartikel eine wichtige Kenngröße. Der aerodynamische Durchmesser entspricht dem Durchmesser einer Kugel mit einer Dichte von 1 g/cm^3 , die die gleiche Sedimentationsgeschwindigkeit in Luft aufweist wie das entsprechende Partikel (Äquivalenzdurchmesser) [4]. Im Gegensatz zum geometrischen Durchmesser wird der aerodynamische Durchmesser durch die Dichte und Form des Partikels beeinflusst. Beispielsweise kann ein Partikel mit poröser Struktur und daher geringer Dichte einen großen geometrischen Durchmesser besitzen, da er sich in Luft jedoch wie eine kleinere Kugel mit der Dichte 1 g/cm^3 verhält, ist der aerodynamische Durchmesser kleiner als der geometrische Durchmesser. Für den Transport eines Aerosolpartikels in die Lunge ist der aerodynamische Durchmesser ausschlaggebend. Der aerodynamische Durchmesser lässt sich mithilfe von Impaktionsuntersuchungen bestimmen (s. Methoden) [6].

Da Aerosole meist aus verschiedenen großen Teilchen bestehen, werden aus den Ergebnissen der Impaktionsuntersuchung der massenbezogene mittlere aerodynamische Durchmesser („mass median aerodynamic diameter“ [MMAD]) und die geo-

Hier steht eine Anzeige.



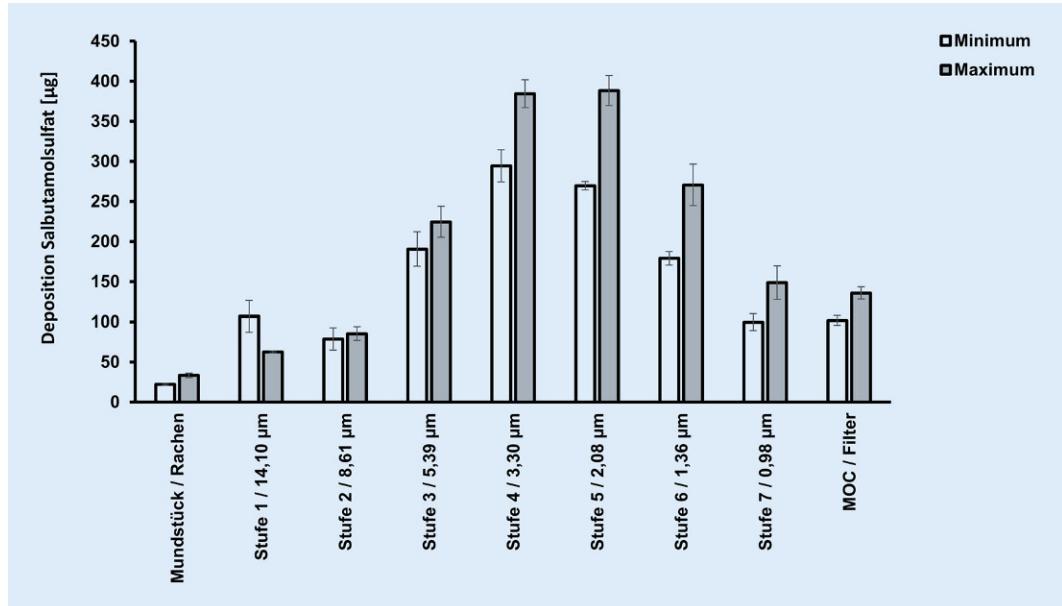


Abb. 3 ▲ Massendepositionsprofil Salbutamolsulfat; $n=3$, Fehlerindikatoren = SD (Standardabweichung). MOC „micro-orifice collector“

