

فاکتورهای عمومی مؤثر بر انتقال دارو به ریه

ترجمه: دکتر ثریا منتظری

خلاصه

نخستین وسیله‌ای که برای انتقال برونکودیلاتورها و کورتیکواستروئیدها جهت درمان آسم ساخته شد، عبارت بود از افشانه‌های تحت فشار با مقدار مشخص دارو (MDI_p)^{*}. هر چند این MDIها برای بیماران مناسب تلقی می‌گردیدند، لیکن دارای برخی معایب جدی همانند رسوب در ناحیه حلقی - دهانی (این امر به سبب سرعت انتقال آنها می‌باشد)، و نیز هماهنگی ضعیف بین استنشاق و فعال بودن آن در بیماران بودند. این امر منجر به توسعه روش جایگزینی نظیر افشانه‌های با پودر خشک (DPI)** گردید. با این وجود DPIها نیز دارای مشکلاتی هم چون مشکلات کار کردن با آنها (handling)، اندازه‌گیری و سنجش ذرات بسیار ریز آنها بودند. اکنون وسایل جدیدی مانند Easi - Breathe و Diskus در دسترس قرار دارند که این مشکلات را حل می‌کنند. وسیله مطلوب آن است که بتواند به یک نسبت وسیع ذرات قابل استنشاق را در حد ذرات قابل پخش، ایجاد نماید. هم چنین باید بتواند در هر بار مقدار مساوی و دقیق از دارو را به بیمار برساند. جهت

رسیدن به این اهداف، ابداعات بیشتری در آینده لازم است.

مقدمه

هنگامی که دکتر Mark Everard مشاور بیماریهای اطفال در بیمارستان اطفال شفیلد در سال گذشته به ارائه مطالبی با عنوان «سؤالی در مورد آسم» در کنفرانس دارویی پرداخت، اعلام کرد که مقدار داروهایی که به ریه می‌رسند، کمتر از میزان واقعی یا تجویز شده می‌باشد و میزان داروی مصرف شده کمتر از حداقل دُز مؤثر بوده است. بنابراین بهتر است که نتایج بالینی دارو را با اصلاح دُز تجویز شده بهبود بخشید. به منظور رسیدن به این هدف، ۳ فاکتور مداخله‌گر بایستی منظور شود: بیمار، فرمولاسیون دارو و وسیله به کار رفته. ابزار به کار رفته بایستی به دقت مقدار دارو را اندازه‌گیری نماید. از آنجا که این مقدار باید به طور رضایت بخشی در طول استنشاق انتقال یابد، میزان کل داروی وارد شده (entrainment) نیز اهمیت دارد. بالاخره، تمام ذرات دز نافذ، بایستی دارای اندازه مناسب جهت نفوذ باشند.

افشانه‌های تحت فشار با مقدار مشخص دارو (pMDI)

این وسیله‌ها دارای چند مزیت هستند از جمله: تقاضای زیاد بازار و انرژی داخل فرمولاسیون آنها (یعنی رهاننده‌ای که باعث ایجاد ذرات قابل استنشاق می‌شود). این وسایل، قابل حمل و نقل و بدون مزاحمت هستند. با این وجود آنها نیز دارای برخی معایب جدی می‌باشند. همین که ذرات به وسیله انرژی داخلی تولید می‌شوند، با سرعت زیاد حرکت می‌کنند. از این رو باعث برخورد با قسمت حلقی - دهانی می‌شوند و مقدار آنها برای رسیدن به ریه کاهش می‌یابد. در نتیجه pMDI نمی‌توانند برای مقادیر دارویی وسیع به کار روند. عیب دیگر آن هماهنگی ضعیف با بیمار می‌باشد. به علاوه، ثابت شده است که فرمولاسیون با رهاننده غیر کلروفلوئوروکربن (CFC) یعنی هیدروفلوئورو آلکان (HFA) نیز مشکل می‌باشد.

به طور مثال، بعضی فرمولاسیون‌های HFA در بکومتازون دی‌پروپیونات (BDP)، از اتانول جهت حل کردن دارو استفاده می‌کند و پروسه نهایی به جای سوسپانسیون تثبیت شده با سورفاکتانت‌ها، اتمیزاسیون (تبدیل به ذره کردن) یک محلول است. اندازه متوسط ذره کمتر از ۲ میکرومتر است، در حالی که در فرمولاسیون‌های با CFC (که در آنها اندازه ذرات به قدری است که ماده مؤثره را بتوان خرید کرد) به طور متوسط دارای قطر ۳ تا ۴ میکرومتر می‌باشند.

