

سامانه‌های دارورسانی استنشاقی

دکتر پیام مسلمی، دکتر اسماعیل موذنی.....
واحد تولید افشانه‌های تنفسی کارخانه جابرین حیان

■ مقدمه

بوده است اما از اوایل دهه نود میلادی استفاده از راه تنفس برای درمان بیماری‌های سیستمیک نیز مورد توجه قرار گرفته است. سه نوع اصلی از سامانه‌های دارورسانی استنشاقی که در بازار به صورت تجاری موجود می‌باشند عبارتند از:

□ نپولایزرها

این سامانه به‌طور رایج برای مراقبت‌های حاد بیماران بستری در بیمارستان استفاده می‌گردد. محلول‌ها یا سوسپانسیون‌ها می‌توانند به‌وسیله انواع مختلف این دستگاه (air-jet و ultrasonic) به بیمار منتقل شوند.

استنشاق مواد دارویی بیش از دو هزار سال به‌عنوان روشی جهت دارورسانی به بیماران مطرح بوده است. در سال‌های گذشته دارورسانی استنشاقی عوامل درمانی به‌عنوان یک روش دارورسانی غیرتهاجمی به میزان بیشتری مورد توجه قرار گرفته است. هرچند اغلب استفاده از این راه درمانی برای درمان بیماری‌های انسدادی دستگاه تنفس از قبیل آسم و بیماری انسدادی مزمن ریوی (با داروهایی از قبیل بتاسمپاتو تومیپتیک‌های کوتاه و طولانی اثر کورتیکواستروئیدها و عوامل آنتی‌کولینرژیک)

□ پودرهای خشک استنشاقی

(Dry Powder Inhalers, DPIs)

این سامانه‌های دارورسانی به دو شکل تک‌دوزی و چند دوزی در بازار موجود می‌باشند. در سال‌های اخیر استفاده از دستگاه‌های چند دوزی رواج بیشتری پیدا کرده است. این سامانه‌ها علاوه بر این به دو دسته فعال و غیرفعال نیز تقسیم می‌شوند. در نوع فعال، خود دستگاه انرژی مورد نیاز برای پراکنده کردن پودر استنشاقی را تامین می‌کند، حال آن که در نوع غیرفعال تنفس بیمار این انرژی را تامین خواهد کرد.

□ اینهالرهای با دوز معین

(Metered Dose Inhalers)

MDIs به‌عنوان اولین دستگاه قابل حمل استنشاقی به بازار عرضه شدند و امروزه به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. این سامانه‌ها از نظر فرمولاسیون و طراحی دستگاه بسیار پیچیده هستند. فرمولاسیون MDI به‌طور کلی شامل ماده موثره دارویی با اندازه ذره‌ای قابل استنشاق (۱-۵ میکرومتر) و پروپلانت CFC یا HFA می‌باشد. این سامانه‌های استنشاقی امروزه ارزانترین و پرمصرف‌ترین شکل دارویی استنشاقی می‌باشند. نکته اساسی در مورد اشکال دارویی استنشاقی به‌دست آوردن دوز قابل استنشاق ایده‌آل می‌باشد (ذرات کوچکتر از ۵ میکرومتر) که این مطلب در مورد عوامل درمانی نکته اصلی در منطق طراحی و انتخاب سامانه دارورسانی می‌باشد.

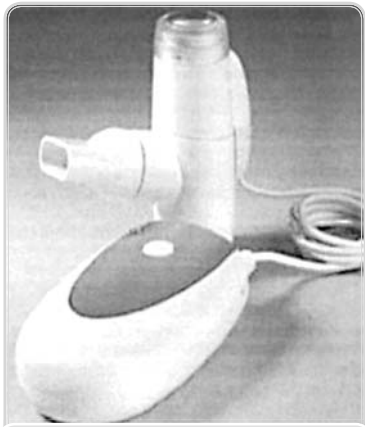
بنابراین به‌خصوص در مورد اینهالرهای با دوز معین و پودرهای خشک استنشاقی طراحی دستگاه جدای از طراحی فرمولاسیون، از اهمیت بسیار

بالایی برخوردار است. امروزه در صنایع داروسازی انتخاب نوع سامانه دارورسانی استنشاقی یک تصمیم تجاری و اقتصادی بسیار حیاتی می‌باشد و باید بر مبنای اصول زیر استوار باشد:

- در نظر گرفتن مسایل بالینی از قبیل مزمن یا حاد بودن بیماری
 - جمعیت هدف استفاده‌کننده (مثل مصارف اورژانسی، اطفال یا سالخورده‌گان)
 - الزامات قانونی
 - توان رقابتی
 - سادگی مصرف و سهولت دسترسی
- در ادامه، بیشتر به توضیح در رابطه با ساختار سامانه‌های دارورسانی مذکور پرداخته می‌شود.

