

의료용 흡입기 및 분무기의 성능 평가 연구

김성민¹, 정재훈¹, 이주환¹, 노승규²

¹동국대학교 바이오시스템대학 의생명공학과, ²건국대학교 공과대학 전자정보통신공학과

Efficiency test Evaluation Method for Nebulizer & Medicinal Nonventilatory Nebulizer

S.M. Kim¹, J.H. Jeong¹, J.H. Lee¹, S.G. Rho²

¹Department of Medical Bio Engineering, College of Biosystem, Dongguk University

²Department of Electronic information & Communication Engineering, College of Engineering, Konkuk University

(Received September 9, 2009. Accepted October 14, 2009)

Abstract

Nebulizer is designed to atomize medicinal fluid for patient with small particles(0.5-5 μ m) and also able to deliver particles from devices to the lungs when patient inhales air. Several particle size measurements are currently used to size aerosol particles. The most commonly used test is the cascade impactor method in as a standard. But, other methods for comparative particle size distribution data such as the particle size range and reproducibility are acceptable. Therefore, in this study a new test methode is suggested for nonventilatory nebulizer evaluation equipment.

Key words : Nebulizer, Medicinal nonventilatory nebulizer, Medical device, Efficiency test

1. 서론

국내 천식 치료의 대표적인 의료가기로 알려진 ‘의료용 흡입기 및 분무기’는 일반적으로 ‘네블라이저’로 통칭하여 부른다. 일반적인 네블라이저는 컴프레서 모터를 이용하여 준비된 약액을 폐의 깊숙한 부위까지 주입하기 위한 기기로 제품마다 각기 특수한 방법을 이용하여 약액용기에 준비된 약액을 0.5~5 μ m 정도의 매우 작은 입자로 만들어 흡입 또는 분무시킨다. 네블라이저는 흡입형 약물 전달 장치로써 시간에 구애받지 않고 투여 가능하며, 약효 작용이 신속하다는 장점이 있다. 최근에 흡입형 인슐린이 개발되어 의료용 흡입기 및 분무기를 이용한 당뇨 치료법이 새로운 치료 방법으로 대두되고 있으며, 흡입형 인슐린을 이용할 경우 네블라이저의 장점을 유지할 수 있기 때문에 주사형 인슐린과 비교하여 환자의 편의성이 향상된다. 의료용 흡입기 및 의료용 분무기는 기관지, 기관지염, 천식, 폐기종, 기관지 확장증, 진균성 폐질환, 직업성 폐질환, 유행성 감기, 백일해, 가성 후두염, 체장 섬유증, 과다흡연시 흡연자의 점막염증등과 흡연자의 해소병 치료에

사용한다.

국내 의료기기 규격에서 의료용 흡입기는 액상의 약물을 기체 상태로 환자에게 직접 분무하는 기구로 정의되며, 의료용 분무기는 액상의 약물을 환자가 호흡하는 공기 중으로 분무하는 기구로 정의하고 있다. 의료용 흡입기와 의료용 분무기는 약액의 분무 방법에 따라 구분되고, 일반적인 기본 구조는 그림 1과 같다. 네블라이저의 치료 효과에 따른 분무 입자 크기의 뚜렷한 명시는 없지만, 5 μ m이하의 입자가 전 분무량의 60% 이상이면 의학적으로 치료 효과가 있는 것으로 판단된다[1]. 네블라이저의 기기 성능이 우수하다고 판단하는 기준 역시 사용시간 동안 일정한 크기의 분무 입자로 가능한다[2,3]. 따라서 네블라이저의 성능 평가를 위한 항목 중 입자 크기 분석은 반드시 필요하다. 현재 국내에 입자 크기 분석에 관한 연구들이[4] 있지만 입자 크기 분석을 통해 성능 평가가 필요한 의료용 흡입기 및 분무기의 기준 규격과 성능 평가 방법이 마련되어 있지 않다. 국내 의료기기 기준 규격 대부분은 선진국의 기준 규격을 준수하여 제정되고 있지만, 국외 기준 규격에 따라 국내에서 성능 평가를 진행하고자 할 경우, 일부 평가 장비들이 마련되어 있지 않고, 특수한 장비의 경우 사용 방법이 보편화되어 있지 않다. 이러한 문제점을 해결하기 위해서는 국내 보유된 평가 장비를 이용한 대체 성능 평가 방법이 필요하다.