این فرمولاسیون‌های جدید هم چنین ذراتی با اندازه‌های بسیار متفاوت تولید می‌کنند، به طوری که در مقایسه با ۱۰۰ میکروگرم pMDI‌ها،

تنها ۵۰ یا حتی ۲۵ میکروگرم BDP لازم است (یعنی میزان داروی مورد نیاز به نصف تا یک چهارم فرمولاسیون‌های رایج می‌رسد). علاوه بر این به دلیل نسبت زیاد ذرات کوچک در فرمولاسیون HFA BDP، مواجهه آلوئولی زیادی صورت می‌گیرد که این حالت در pMDI‌های معمولی صورت نمی‌پذیرد.

پزشکان با بیمارانی که نمی‌توانند pMDI‌ها را به درستی استفاده کنند، زیاد برخورد داشته‌اند (جدول ۱). در حقیقت، ساعتها وقت صرف می‌گردد تا به بیماران آموزش داده شود چگونه از دستگاه به خوبی استفاده کنند. در حالی که مشورتها و توصیه‌های زیادی برای بهبود وضعیت استفاده از pMDI‌ها انجام می‌پذیرد، مسئله استفاده غیر صحیح هنوز به جای خود باقی است. استفاده غیر صحیح با دستگاه‌های جدید مانند Easi-Breathe (استنشاق آسان) نیز وجود دارد. مقصود از کاربرد چنین وسایلی این است که هماهنگی بین آزاد شدن مقدار دارو (که بخش ذاتی وسیله است) و روند استنشاق، بهبود یابد.

جدول ۱ - میزان استفاده نادرست از pMDI‌ها در بیماران

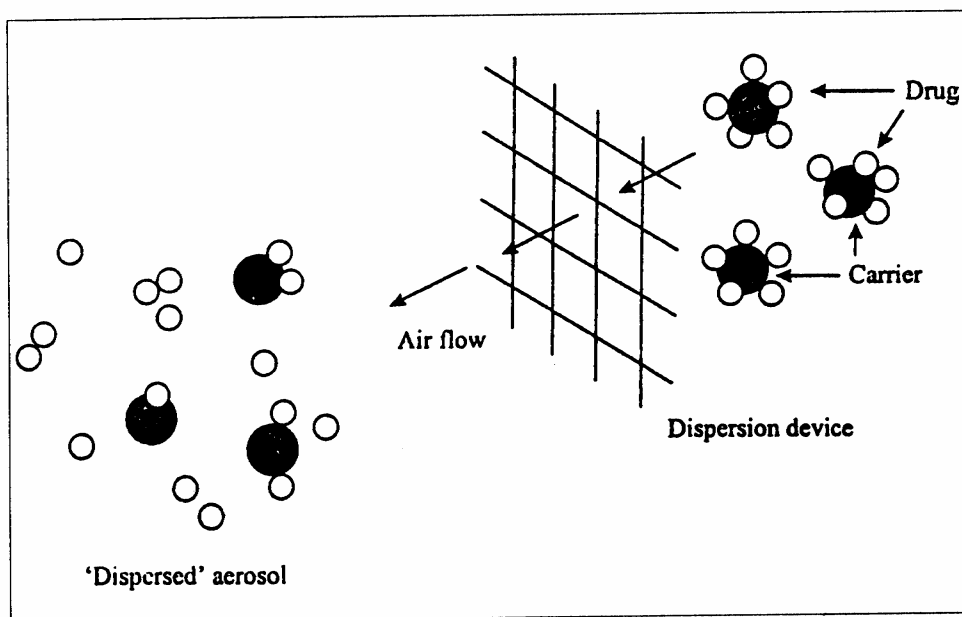
علت	درصد استفاده نادرست
برداشتن در پوش	۷
تکان دادن افشانه	۲۳
بیرون دادن نفس (بازدم)	۲۹
استقرار در داخل دهان	۲۹
آهسته استنشاق کردن	۶۴
بکار انداختن دستگاه در ابتدا	۵۷
ادامه دادن استنشاق	۴۶
نگاه داشتن نفس	۲۳
بیرون دادن نفس به آهستگی	۵