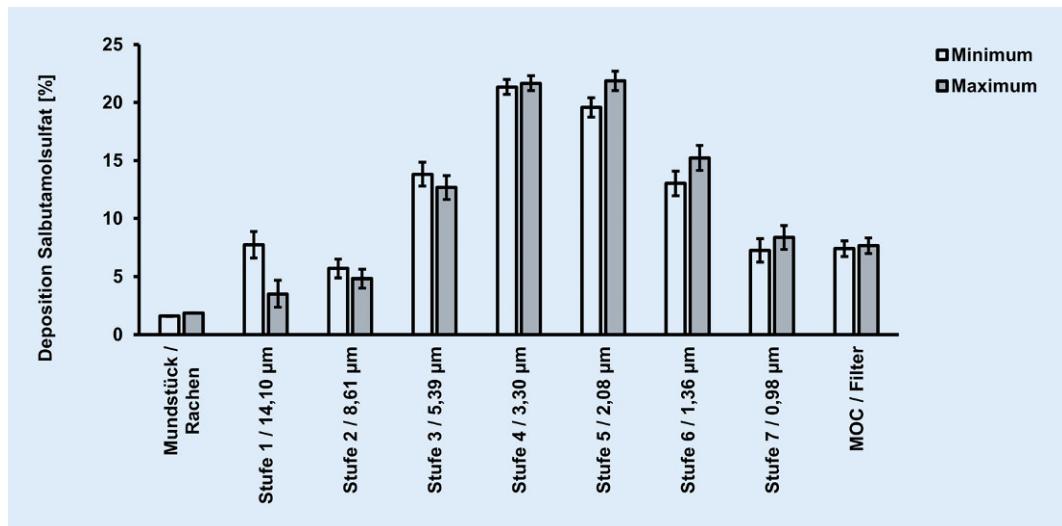


Abb. 4 ▲ Prozentuales Depositionsprofil Salbutamolsulfat; $n=3$, Fehlerindikatoren = SD (Standardabweichung). MOC „micro-orifice collector“

metrische Standardabweichung („geometric standard deviation“ [GSD]) bestimmt, um unterschiedliche Aerosole miteinander vergleichen zu können; 50 % der gemessenen Partikel sind hierbei kleiner als der MMAD-Wert, und 50 % sind größer. Die geometrische Standardabweichung sagt etwas über die Streuung der Partikelgrößen und damit über die Partikelgrößenverteilung aus. Bei einer kleinen GSD streuen die Partikelgrößen weniger weit um den MMAD als bei einer großen GSD.

Im Gegensatz zur aerodynamischen Charakterisierung berücksichtigen andere Verfahren zur Partikelgrößenbestimmung wie die Laserdiffraktometrie (LD) nicht die Dichte des Partikels oder das Verhalten

des Partikels im Luftstrom. Stattdessen wird bei der LD eine volumenbasierte Partikelgrößenverteilung bestimmt [2]. Diese kann mit dem aerodynamischen Durchmesservergleichbar sein, wenn ideal runde Partikel mit einer Dichte von 1 g/cm^3 bestimmt werden. Der Wirkstoffgehalt in einzelnen Partikeln oder Tröpfchen wird bei diesem Verfahren nicht bestimmt. Bei einer inhomogenen Verteilung des Wirkstoffes in den Partikeln (beispielsweise bei Suspensionen) lässt die Bestimmung der Größe keine Aussage über eine mögliche Wirkstoffverteilung zu. Wenn eine Aussage über das Potenzial eines Partikels, die Lunge zu erreichen, getroffen werden soll, kann die LD nur für Vorversuche oder

Näherungen herangezogen werden und muss mit Impaktionsmessungen korreliert werden [15].

Um die Eignung eines Verneblers, der für unterschiedliche Wirkstoffpräparate eingesetzt werden kann, beurteilen zu können, ist laut der amerikanischen Behörde (FDA [Food and Drug Administration]) die Untersuchung mit verschiedenen Wirkstoffen inklusive eines Bronchodilatators gefordert [8]. Zudem muss eine von 2 Partikelgrößenbestimmungen per Impaktion durchgeführt werden.