■ مهندسی ذرات

بهترین و ایده‌آل‌ترین فرمولاسیون‌های استنشاقی باید اندازه و خصوصیات فیزیکوشیمیایی و مورفولوژی مناسبی داشته باشند تا بتوانند ذرات دارویی را تا اعماق دستگاه تنفسی منتقل نموده و دوز قابل استنشاق کافی جهت درمان به بیمار برسانند. به‌همین منظور از اوایل دهه نود میلادی دانشمندان سعی در تولید ذراتی با خصوصیات مورد نظر از جهت اندازه، دانسیته، خصوصیات سطحی و مورفولوژی نمودند که این امر منجر به پیشرفت‌های قابل توجهی در دارورسانی استنشاقی گردید. به‌طور معمول در صنایع دارویی برای کاهش اندازه ذره‌ای داروهای استنشاقی از روش آسیاب کردن (milling) استفاده می‌شود. ذرات حاصل از این روش دارای اندازه ذره‌ای بین ۱ تا ۵ میکرومتر می‌باشند. البته، محققان از روش‌های متداول



شکل ۱- نمونه‌ای از نبولایزر قابل حمل

یکی از معضلات استفاده از دستگاه‌های نبولایزر به‌خصوص در مورد نبولایزرهای air-jet حجم بالای دستگاه و غیرقابل حمل بودن آن‌ها می‌باشد که در سال‌های اخیر با توجه به پیشرفت‌های به‌وجود آمده در زمینه میکروالکترونیک و استفاده از آن در ساخت نبولایزر، شرکت‌های معتبری از قبیل Aerogen, Aradigm و Battle pharma در زمینه ساخت نبولایزرهای قابل حمل (Portable) فعالیت می‌نمایند.

علاوه بر مطالب مذکور، نوع داروی مورد استفاده (مولکول شیمیایی، پپتید و یا پروتئین) نیز در انتخاب نوع دستگاه موثر است. به‌طور کلی استفاده از نبولایزرهای اولتراسونیک راحت‌تر از نبولایزرهای air-jet می‌باشد. هرچند امروزه مدل‌های قابل حمل از هر دو نوع نبولایزر در بازار دارویی موجود می‌باشد خروجی ثابت نبولایزر air-jet می‌تواند محلول دارویی زیادی را آئروسول

دیگری از قبیل اسپری درایینگ، کریستال‌گیری مجدد، مایعات فوق بحرانی و ترسیب کنترل شده نیز استفاده می‌کنند که تولید این ذرات مهندسی شده توسط شرکت‌های معتبر دارویی از قبیل Alkermes و Eiffel, Nektar Therapeutics مورد استفاده قرار گرفته است.

▣ نبولایزرها

نبولایزرها نسبت به سایر سامانه‌های دارورسانی فرمولاسیون ساده‌تری دارند و به دو شکل محلول و سوسپانسیون در بازار دارویی موجود می‌باشند. بسته به نوع داروی مورد استفاده و مواد جانبی با کنترل عواملی از قبیل pH، تونیسیت، پایداری و برخی خصوصیات فیزیکوشیمیایی دیگر می‌توان به فرمولاسیون مورد نظر دست یافت.

از دید دستگاهی دو نوع سامانه نبولایزری در بازار دارویی موجود می‌باشد:

■ نبولایزرهای Air-jet

در این نوع نبولایزر معمولاً از اکسیژن یا هوای فشرده به‌عنوان عامل ایجادکننده ابر آئروسولی از فرمولاسیون (محلول یا سوسپانسیون) استفاده می‌گردد.

■ نبولایزر اولتراسونیک

امواج اولتراسونیک ایجاد شده توسط کریستال پیزوالکتریک موجود در محفظه نبولایزر باعث ریز شدن محلول یا سوسپانسیون دارویی و ایجاد ابر آئروسولی می‌گردد. کیفیت ابر آئروسولی ایجاد شده از لحاظ اندازه کاملاً وابسته به نوع نبولایزر مورد استفاده می‌باشد. ابر آئروسولی ایجاد شده از هر دو دستگاه می‌تواند به‌طور مستقیم یا از طریق یک قطعه دهانی مورد استفاده بیمار قرار گیرد.