본 연구에서는 입자도 측정을 포함한 성능 평가 진행시 국외에

Corresponding Author : Sung Min Kim
Department of Medical Bio Engineering, College of Biosystem,
Dongguk University, 26, Pil-dong 3-ga, Seoul, Korea 100-715
Tel : +82-2-2269-7203 / Fax : +82-2-2269-7203
E-mail : sungmin2009@gmail.com
“본 연구는 2008년도 식품의약품안전청 용역연구개발사업의 연구비지원 (08142의료기374)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.”

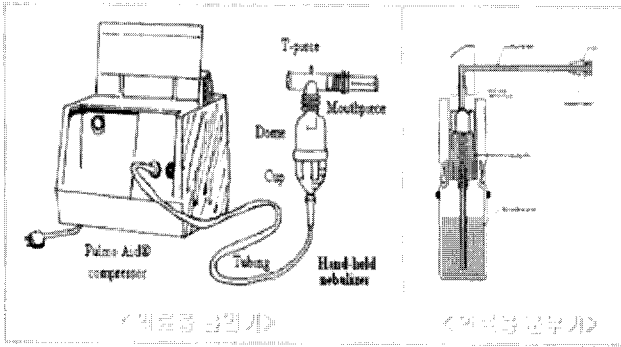


그림 1. 의료용 흡입기 및 분무기의 기본 구조
Fig. 1. Standard components of nebulizer

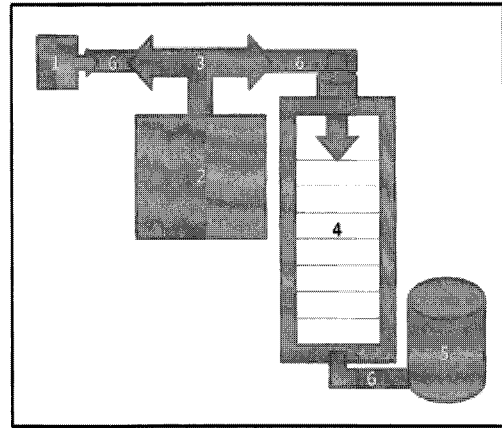


그림 2. 입자도 측정 시험 구성도
Fig. 2. Particle size test system configuration

서 일반적으로 이용하고 있는 cascade impactor를 대신하여, 국내에서 보유하고 있는 의료기기 평가 장비를 사용한 대체 성능 평가 방법을 연구하였다. 추가적으로 입자도 측정 외에도 cascade impactor를 사용하여 평가할 것을 권고하고[5] 있는 다른 시험 평가 항목에 대해서도 대체 성능 평가 방법을 연구하였다.

II. 재료 및 방법

A. 실험 장비

본 연구에서 성능 평가 진행에 사용한 의료용 흡입기는 Omron사의 제품으로 국내에서 가정용 천식 치료기로 사용되고 있다. 기기의 기본 구성은 그림 1과 유사하고 주요 특성은 표 1에 제시된 바와 같이 평균 입자 크기는 약 5µm인 콤프레셔 타입의 기기이다.

B. 실험 방법

국외 기준 규격 ISO 27427에서는 입자도 측정, 분출량 및 분출량비와 잔여 용량 검사를 규격에 명시된 시험 방법에 따라 성능 평가할 것을 권고하고 있다. 국외 기준 규격에서 제안된 시험 방법은 다음과 같다.

표 1. NE-C28의 주요 특성

Table 1. Major characteristics of NE-C28

NE-C28	Specification
Type	Compressor type
Nebulizer Rate	0.4 ml/min (without cap)
Particle Size	*MMAD approximately 5µ m
Appropriate Medication Quantities	2 ml - 7 ml(cc)

1) 입자도 측정

실험은 그림 2와 같이 구성하고, 실험 진행에 앞서 준비 사항은 다음과 같다. Air flow가 10~15 L/min이고, 8단계인 cascade impactor와 collection filter와 연결 가능한 고무 튜브, albuterol (salbutamol) 1%(M/V)의 증류수 용액(약액의 V(부피)에 1%에 달하는 salbutamol의 M(질량)이 반드시 존재해야 함), ISO 23328-1의 기준에 부합하는 breathing system filter를 준비하고, 실험 진행 중 열전달로 인한 증발에 의한 입자의 손실은 무시하도록 한다. 실험 진행 절차는 아래와 같다.