Die Untersuchung mit wirkstoffhaltigen Präparaten ist sinnvoll, um die inhalierbare Wirkstoffdosis abzuschätzen. Die Anwesenheit von Wirkstoff kann das aerodyna-

Stufe	1	2	3	4	5	6	7
Durchmesser (μm)	14,10	8,61	5,39	3,30	2,08	1,36	0,98

Probe	Lösungsmittelvolumen (ml)
Mundstück	5
Rachen	10
Stufe 1–8 (Stufe 8 = MOC)	5
Filter	5
<i>MOC</i> „micro-orifice collector“	

mische Verhalten im Vergleich zu einer wirkstofffreien Lösung (beispielsweise einer Kochsalzlösung) unterscheiden, da Viskosität, Verdunstungsverhalten und Oberflächenaktivität verändert sein können.

Der in dieser Studie exemplarisch untersuchte Vernebler, der MicroDrop® Calimero 2 von MPV Medical, ist ein speziell für Kinder entwickelter Druckluftvernebler. Er besitzt einen Geschwindigkeitsregler mit Ventilsystem [11], mit dem die Zuluftmenge eingestellt werden kann. Bei maximaler Zuluft wird die wirkstoffhaltige Flüssigkeit mit einer höheren Geschwindigkeit vernebelt, wodurch insgesamt mehr Wirkstoff in der gleichen Zeit in die Lunge gelangen kann. Ob die Einstellung des Reglers einen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung hat, wird in dieser Studie untersucht.

Material und Methoden

Zum Vernebeln der Inhalationslösung wurde der MicroDrop® Calimero 2-Vernebler mit dem MicroDrop® Calimero 2-Kompressor (beide von MPV Medical, Deutschland) verwendet; 1 ml SalbuHEXAL® 5 mg/ml (Wirkstoff Salbutamol, Hexal, Deutschland) wurde vor der Verwendung mit 1,5 ml isotoner Kochsalzlösung (0,9% NaCl, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) verdünnt.

Aerodynamische Charakterisierung

Die aerodynamische Charakterisierung wurde mit einem NGI (Next Generation Pharmaceutical Impactor; Gerät E, Copley Scientific, Vereiniges Königreich) nach der Methode 2.9.44 „Zubereitungen zur Verneblung: Charakterisierung“ [7] des Europäischen Arzneibuchs 10.0 durch-

geführt (Abb. 1). Ein NGI besteht aus mehreren Düsen und Prallplatten sowie einem Mikroöffnungskollektor („micro-orifice collector“ [MOC]), welche alle horizontal nebeneinander angeordnet sind. Die einzelnen Düsen haben eine oder mehrere Öffnungen, dabei wird von Düse 1 bis Düse 7 die Gesamtfläche der Öffnungen immer kleiner, der Luftstrom der durch eine angeschlossene Vakuumpumpe generiert wird, daher schneller. Die Prallplatten liegen mit aufsteigender Düsennummer (Stufe) dichter hinter der Öffnung. Da große Partikelträger sind als kleine, impaktieren diese bei geringerer Stufe. So ist eine Klassierung der Partikel nach ihrem Verhalten im Luftstrom möglich. Die Charakterisierung fand in einer kontrollierten Umgebung mit 45% relativer Feuchte (rF) bei einer Temperatur von 21°C statt.

Vor der Messung wurde der NGI für mindestens 90 min in einem Kühlenschrank bei 2–8°C gekühlt, um eine rasche Verdunstung der vernebelten Tröpfchen während der Messung zu verhindern. Nach Vernebelung evaporieren die Tröpfchen, wenn sie sich nicht in einer Umgebung hoher Feuchte wie im Respirationstrakt befinden, und ihr Durchmesser verringert sich. Wird ein gekühlter NGI für die Messung verwendet, gelangen die Tröpfchen in eine kältere Umgebung. Kalte Luft kann weniger Feuchtigkeit aufnehmen als warme, daher wird die Verdunstung minimiert. In einem 90 min bei 5°C gekühlten NGI gemessene Tröpfchengrößen sind signifikant größer als die durch eine Charakterisierung bei Raumtemperatur ermittelten Partikelgrößen. Auch eine Messung bei Raumtemperatur und einer Luftfeuchte von > 90% mi-

nimierte Verdunstungsprozesse und führt zu konstanteren Messergebnissen [5, 14].