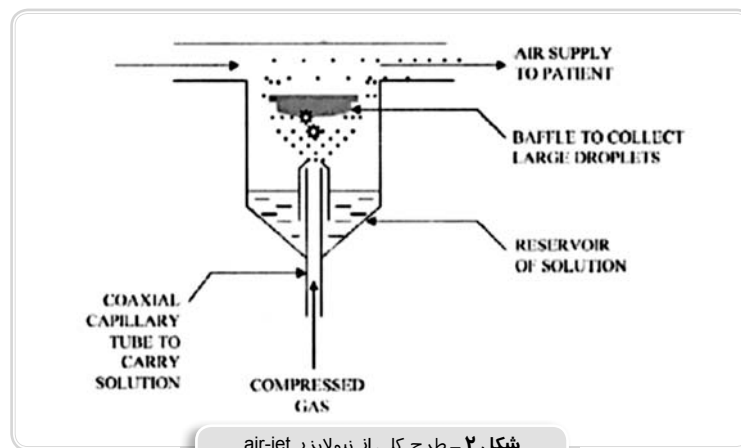
علاوه بر این تعدادی اینهالر مایع با دوز معین شامل AERx (Aradigm, Hayward, USA) و Aerodose (Aerogen, USA), Respimat (Boehringer, Germany) نیز به بازار عرضه شده است که توانسته‌اند بین ۳۰-۷۵ درصد از دوز خروجی را به ریه فرد بیمار برسانند.

از جمله مزایای نبولایزرها می‌توان به عدم نیاز به روش تنفسی خاص یا هماهنگی تنفس بیمار با دستگاه، دارورسانی دوزهای بالا، آئروسول کردن اکثر محلول‌های دارویی و مناسب بودن برای اطفال و افراد بیمار یا ناتوان در استفاده از سایر دستگاه‌ها اشاره کرد. همچنین وقت‌گیر بودن، گران بودن هدر رفت دارو، تفاوت کارایی استنشاقی زیاد بین دستگاه‌های مختلف از جمله معایب نبولایزرها می‌باشد.

نماید و دوز زیادی از دارو را به بیمار برساند هرچند میزان هدر رفتن دارو از این طریق تا حد ۵۰ درصد گزارش شده است. پیشرفت حاصل شده در فناوری ساخت نبولایزرها منجر به ساخت دستگاه‌هایی با حداقل هدر رفت دارو و بهبود کیفیت دارورسانی گردیده است.

طراحی سامانه‌های پیشرفته (Pair LC Star, Pari, German) سبب افزایش میزان بازده نبولایزرها گردیده است. در این نوع جدید از نبولایزرها میزان هدر رفت دارو در حین بازدم به شدت کاهش می‌یابد.

سامانه‌های پیشرفته تری از قبیل Halolit (Medic - Aid, Bognor Regis, UK) ضمن بررسی الگوی تنفسی بیمار در سه تنفس اولیه نحوه خروج ابر آئروسول را تنظیم می‌نمایند.



شکل ۲ - طرح کلی از نبولایزر air-jet

□ پودرهای خشک استنشاقی (DPIs)

امروزه دو نوع دستگاه DPI در بازار دارویی دنیا وجود دارد، نوعی که پودر دارویی در داخل کپسول ژلاتینی و یا بلیستر به صورت دوزهای مجزا پر شده است و نوع دیگر که دارو به صورت بالکی در دستگاه وجود دارد و چند دوزی می‌باشد. هر دو نوع این دستگاه‌ها به طور گسترده در بازار جهانی موجود می‌باشد و مورد استقبال قرار گرفته است.

دستگاه‌های تک دوز پودر خشک استنشاقی شامل یک کپسول حاوی دارو می‌باشند که توسط بیمار داخل دستگاه قرار داده می‌شوند و سپس با استفاده از راه کارهای متفاوتی از قبیل سوراخ کردن یا چرخش و جدا کردن سر و بدنه کپسول از یکدیگر به همراه تنفس بیمار سبب خروج پودر از داخل کپسول می‌گردند.

اولین دستگاه پودر خشک استنشاقی در اوایل دهه ۷۰ میلادی به صورت تک دوز از طریق دستگاه Spinhaler به منظور دارورسانی داروی کرومogliکات سدیم به بازار عرضه شد.