- 먼저 의료용 흡입기에 T-piece를 부착하여 cascade impactor와 연결 가능하도록 한다.
- Cascade impactor를 분해하여 청소(증류수, 건조 등) 한 후, 사용 설명서에 따라 모든 단계와 충돌기표면 등을 다시 조합한다.
- Absolute filter를 cascade impactor의 배출구와 샘플링 펌프 사이에 삽입한다.
- 흡입 펌프와 샘플링 펌프를 작동 시키고 유량을 안정화시킨다.
- 의료용 흡입기를 작동 시킨다. (과적되는 양을 제외한 각 단계의 최대 침전량을 측정하는 샘플링 시간은 의료용 흡입기의 종류에 따라 다름)
- 필요한 시간 동안의 샘플링을 완료한 후 의료용 흡입기의 전원을 끄고 샘플링 펌프, 흡입 펌프 순으로 사용을 종료한다.
- Cascade impactor를 제거하고 각 단계에 따른 albuterol (salbutamol)의 양을 확인한다.

측정된 실험 결과는 cascade impactor의 8 단계에서 수집된 albuterol(salbutamol)의 전체 질량을 식.(1)에 따라 계산하고, 각 단계마다 누적 채집 %는 식.(2)부터 식.(9)의 공식을 이용하여 계산한다. 수식의 F는 입구와 필터를 포함한 모든 salbutamol의 총 질량이고, m1~m8은 각 단계에서 수집된 필터의 무게이며, C1~C8은 각 단계에서 누적된 수집량이다.

$$\begin{aligned}
 F &= m1(\text{including inlet assembly}) \\
 &+ m2 + m3 + m4 + m5 + m6 \\
 &+ m7 + m8 + m \text{ filter} & (1) \\
 C8 &= m8 / F \cdot 100 & (2) \\
 C7 &= C8 + m7 / F \cdot 100 & (3) \\
 C6 &= C7 + m6 / F \cdot 100 & (4) \\
 C5 &= C6 + m5 / F \cdot 100 & (5) \\
 C4 &= C5 + m4 / F \cdot 100 & (6) \\
 C3 &= C4 + m3 / F \cdot 100 & (7) \\
 C2 &= C3 + m2 / F \cdot 100 & (8) \\
 C1 &= C2 + m1 / F \cdot 100 & (9)
 \end{aligned}$$

2) 분출량 및 분출량비와 잔여 용량 검사

국의 기준 규격 ISO27427에서는 분출량 및 분출량비와 잔여 용량 검사도 cascade impactor를 이용하여 시험 평가할 것을 권고하고 있다. 실험 구성 및 준비 사항, 그리고 실험 절차는 위의 입자도 측정과 동일하게 진행한다. 이 실험은 네블라이저를 통해 모두 분무시킨 후 양적인 화학 분석을 통해 네블라이저 사용시 약액 또는 입자의 누수를 확인하는데 목적이 있다.

C. 제안된 대체 시험 평가 방법

1) 입자도 측정

본 연구에서 제안한 입자도 측정의 경우 실시간 분무 입자도 측정기를 사용하였다. 실시간 분무 입자도 측정기는 레이저 광선을 통과하는 입자의 회절 각을 측정하여 입자의 크기를 계산하는 방법이다.[6] 레이저 회절법은 입자 분사 방식 및 입자 분출구의 모양에 구애 받지 않고, 다양한 ‘의료용 흡입기 및 분무기’의 입자 크기 분석이 가능하다는 장점을 지니고 있다. 성능 평가에 사용되는 실시간 분무 입자도 측정기의 경우, 하나의 특정 제품을 사용하기 보다는 실시간 분무 입자 크기별 분석이 가능하고, 총 분무량의 입자 크기별 비율이 계산 또는 확인 가능한 장비를 사용 가능하다.[7]

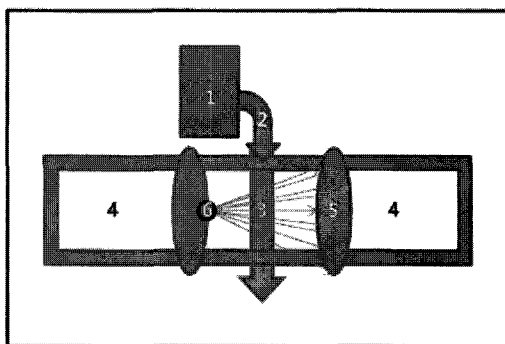


그림 3. 제안된 입자도 측정 시험 구성도
 Fig. 3. Suggested particle size test system configuration

실험 진행에 앞서 주의 사항은 먼지가 적고 공기 이동이 적은 공간에서 실험하도록 하며, 열전달로 인한 증발에 의한 입자의 손실은 무시하도록 하고, 약액은 salbutamol 1%(M/V) 증류수 용액을 사용하도록 한다. 실험 구성은 그림 3과 같고, 다음과 같은 절차에 따라 실험을 진행하였다.