Der NGI wurde mit einer Trigger-Box und einer Vakuumpumpe ausgestattet (Abb. 1). Mit der Vakuumpumpe HCP 5 (Copley Scientific, Vereiniges Königreich) wurde eine Flussrate von 15 l/min ($\pm 5\%$) erzeugt. Dieser Luftfluss entspricht dem europäischen Standard sowie der Monographie 2.9.44 des Europäischen Arzneibuchs und wurde mit einem DFM 2000-Durchflussmessgerät (Copley Scientific, Vereiniges Königreich) eingestellt und überprüft.

Die Cut-off-Durchmesser (der Durchmesser des kleinsten Partikels, der auf der jeweiligen Stufe abgeschieden wird) sind in Tab. 1 aufgeführt.

Das Inhalat wurde bis unterhalb der Markierung der maximalen Füllmenge in das Vorratsgefäß des Verneblers gegeben und die Bestimmung mit dem Zuluftregler in der „Minimum“- und „Maximum“-Position durchgeführt. Der Vernebler wurde für die Vernebelung vorbereitet und mithilfe eines Mundstückes an den NGI angeschlossen. Die Gesamtdurchflusszeit betrug 3 min je Messung. Während dieser Zeit wurden die Proben im NGI gesammelt, anschließend mit der in Tab. 2 aufgeführten Menge Aqua bidest. aufgenommen, und ohne weitere Probenpräparation mittels HPLC („high performance liquid chromatography“) wurde über eine externe Kalibrierung der Wirkstoffgehalt der Proben bestimmt sowie das Depositionsprofil in μg und % der gesamt vernebelten Menge erstellt. Zur weiteren Auswertung, insbesondere zur Berechnung des MMADs und GSDs, wurde die Copley Inhaler Testing Data Analysis-Software, CITDAS 3.0 (Copley Scientific, Vereiniges Königreich) verwendet. Jede Zuluftreglerposition wurde 3-mal untersucht, die dargestellten Ergebnisse sind der Mittelwert der Untersuchungen.

Wirkstoffquantifizierung per HPLC

Die zur Wirkstoffquantifizierung genutzte HPLC besteht aus einem Waters™ e2695-Separationsmodul und einem Waters™ 2489 UV/Vis-Detektor (Waters GmbH, Deutschland). Alle Proben wurden 2-mal injiziert, und die Peak-Fläche wurde mittels Empower 3-Software (Waters GmbH, Deutschland) bestimmt. Nach manueller

Tab. 3 Parameter der Wirkstoffquantifizierung

Parameter	Salbutamolsulfat
Säule	LiChrospher® 100 RP 18 (5 µm), LiChroCART® 125-4 (Merck, Deutschland) mit Vorsäule
Injektionsvolumen	20 µl
Wellenlänge	276 nm
Säulentemperatur	25 °C
Flussrate	1,5 ml/min
Mobile Phase	70 % Essigsäure (0,25 % V/V; pH = 3,0), 30 % Acetonitril
Retentionszeit	3,47 min
Zeit pro Lauf	6 min
V/Volumen/Volumen	

Kontrolle der automatisch integrierten Peaks wurde die mittlere Peakfläche berechnet. Zur Quantifizierung wurde ein externer Standard verwendet. Die genauen Parameter sind in **Tab. 3** beschrieben.

Ergebnisse und Diskussion

Die Salbutamolsulfat-Lösung (SBS, SalbuHEXAL) in Kochsalzlösung ließ sich problemlos mithilfe des MicroDrop® Calimero 2 vernebeln, und der resultierende aerodynamische Durchmesser (MMAD) lag in den betrachteten Fällen deutlich unter 5 µm (**Abb. 2**). Die Verteilungsbreite (geometrische Standardabweichung [GSD]) lag innerhalb des üblichen Rahmens von 1,5 bis 2,5 [10]. Für das Präparat unterschieden sich die MMADs bei minimaler (3,35 µm) und maximaler (2,97 µm) Zulufteinstellung nicht signifikant ($p=0,108$). Die Verteilungsbreite war mit 2,38 für die Minimumeinstellung signifikant größer als 2,17 für die Maximumeinstellung ($p=0,004$).