مانند لاکتوز همراه می‌گردند. هنگامی که طی استنشاق، مواد از درون دستگاه عبور می‌کنند، بخشی از آنها تجزیه می‌شود تا بتواند ذرات قابل استنشاق را ایجاد نماید (شکل ۱). مقدار این بخش معمولاً کم است (حدود ۲۰ - ۱۰ درصد) و هنوز به میزان قابل توجهی رسوب حلقی - دهانی وجود دارد، چون بیشتر داروها به صورت مخلوط با ذرات درشت حامل باقی می‌مانند. در هر حال DPIها یک مزیت ذاتی دارند. این مزیت، تجمع‌زدایی (پراکنده شدن) دارو با تنفس (بازدم) می‌باشد. از این رو یک هماهنگی طبیعی بین تولید ابر آئروسولی و بازدم وجود دارد ولی کیفیت ابربستگی به بیمار دارد. تحقیقات مهم اخیر در رابطه با انتقال کرومogliکات سدیم در داوطلبینی که از Spinhaler استفاده کرده‌اند، نشان می‌دهد که

از طرف دیگر، اساس Spacehaler متفاوت می‌باشد. این وسیله دارای ذرات درشت و سریع حرکت است که توسط یک محرک اصلاح شده تولید و مقدار کمی از ذرات قابل استنشاق را عمیقاً نفوذ می‌دهد. هر چند چنین پیشرفتهایی به حفظ جایگاه آینده MDIها کمک می‌کند، معایب ذاتی این وسایل باعث شده که به جایگزینی این سیستم فکر شود.

افشانه‌های با پودر خشک (DPIs):

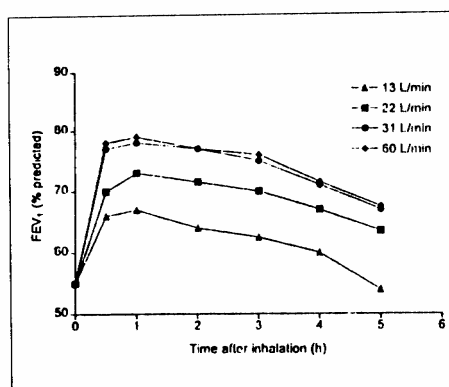
یکی از مشکلات فرمولاسیون در سیستم پودری آن است که کار کردن، اندازه‌گیری و سنجش داروهایی که برای ارسال (تجمع) به درون ریه به قدر کافی نرم و ریز باشند، بسیار مشکل می‌باشد. در نتیجه چنین داروهایی باید با مواد دیگر مخلوط شوند که معمولاً با حامل‌هایی



شکل ۱ - جدا شدن دارو از حامل با عبور از دستگاه منتشر کننده برای تولید آئروسول «پراکنده شده». فقط قسمتی از مخلوط دارو و + حامل برای ایجاد ذرات قابل استنشاق، تجزیه می‌شود.

Borgstrom و همکاران، هماهنگی بالینی قدرت تغییر در مقدار دارویی که با (توربوهاالر) ایجاد می‌شود را بررسی کردند. قدرت تغییر مقدار دارویی انتشار یافته با (توربوهاالر) خیلی بیشتر از pMDI که مقادیر بسیار دقیقی را ایجاد می‌کند، بود (جدول ۲). علیرغم این، توربوهاالر خیلی بیشتر از pMDI به ریه دارو می‌رساند (۱۹/۵٪ در برابر ۶/۳٪ از مقدار اسمی). لذا اصول پایه تولید ابرآئروسولی به وسیله بازدم، خاصیت بالینی دو دستگاه را کاملاً تحت تأثیر قرار می‌دهد. برخلاف سیستم تحت فشار، DPI قادر به یک تصفیه مهم می‌باشد. این مطالعات هم چنین نشان می‌دهد که اصلاحاتی در مصرف متغیر در یک بیمار و یا در چند بیمار با افشانه‌های پودری در مقایسه با pMDI صورت پذیرفته که در نتیجه هماهنگی آزاد شدن مقدار دارو و بازدم است.