- a. 분무 입자 측정기에 의료용 흡입기(분무기)의 분무 입자가 모두 측정 가능하도록 높이를 고려하여 설치한다.
- b. 의료용 흡입기(분무기)의 작동을 시작한다.
- c. 분무 시작부터 최종 종료 시기까지 (약 10 - 35분가량 : 제품마다 차이가 있음) 최소 4단계 이상으로 나누어 측정하도록 한다.
- d. 정확한 시간 간격으로 측정하며, 가능한 분석 프로그램을 이용하여 데이터 값을 그대로 출력하여 성능 검증에 사용하도록 한다.

2) 잔여 용량 검사

분출량 및 분출량비와 잔여 용량 검사의 평가 목적은 누수를 확인하는 것이다. 그러나 기존의 성능 평가 방법은 cascade impactor를 사용하지 않고는 측정이 불가능하기 때문에 이를 대체 가능한 평가 방법을 연구하여 손쉽게 측정 가능한 잔여 용량 검사 방법을 제안하였다. 제안된 잔여 용량 검사는 약액용기에 남아 있는 잔여 용량 외에는 모두 장비를 통해 분사된 것으로 간주하고, 잔류된 약액에 회석되어 있는 입자의 양을 무게로 측정하여 기기의 성능을 평가하는 방법이다. 실험에 필요한 주의 사항은 본 연구에서 제안된 입자도 측정 방법과 동일하며, 실험 절차는 다음과 같다.

- a. 의료용 흡입기(분무기) 약액 용기의 무게를 측정한다.
- b. 약액 용기의 salbutamol 1%(M/V)를 채운 후 약액 무게를 표시한다.
- c. 모두 분무 후에 약액 용기의 수분을 제거하기 위해 다시 24시간 동안 데시케이터(수분을 흡수할 수 있는 CaCl2(칼슘 클로라이드)나 MgSO4(마그네슘 설페이트를 아래쪽에 채워 넣은 보관함)에 보관하여 수분 제거 후 약액 용기의 무게를 측정한다.
- d. c의 약액 용기의 무게에서 처음 약액 용기의 무게를 제외하면, 잔여 용량이 측정된다.

III. 결과

1) 입자도 측정

규격에 제시된 실험 방법에 따라 실험을 진행하고자 하였으나, 국내 시험 기관에는 적합한 cascade impactor가 전무한 것으로 조사되었다. 일부 대기 환경 관련 연구 기관에서 cascade impactor를 보유하고 있으나, 공기 유량이 30L/min이상이거나 혹은 7L/min이하였고, 7L/min이하의 장비는 대부분이 8단계 이하이었다. 공기 유량이 다른 장비를 이용하면 흡입력의 큰 차이 때문에 결과 값에 큰 영향을 미치기 때문에 성능 평가 결과로 사용하기

표 2. Cascade impactor (공기 유량 30L/min, 8단계) 측정 결과
Table 2. Cascade impactor (공기 유량 30L/min, 8단계) test results

단계	(μ m)	분무된 입자의 평균 비율(%)
Inlet	18	90.697
1	10	90.590
2	5.6	90.547
3	3.2	90.439
4	1.8	89.537
5	1.0	86.121
6	0.56	71.963
7	0.32	35.740
8	0.18	13.621

에는 어려움이 있지만, 제안된 성능 평가의 문제점을 분석하기 위해 실험을 진행하였다.