Mithilfe der Arzneibuch-Methode konnte gezeigt werden, dass der untersuchte Vernebler in der Lage ist, lungen-gängige Aerosole aus wirkstoffhaltigen Lösungen zu erzeugen.

Die Feinpartikelfaktion (FPF, Anteil an Tröpfchen unter 3 µm bezogen auf die gesamt abgegebene Menge) von Salbutamolsulfat bei minimaler Zuluft unterscheidet sich mit $44,15\% \pm 3,44\%$ nicht signifikant von der FPF bei maximaler Zuluft ($p=0,066$). In der maximalen Einstellung resultiert die etwas kleinere mittlere Tröpfchengröße (MMAD) in Kombination mit der engeren Verteilung und größeren vernebelten Menge in einer Feinpartikelfaktion von $49,67\% \pm 2,58\%$.

Das Massendepositionsprofil (**Abb. 3**) von SBS zeigte einen signifikanten Unterschied der gesamten über 3 min vernebelten und im NGI gesammelten Wirkstoffmenge zwischen der „Minimum“- und „Maximum“-Einstellung des Zuluftreglers. In der „Maximum“-Einstellung wurde mit insgesamt 1732,86 µg deutlich mehr Wirkstoff abgegeben als in der „Minimum“-Einstellung mit 1316,41 µg ($p=0,002$). Dabei blieb die relative Verteilung auf den Stufen des Impaktors im Prinzip unverändert (**Abb. 4**). Dieses Ergebnis ließ sich auch für ein Ipratropium-Fertighinalthalat (Atrovent 250 µg/2 ml, Boehringer Ingelheim, Deutschland) reproduzieren (Daten nicht gezeigt).

Fazit für die Praxis

- Mit dem MicroDrop® Calimero 2 von MPV Medical (Parsdorf, Deutschland) lassen sich verschiedene wirkstoffhaltige Präparate erfolgreich mit einer für die Inhalation in die Lunge gut geeigneten Tröpfchengröße vernebeln, sodass eine hohe lungengängige Fraktion erreicht wird, die den Wirkstoff effektiv und reproduzierbar in die Lunge bringt.
- Der MicroDrop® Calimero 2 vernebelt den Wirkstoff Salbutamol mit einem durchschnittlichen MMAD („mass median aerodynamic diameter“) von 2,9 µm, der optimal für die Therapie der unteren Atemwege bei (Klein-)Kindern ist.
- Durch die Veränderung des Zuflussreglers auf minimale/maximale Einstellung wird der Aerosoloutput variiert, die resultierende Tröpfchengröße aber nicht maßgeblich beeinflusst. So kann in der „Maximum“-Einstellung die Vernebelungsgeschwindigkeit bei gleichbleibend idealem Teilchenspektrum erhöht und somit die Therapiezeit verkürzt werden. Besonders in der pädiatrischen Anwendung ist dies von Vorteil.

Korrespondenzadresse



Regina Scherließ

Gutenbergstr. 76, 24118 Kiel, Deutschland
rscherliess@pharmazie.uni-kiel.de

Förderung. Die Studie wurde von MPV Medical finanziert.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. von Abercron und S. Abstreiter sind Mitarbeiter der Firma MPV Medical, die die Studie finanziert hat. R. Scherließ, A. Neustock und A.-M. Struzek geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Abstract