در این دستگاه پس از سوراخ شدن کپسول به وسیله دو سوزن پودر از داخل کپسول در اثر تنفس بیمار خارج می‌گردد.

دستگاه مشابه دیگر Rotahaler™ مربوط به کمپانی Glaxosmithkline می‌باشد که سال‌ها است در بازار دارویی دنیا برای داروهای سالبوتامول و بکلومتازون دی پروپیونات موجود می‌باشد.

دستگاه مشابه دیگر Brotec inhalator™ مربوط به کارخانه داروسازی Boehringer Ingelheim می‌باشد و به منظور دارورسانی داروی Fenoterol مورد استفاده قرار می‌گیرد. چندین دستگاه پودر خشک

استنشاقی تک دوز دیگر در چند سال گذشته از قبیل Aerolizer™ شرکت Novartis و Handihaler™ شرکت Boehringer Ingelheim از جمله این موارد می‌باشد.

نقطه ضعف اصلی بسیاری از انواع DPI به خصوص انواع اولیه آن، مقاومت هوایی بالای دستگاه و در نتیجه نیاز به ایجاد جریان نسبتاً بالا توسط تنفس بیمار جهت پراکنده نمودن پودر می‌باشد که انجام این امر توسط بسیاری از بیماران آسمی و کودکان امکان‌پذیر نمی‌باشد. از طرف دیگر، احتمال آلودگی و جذب رطوبت و نیاز به آموزش بیشتر از جمله معضلات سامانه‌های تک‌دوزی می‌باشد. این گونه معضلات سبب تمایل صنایع داروسازی به سمت طراحی سامانه‌های چند دوزی با مقاومت هوایی کمتر و کارایی بالاتر گردید.

اولین پودر خشک چند دوزی Turbuhaler به وسیله A.B.Draco (امروزه قسمتی از Astrazeneca) طراحی و ساخته شد. این دستگاه در واقع یک سامانه پودر خشک استنشاقی با دوز معین (Metered-Dose powder delivery system) می‌باشد.

در این قبیل سامانه‌ها، دارو در داخل یک مخزن به صورت بالک قرار دارد و با یک حرکت ساده عقب و جلو مقدار مشخص دوز دارو وارد محفظه تعیین دوز می‌گردد. Turbuhaler™ توانایی کار کردن به وسیله جریان هوای متوسط (افراد مبتلا به آسم و اطفال) و هم‌چنین دارورسانی فرمول‌های بدون حامل رانیز دارد. هر چند نقطه ضعف این دستگاه دارورسانی متغیر در اثر جریان هوای متفاوت

این تحقیقات می‌تواند به Pulmicort® (داروی بودزوناید بدون حامل) شرکت Astrazeneca با دستگاه Turbuhaler® اشاره کرد.

از طرفی، پیشرفت‌های اخیر در فناوری طراحی دستگاه‌های پودرهای خشک استنشاقی در جهت رفع مشکل توانایی قدرت تنفس بیمار و همچنین افزایش توان پراکنده کردن پودر، منجر به ایجاد دستگاه‌هایی فعال در این راستا شده است. این دستگاه‌ها با استفاده از یک پیشراننده که با کمک باتری کار می‌کند، سبب بهتر پراکنده شدن پودر می‌گردند. از سوی دیگر، استفاده از هوای فشرده به منظور آئروسول کردن پودر نیز در دستگاه‌های جدید استفاده شده است. عدم استفاده از هرگونه پروپلانت به منظور پراکنده کردن پودر، همچنین هماهنگی کامل بین تنفس بیمار و خروج پودر، قابل حمل بودن و استفاده آسان از جمله مهم‌ترین مزایای این سامانه‌ها می‌باشد.

وابسته بودن دوز قابل استنشاق به سرعت جریان تنفس فرد و تاثیر منفی رطوبت بر فرمولاسیون پودر خشک از معایب این سامانه‌هاست.