표 2의 결과는 model M100/110NR non-rotating MOUDI impactor로 공기 유량 30L/min인 장비로 실험한 결과이다. 실험 결과만 보면 성능이 우수하다고 판단 가능한 결과를 나타내지만 공기 유량이 제안된 기준의 2배 이상인 관계로 성능 평가 결과로 사용하기에는 부적합하다. 표 3의 결과는 MSP Corporation의 model 135 mini MOUDI impactor를 이용하여 측정된 결과로 장비의 공기 유량은 2L/min이고, 단계는 6단계이다. 하지만 저유량 cascade impactor의 경우는 의료용 흡입기(분무기) 사용 시 수분이 다량으로 채집되어, 입자 채집조차 어려웠다. 채집된 입자 역시 흡입 되었다기보다는, 흘러 들어갔다는 표현이 적합할 정도로 많은 수분이 impactor내에서 확인되었다.

2) 제안된 입자도 측정

본 연구에서 사용한 측정기는 레이저를 이용한 방식의 분무 입자 측정기로 입자도 측정 실험에서 측정된 입자 크기는 평균 직경으로 정의되었고, 이값을 이용해 제시된 각 제품 특징인 MMAD

표 3. Cascade impactor (공기 유량 2L/min, 6단계) 측정 결과
Table 3. Cascade impactor (공기 유량 2L/min, 6단계) test results

단계	Effective Cut-off Dia(μ m)	분무된 입자의 평균 비율(%)
Inlet	18	99.408
1	10	90.533
2	5.6	73.373
3	3.2	46.154
4	1.8	25.444
5	1.0	10.651
6	0.56	3.550

표 4. 대체 성능 평가의 측정 결과
Table 4. Results of the present particle size test

시간	평균 입자 크기 (μ m)	분무된 입자의 평균 비율(%)
최초	4.06	81.84
5분후	4.12	81.26
10분후	17.82	80.46
15분후	4.08	81.61
20분후	3.91	83.25
25분후	3.91	83.25
총	6.31	81.95

와 비교하였다.

기존의 입자도 측정과 동일한 Omron사 제품으로 실시간 측정하였다. 제품의 총 분무량의 평균값을 구하기 위하여 의료용 흡입기의 최초 분무 시작시점으로부터 최종 분무 종료 시점까지 총 6단계로 나누어 5분마다 측정된 결과 값을 분무 입자 평균값으로 도출하였으며, 실험 결과는 표4와 같다. 단계별 실험을 종합해 볼 때, 평균 입자 크기는 6.31 μ m이고, 6.63 μ m이하의 입자가 총 분무량의 81.95% 인 것이 확인되었으며, 이러한 결과값은 기기성능평가에 사용 가능하다.

표4에서 10분대에 평균 입자 크기가 갑자기 증가된 이유는 100 μ m 이상의 입자가 소량 측정되었기 때문이다. 이는 cascade impactor를 사용한 실험에서는 확인할 수 없는 결과로, 의료용 흡입기(분무기)의 분무시 분출구 부분에서 일부 기포가 발생되어 측정된 값으로 추정된다.

실험 진행시 간격 조절을 통해 기포가 형성되는 부분의 측정값을 배제할 수도 있지만, 기포가 생성되는 정도를 기기의 성능 평가 항목으로 추가 가능하다고 사료된다. 기포가 발생한 점을 배제한 결과값을 계산한 결과 평균 입자 크기는 약 4~5 μ m로 제품 특징에 제시된 약 5 μ m 이하 값에 부합하는 결과를 확인하였다.

3) 잔여 용량 검사

Omron사 제품의 경우 약액 용기에 약액을 채울 수 있는 최대 용량의 표시(max)까지 채웠을 경우 7g의 약액이 사용되었다. 약액은 30분경과 후 약액이 육안으로 확인이 불가능하였고, 이 시점에서 종료 소음이 발생하여 35분경과 후에 사용을 종료하였다. 표 5