Literatur

1. Amirav I, Newhouse MT (2012) Deposition of small particles in the developing lung. *Paediatr Respir Rev* 13(2):73–78. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2011.05.006>
2. A Brinkmann (2020) Herstellung und Charakterisierung nanodisperser Arzneiformen in wässrigen und nichtwässrigen Medien und Kontrolle der Freisetzung. Dissertation, FU Berlin
3. Ari A (2021) A path to successful patient outcomes through aerosol drug delivery to children: a narrative review. *Ann Transl Med* 9(7):593. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1682>
4. Bechtold K (2007) Pulmonary drug delivery. Basics, applications and opportunities for small molecules and biopharmaceutics. APV-pharma reflexions, Bd. 2. Editio Cantor, Aulendorf
5. Dennis J, Berg E, Sandell D, Ali A, Lamb P, Tservitas M, Karlsson M, Mitchell J (2008) Cooling the NGI—an approach to size a nebulised aerosol more accurately. *Pharm Eur Sci Notes* 2008(1):27–30
6. European Pharmacopoeia Ph. Eur. 10.0/2.09.18.00
7. European Pharmacopoeia Ph. Eur. 10.0/2.09.44
8. Food and Drug Administration (1993) Reviewer guidance for nebulizers, metered dose inhalers, spacers and actuators. FDA guidance document
9. George CE, Scheuch G, Seifert U, Inbaraj LR, Chandrasingh S, Nair IK, Hickey AJ, Barer MR, Fletcher E, Field RD, Salzman J, Moelis N, Ausiello D, Edwards DA (2022) COVID-19 symptoms are reduced by targeted hydration of the nose, larynx and trachea. *Sci Rep* 12(1):4599. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08609-y>
10. Kendrick AH, Smith EC, Wilson RS (1997) Selecting and using nebuliser equipment. *Thorax* 52(Suppl 2):S92–S101. <https://doi.org/10.1136/thx.52.2008.s92>
11. MPV Medical MicroDrop® Calimero2 Gebrauchs-anweisung
12. Robert Koch Institut (2010) Lebensphasenspezifische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Nationalen Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). Kranken-hyg Infektionsverhüt 32(2):56. <https://doi.org/10.1016/j.khinf.2010.03.002>
13. Scherließ R (2022) Inhalationstherapie bei Cystischer Fibrose – Fokus Inhalationssysteme. *Pharmakon* 2022(1):46–52. <https://doi.org/10.1691/pn.2022007>
14. Song X, Hu J, Zhan S, Zhang R, Tan W (2016) Effects of temperature and humidity on laser diffraction measurements to jet nebulizer and comparison with NGI. *AAPS PharmSciTech* 17(2):380–388. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0346-5>
15. Newman S (2009) Respiratory drug delivery—essential theory & practise. Davis Healthcare International Publishing
16. Usmani OS (2019) Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag* 15:461–472. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S160365>
17. Wildhaber J, Kamin W (2010) Inhalationstherapie im Kindes- und Jugendalter. UNI-MED, Bremen

Moist inhalation in children. Importance of the aerodynamic diameter

Background: Diseases of the respiratory tract are among the most common diseases in childhood. For inhalation treatment to be successful, nebulized droplets within a certain size range are required, which must be particularly small (< 3 µm) for children. Aerodynamic characterization of droplet size, here using the MicroDrop® Calimero 2 nebulizer (MPV Medical, Parsdorf, Germany) as an example, is used to assess the dispersion capacity of a particular nebulizer-product combination.

Objective: The characterization of a nebulizer according to pharmacopeial methods is demonstrated exemplarily for one drug product and different nebulizer settings in order to investigate the influence on the deposition profile and the mass-related median aerodynamic diameter of nebulized droplets.

Material and methods: Aerodynamic characterization of SalbuHEXAL® 5 mg/ml nebulized with the MicroDrop® Calimero 2 nebulizer and MicroDrop® Calimero 2 compressor, in a cooled next generation pharmaceutical impactor (NGI). Active substance analysis was carried out by HPLC/Copley inhaler testing data analysis software.

Results and conclusion: The MicroDrop® Calimero 2 successfully nebulizes drug solutions in an aerodynamic droplet size well suited for inhalation into the lungs. By changing the speed controller setting to minimum/maximum air supply the aerosol output is varied but the resulting droplet size is not significantly affected.

Keywords

Aerodynamic characterization · Nebulizer · Next generation pharmaceutical impactor · Mass-related median aerodynamic diameter · Inhalation therapy