مقدار داروی انتقال یافته به ریه خیلی بیشتر است و بیک میزان جریان بازدم نیز بالاتر است. Pedersen و همکاران مطالعه‌ای روی انتقال تربوتالین (۲۵۰ میکروگرم) در کودگانی که از توربوهاالر Turbuhaler استفاده کرده بودند با درجات بازدمی متفاوت، انجام دادند. این مطالعات نشان داد که پاسخ بالینی با افزایش میزان بازدم (و احتمالاً تعداد ذرات قابل تنفس)، بهبود می‌یابد (شکل ۲).



شکل ۲- اثر تربوتالین (۲۵۰ میکروگرم) در نسبت‌های مختلف استنشاق بر حجم بازدم در ۱ ثانیه (FEV1) در اطفال.

TABLE 2. Insulin bioavailability is dependent on regional deposition in the lung.

Reference	Species (number)	Penetration index		
		(P:C)	t _{max} (min)	F (%)
Colthorpe <i>et al.</i> (4)	Rabbit (4)	0.3	11	5.6
		1.5	12	57
Pillai <i>et al.</i> (5)	Rhesus monkey (6)	1.6	10-20	63
		3.1	10-20	Approx. 100

Abbreviations: P=peripheral; C=central; t_{max}=time to maximum plasma concentration; F=bioavailability.

جدول ۲

مثال‌های اولیه از افشانه‌های پودری شامل Rotahaler, Spinhaler و Berotec می‌باشد. DPI ساده از پیش اندازه‌گیری شده مانند اسپین هالر، از یک کپسول استفاده می‌کند. در حالی که چنین وسیله‌هایی مزایایی مانند همگنی دز به طور مناسب، اندازه متراکم، تناسب دز، عدم محدودیت اندازه دز (۲۰-۳۰ میلی گرم در صورت لزوم) و قیمت کم را دارا می‌باشند، مع الوصف برای بیماران خیلی مناسب نیستند.

یکی از اصلاحات مهم در استفاده از افشانه‌های پودری در مخزن DPI صورت پذیرفته است (به طور مثال توربوهاالر). مخزن DPIها به MDIها بسیار نزدیکتر شده‌اند. مع الوصف مخزن DPIها دارای معایبی از جمله مشکلات مربوط به یکنواخت بودن دز، پیچیدگی و قیمت بالا می‌باشند و هم چنین نسبت به رطوبت حساس هستند و عموماً دز آنها با اندازه مخزن محدود می‌شود.

با این وجود یک توازن جالب بین پیش سنج و سیستم پودر خشک و مخزن وجود دارد و بهترین جوه هر دو سیستم درون (دیسکوس) به کار رفته است (که در انگلستان و بعضی کشورهای دیگر به اکوهاالر Accuhaler معروف می‌باشد). این دستگاه شامل مزایای سیستم پیش سنج است، ولی دزهای چندگانه را نیز در برمی‌گیرد. یک وجه مهم DPIها حفاظت از دز می‌باشد. بسیار مشکل است که پودرها را در مخزن دستگاه محافظت کنیم در حالی که آنها به رطوبت بسیار حساس هستند، لیکن (دیسکوس) بر این مشکل فایده‌آمده و مقادیر دارویی در یک پوسته نفوذناپذیر قرار گرفته‌اند.

افشانه مطلوب

افشانه مطلوب دستگاهی است که در آن حداقل ۸۰٪ مقدار داروی انتشار یافته شامل ذرات قابل استنشاق باشد. هم چنین بایستی مقدار دقیق و یکسانی از دارو را به بیمار برساند.

فرمولاسیون

هنگام بهسازی در فرمولاسیون، شرایط فرآیند، اندازه حامل، نسبت حامل و دارو و ترکیبات ثالث می‌تواند تغییر یابد و سطوح نیز اصلاح شوند. مثال جدید، عدم فعالیت یک سطح سوبسترایی حامل می‌باشد. تئوری چسبندگی ذرات کوچک به ذرات بزرگ، چنین پیشنهاد می‌کند که مناطق فعالیت کم و زیاد وجود دارند و در این حالت (لوسین) به عنوان یک تغییر دهنده چسبندگی اجزای ثالث اضافه می‌شود. این امر، توانایی انرژی بازدم بیمار را بسیار تشدید می‌کند تا ذرات فعال دارو جابه‌جا شوند و بنابراین مقدار مؤثر دارو افزایش یابد.