표 5. 잔여 용량 검사 결과
Table 5. Results of mass balance test

약액용기 무게	약액 용기 무게 [약액 포함 무게]	잔여 용량
29.95g	36.95g	0.022 mg

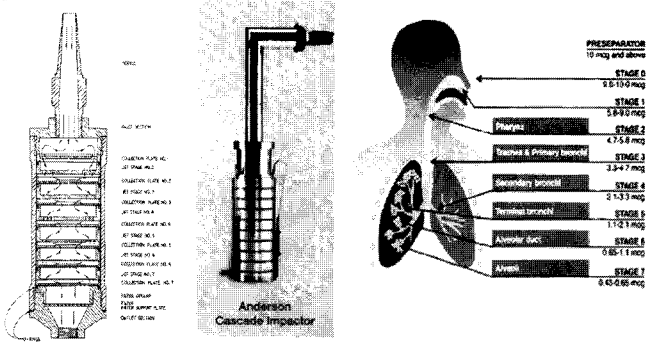


그림 4. Cascade impactor의 흡입 입자도
Fig. 4. Inhalation particles of cascade impactor

에서처럼 약액이 포함된 약액 용기 무게에서 약액 용기 무게를 제외시킨 후 데시케이터에 보관후의 잔여 용량은 0.003g 이었다. 이는 처음 약액에 포함된 0.07g의 salbutamol 용량에 1%에도 미치지 못하는 결과로 잔여 용량이 적을수록 우수한 장비로 판단 가능하다.

IV. 고 찰

일반적으로 체내에 흡입된 입자 크기는 그림 4과 같이 기도 상부에서 5µm, 기도 하부에서 2 - 6µm, 폐부위에서 0.5 - 3µm로 간주되며, 약액이 몸속의 어느 부분까지 흡입되는가를 결정짓는 중요 항목이다[8] 입자 크기에 있어 5µm보다 큰 입자들(5~100µm)은 대부분 비 인두 강에서 침착 되고, 5µm보다 작은 입자들은 주로 폐에 침착된다. 그러나 0.5µm보다 작은 입자들의 경우 약 15%만이 폐포에 침착하는데 이는 중력의 영향과 더불어 분사된 약물의 침착 시간이 호흡 주기보다 길기 때문에 흡입된 0.5µm 미만의 약은 다시 체외로 배출된다고 간주한다[9]. 입자도 측정에 적합하진 않지만, 공기 유량과 단계가 다른 cascade impactor를 이용하여 실험을 진행한 결과, 본 연구에서 제안한 입자도 측정 실험에서는 확인 할 수 있는 분무 시 기포로 형성되는 정도를 측정할 수 없다는 단점을 발견하였다. 분무 시에 기포가 형성되는 입자들은 의료용 흡입기의 경우 입자가 인체 내로 흡입 가능하지만, 의료용 분무기의 경우 인체 내로 흡입이 어려운 입자로 구분 가능하기 때문에 분무 시 기포로 형성되는 입자의 양도 무시할 수 없는 측정값으로 사료된다.

본 연구에서 제안한 입자도 측정 실험에 사용한 실시간 분무 입자 측정기의 경우, 흡입된 입자의 확인은 어렵지만 흡입되기 위한 필수 조건인 분무 입자의 크기의 확인이 가능하다. 또한 분무 시 기포로 형성되는 입자의 양도 측정이 가능하여 cascade impactor를 사용하여 실험한 경우와 비교해 볼 때, 기기의 특징에 부합할

뿐만 아니라 추가적인 측정 결과를 보이고 있다. 제안한 성능 평가 방법의 성능 평가에 대한 안전성과 유효성을 확인하기 위해서

는 의료용 흡입기 분무기 평가에 적합한 cascade impactor를 이용한 추가적인 실험 진행이 필요하다. 추가적인 연구를 통해 의료용 흡입기 및 분무기의 성능 평가에 적합한 cascade impactor를 이용한 결과와 본 연구에서 제안된 입자도 측정 결과값을 비교할 경우, 유효할 것으로 추정된다.

위의 실험 결과에서 기존의 분출량 및 분출량비와 잔여 용량 검사의 결과를 제외시킨 이유는 실험 진행 과정에서 필터의 무게를 정밀한 저울을 이용하여 3~4번 측정한 평균값을 사용하였음에도 불구하고, 실험 전 필터무게와 약액에 희석한 입자의 무게를 모두 합한 값보다 실험 후 필터 무게의 총합이 더 높게 나왔기 때문이다. 이는 필터를 이동 및 보관하는 과정에서 필터에 불순물의 무게가 추가된 것으로 예상된다. 또한 기존의 분출량 및 분출량비와 잔여 용량 검사는 실험 환경을 구성함에 있어, 적합한 cascade impactor를 이용하여도 정확한 누수를 확인하기에는 부적합한 부분이 있다. 약액이 약액용기에서 의료용 흡입기(분무기)의 분출구를 통해 cascade impactor로 흡입 경로를 만들기 위해 사용된 고무 튜브에 입자가 잔류될 가능성이 매우 높다. 추가적으로 cascade impactor 내에 필터가 아닌 다른 곳에 입자가 잔류될 경우 입자의 누수를 정확히 평가하기에는 부적합한 실험 구성된다. 이러한 문제점들을 고려해 볼 때, 의료용 흡입기(분무기)의 누수 평가는 제안된 잔여 용량 검사를 대신하여 평가하는 것이 가능하고 유효할 것으로 판단된다.