□ اینهالرهای با دوز معین

(MDI) Metered dose Inhalers

MDIs سیستم‌های تحت فشار بیچیده‌ای هستند که به منظور ایجاد ذرات ریز شده (Fine) مواد دارویی (به‌طور کلی با قطر کمتر از ۵ میکرومتر) برای استنشاق مستقیم به دستگاه تنفس تهیه شده‌اند. اجزا اصلی تشکیل‌دهنده MDI عبارتند از:

- ماده موثر دارویی
- پروپلانت (یک گاز مایع شده) یا پیشران

می‌باشد، این دستگاه از طرف بیماران و از نظر کارایی عملکرد قابل قبولی از خود نشان داده است. البته این مشکل در مورد دستگاه مشابه Clickhaler™ شرکت ML Laboratories نیز دیده می‌شود. به منظور برطرف کردن این معضل در خصوص سامانه‌های چند دوزی، شرکت Glaxosmithkline اقدام به طراحی دستگاه Diskhaler™ نمود که به منظور دارورسانی داروهایی از قبیل سالبوتامول و بکلومتازون مورد استفاده قرار گرفته است و به‌طور کلی شامل یک صفحه گرد حاوی ۴ تا ۸ عدد دوز دارویی می‌باشد. دوزها در بلیسترهای آلومینیومی جداگانه قرار می‌گیرند.

Diskhaler™ موفقیت تجاری چندانی نداشت و در اواخر دهه ۹۰ به‌وسیله Diskus® جایگزین شد. Diskus® یک دستگاه چند دوزی حاوی ۶۰ دوز دارویی در بلیستر آلومینیومی می‌باشد. کارایی بالا طراحی ایده‌آل و پذیرش گسترده توسط بیماران این دستگاه را به‌عنوان یک استاندارد طلایی دستگاه‌های چند دوزی پودر خشک استنشاقی مطرح کرده است.

نکته اساسی در فرمولاسیون پودرهای خشک استنشاقی ارزیابی، بهینه‌سازی و کنترل جریان‌پذیری پودر می‌باشد. این فرمولاسیون‌ها به‌طور معمول از ترکیب پودر دارویی با یک حامل مانند لاکتوز و یا مانیتول ایجاد می‌گردند. امروزه توجه بخش‌های تحقیقاتی شرکت‌های داروسازی به سمت فرمولاسیون پودرهای خشک استنشاقی با کمترین اجزا فرمولاسیونی (به‌صورت ایده‌آل فقط داروی مهندسی ذرات شده) با استفاده از کارآمدترین دستگاه‌ها می‌باشد. از نمونه بارز نتایج



شکل ۳ - تعدادی از دستگاه‌های DPI موجود در بازار دارویی دنیا

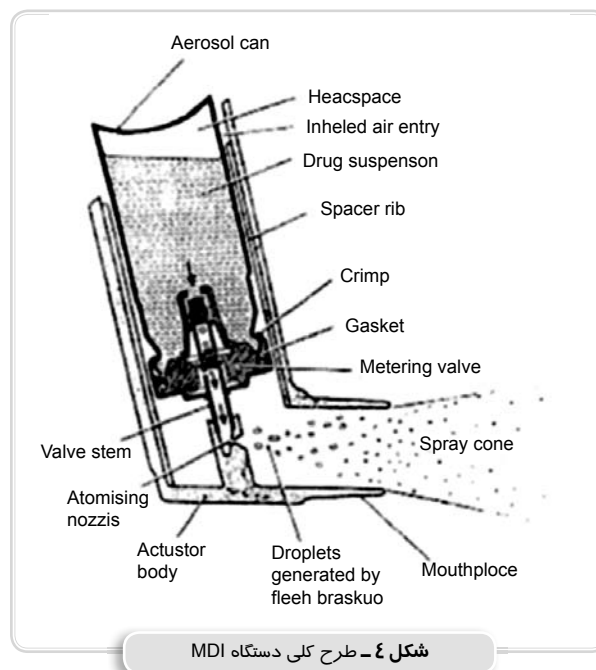
پروپلانت‌های (ChloroFluroCarbon)CFC و اخیراً (HFA 134 , HFA227) و (cfc12, cfc11) می‌باشد. HFA (HydroFluroAlkane) می‌باشد.