در هر حال ممکن است محدودیت‌هایی برای اصلاح فرمولاسیون در تولید دستگاه کاملاً مؤثر وجود داشته باشد. ممکن است برای DPIها آینده‌ای متصور شود که انرژی لازم برای تجزیه (پودر - حامل) در داخل دستگاه قرار گیرد. یکی از پیشرفته‌ترین وسایل از این نوع، افشانه Dura Spiros است که به روش الکترونیک / مکانیک، ابر ایجاد می‌کند و بازدم را با عملیات هماهنگ می‌کند.

دارو

بی تردید، دارو یکی از مهم‌ترین فاکتورهایی است که بر انتقال به ریه اثر می‌گذارد. اندازه،

شکل‌شناسی سطح و چسبندگی آن را می‌توان با انرژی سیال در حین آسیاب، اسپری خشک کرد و سایر تکنیک‌های جدید را کنترل نمود. روشی که توسط آن ذرات ریز برای انتقال به ریه تولید می‌شوند، یک محدودیت عمده برای فرمولاسیون و نیز دستگاه می‌باشد. با وجود این، فن‌شناسی موجود روشهای متعددی جهت تولید ذرات با قطرهای مناسب و سطح معین پیش روی ما می‌گذارد. در نتیجه آنچه بیشتر در رابطه با DPIها قبل از انتقال آنها به ریه وجود دارد، آزاد شدن دارو است که با MDIها که ظاهراً بیشتر توسعه یافته‌اند، اختلاف دارد. اثبات این مورد جالب توجه خواهد بود بخصوص زمانی که فرمولاسیون جدید HFA وارد بازار شود.

سایر دستگاهها

تکنولوژی جایگزینی دستگاهها نیز در حال پیشرفت است. این مسئله در نزد همه پذیرفته شده که یک مایع را آسانتر از جامد می‌توان به ذرات بسیار ریز تقسیم کرد. به طور سنتی این امر با نبولایزرها انجام می‌گیرد که در کلینیک‌ها جایگاه خود را دارند. مزیت نبولایزرها این است که ذرات با سرعت تنفس هماهنگی دارند و در نتیجه انتقال دارو به طور مؤثر انجام می‌شود. مع‌الوصف، تردیدهایی در مورد دقت عمل نبولایزرها وجود دارد و در حال حاضر انتقال مقدار ذرات ریز به وسیله نبولایزرهای ویژه و نحوه عمل با آنها معین می‌شود. پیشرفت در این زمینه ادامه دارد.

یکی از این پیشرفت‌ها AERTM می‌باشد که مایع را تحت فشار از طریق یک پیکان با سوراخ ریز با فشار، نبولایز می‌کند تا بتواند اسپری

ظریف از ذرات با میزان کنترل شده و دقیق ایجاد نماید. دستگاه Bineb نیز از روند مشابهی پیروی می‌کند. در حال حاضر، مؤثرترین روش انتقال دارو در راههای تنفسی بر مبنای تکنولوژی جدید استفاده از سیستم نبولایزر می‌باشد. مطالعات در زمینه چنین نوآوری‌هایی نشان می‌دهد که رسوب منطقه‌ای و روند توزیع ذرات (مثل ضریب نفوذ، نسبت رسوب محیطی به مرکزی) تا چه اندازه مهم است (جدول ۲). ذرات ریزتر در منطقه عمیق‌تر ریه نفوذ کرده و در صورت تغییر ضریب نفوذ، برمی‌گردند. مقایسه سطح خونی بعد از استنشاق در افرادی که از طریق زیر جلدی یا داخل وریدی دارو دریافت کرده‌اند، نشان می‌دهد که دسترسی سیستماتیک بستگی به ضریب نفوذ دارد و دسترسی سیستماتیک کامل تقریباً ممکن است. این امر نشان می‌دهد که اگر انتقال ریوی به دقت و به طور ریشه‌ای بهبود یابد، بهره‌برداری بیشتر از مفهوم «رساندن داروها به هدف» برای ریه محتمل می‌گردد.

زیرنویس:

- * pMDI_s = Pressurised Metered Dose Inhalers
- DPIs = Dry Powder Inhalers

منبع:

Ganderton D. General factors influencing drug delivery to the Lung. *Respir Med.* 1997; 91 (Suppl.A): 13-16.