본 연구 내용과 같이 국외 기준 규격을 준수하면서도 국내에 구비되어 있는 평가 장비를 이용한 성능 평가 방법의 대체 연구가 필요하다고 사료된다.

V. 결 론

본 연구에서는 국내에서 보유하고 있는 의료기기 평가 장비를 사용한 대체 성능 평가 방법을 연구하였고, 제안된 입자도 측정 방법으로 실험하였을 경우 표 1의 제품 주요 특징에 제시된 약 5µm 이하 값에 부합하는 결과를 나타내었다. 또한 분출량 및 분출량비의 경우에는 cascade impactor를 이용한 실험의 문제점을 도출하였고, 잔여 용량 검사에서는 저울과 데시케이터를 이용하는 간단한 평가 방법으로도 누수 되는 정도를 확인할 수 있었다.

국내 의료기기의 규격 및 성능 평가와 관련된 학술적 연구가 더욱 활발해 진다면, 우수한 성능의 국내 의료기기 개발에 이바지할 것으로 기대된다.

참고문헌

- [1] Dieter Köhler, Wolfgang Fleischer Established Facts in Inhalation Therapy, Arcis Verlag, pp.8-11.
- [2] Ryan G, Dolovich MB, Obminski G, Cockcroft DW, Juniper E, Hargreave FE. Influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation. *J Allergy Clin Immunol*, vol.67, pp.156-61,

- 1981.
- [3] Barry PW, O'Callaghan. An in vitro analysis of the output of budesonide from different nebulizer. *J Allergy Clin Immunol*, vol.104, pp.1168-73, 1999.
- [4] Keum-Shil Cho, Jin-Sup Shin, and Jung-Hyun Kim, Measurement of Particle Size and Particle Size Distribution, *Polymer Science and Technology* vol.15, No.2, April 2004.
- [5] Anaesthetic and respiratory equipment - Nebulizing systems and components, ISO/DIS 27427 : 2007.
- [6] Kwong WT, Ho SL, Coasts AL. Comparison of nebulized particle size distribution with Malvern laser diffraction analyzer versus Andersen cascade impactor and low flow marple ersonal cascade impactor. *J Aerosol Med*, vol. 13, pp.303-14, 2001.
- [7] Reviewer Guidance for nebulizers, metered dose inhalers, spacers and actuators, CDRH final guidance Cover Sheet, October 1, 1993.
- [8] F. Abroug, S.Nouira, A. Bchir, R. Boujdaria, S. Elatrous, S Bouchoucha, A Controlled trial of nebulized salbutamol and adrenaline acute severe asthma. *Intensive Care Med*, vol.21, pp.18-23, 1995.
- [9] Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, Schiller CF, Stahlhofen W., Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 μm , *J Aerosol Sci*, vol.17, pp.811-25, 1986.
- [10] H.S. Mangat, G.A. D'Souza, M.S. Jacob, Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial, *Eur Respir J*, vol.12, pp.341-344, 1998.
- [11] Bennett P. deBoisblanc, MD, FCCM; Peter DeBleieux, MD; Scott Resweber, MD; Evan E. Fusco, MD; Warren R. Summer, M; Randomized trial of the use of heliox as a driving gas for updraft nebulization of bronchodilators in the emergent treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Crit Care Med* vol.28, No.9, 2000.
- [12] Richard N. Channick, F. Wayne Johnson, Penny J. Williams, William R. Auger, Peter F. Fedullo, Kenneth M. Moser and John W. Newhart, Pulsed Delivery of Inhaled Nitric Oxide to Patients With Primary Pulmonary Hypertension: *An Ambulatory Delivery System and Initial Clinical Tests*, *Chest*, vol.109, pp.1545-1549, 1996.
- [13] Kyung-Jung Lee, Youn-Sun Lee, Kyung-Hoan Choi*, Hyung-Ro Yoon, A study on the microcomputer based infusion pump, *Journal of Biomedical Engineering Research*, Jun 005(01): 63-68, 1984.