امروزه طراحی و فرمولاسیون MDI به وسیله پروپلانت HFA به طور گسترده توسط شرکت‌های معتبری در دنیا از جمله 3M pharmaceuticals ایالات متحده، Glaxosmithklin بریتانیا، Boehringer Ingelheim آلمان، Aventis فرانسه، Cipla هند، Asta-Medica آلمان، Avax-Norton Healthear ایالات متحده - بریتانیا و Chisei ایتالیا مورد بررسی و مطالعه قرار دارد. داروهای گوناگونی از قبیل سالبوتامول، فنوتروپول، بکلومتازون، فلوتیکازون، کرومogliکات دی‌سدیم

■ دریچه تنظیم دوز (Metering Valve)
■ محفظه دارو (Canister)
■ چکاننده/قطعه دهانی (Actuator/Mouth piece)
ماده موثر دارویی ممکن است در پروپلانت یا یک کمک حلال مانند اتانول حل شود و یا به صورت سوسپانسیون در پروپلانت باشد. در اکثر فرمولاسیون‌ها از عوامل فعال سطحی (سورفکتانت) به منظور اطمینان حاصل کردن از پایداری سوسپانسیون و هم‌چنین به منظور کمک به عملکرد دریچه تنظیم دوز به عنوان لوپریکانت استفاده می‌شود.
اغلب MDI‌های موجود در بازار شامل

کارایی دستگاه می‌گردد. راه کار ارایه شده برای رفع این مشکل استفاده از انواع Spacer می‌باشد که سبب می‌شود با افزایش مسافت سرعت اولیه ابر آئروسولی هنگام خروج از دستگاه گرفته شود و هم‌چنین می‌تواند تا حدودی از اتلاف ابر آئروسولی نیز جلوگیری نماید. انواع Spacer در اشکال مختلف پلاستیکی و فلزی در بازار دارویی موجود می‌باشند که هر کدام دارای مزایا و معایبی هستند. به منظور برطرف کردن مشکل هماهنگی بین لحظه خروج ابر آئروسولی و دم بیمار شرکت داروسازی 3M ایالات متحده اقدام به طراحی و ساخت دستگاه Autohaler® نموده است که یک دستگاه Breath actuated می‌باشد. مکانیسم کار

بودن و ناید و ندو کرومیل سدیم به صورت فرمولاسیون MDI در بازار دارویی جهان موجود می‌باشند. از جمله مواردی که سبب کاهش کارایی این دستگاه‌ها می‌شود و جز معایب آن‌ها به حساب می‌آید، سرعت بالای خروج ابر آئروسولی و عدم هماهنگی بین لحظه خروج ابر آئروسولی و دم بیمار می‌باشد. محققان و شرکت‌های داروسازی به منظور رفع موانع فوق و افزایش کارایی این سامانه‌ها روش‌های متعددی را ارایه نموده‌اند. سرعت بالای خروج آئروسول از MDI می‌تواند سبب برخورد مقدار زیادی از ابر آئروسولی دوز دارویی به قسمت انتهایی حلق شده و از ورود دارو به ریه جلوگیری نماید که این امر سبب کاهش



شکل ۴ - طرح کلی دستگاه MDI

داروهای جدید یا قدیمی جهت دارورسانی به دستگاه تنفسی به‌عنوان عضو هدف و یا عضوی با خصوصیات ایده‌آل برای دارورسانی سیستمیک (جریان خون مناسب، حداقل حضور آنزیم و سطح جذب بالا) اقدام نمایند.

این دستگاه به بیمارانی که آموزش صحیح در رابطه با مصرف انواع MDI ندارند و یا توان هماهنگی بین تنفس و خروج ابر آئروسلی برای آن‌ها مشکل است (مانند اطفال و سالمندان) این کمک را می‌کند که در هنگام انجام عمل دم دستگاه به‌طور خودکار ابر آئروسلی را خارج می‌نماید. مطالعات نشان داده است که این فناوری در بیمارانی که توانایی هماهنگی ضعیفی از خود نشان داده‌اند، سبب افزایش ۳ برابری دوز دارویی رسیده به دستگاه تنفس شده است.

هرچند تاکنون انواع MDI به‌خاطر مزایای فراوان به‌عنوان رایج‌ترین و پرفروش‌ترین محصول دارویی استنشاقی در بازار دارویی دنیا مطرح می‌باشند، درعین حال با توجه به مطالب مذکور می‌توان به اهمیت، مزایا، جایگاه و کاربرد سایر سامانه‌های دارورسانی استنشاقی پی برد. از طرفی کشف داروهای جدید با خصوصیتی متفاوت و یا افزایش روزافزون بیماری‌های عفونی درگیرکننده دستگاه تنفسی (از قبیل عفونت قارچی تنفسی) دانشمندان و بخش‌های تحقیقاتی صنایع دارویی را بر آن داشته است تا نسبت به فرمولاسیون و ارایه اشکال دارویی گوناگون از

منابع

1. Hickey. AJ. *Pharmaceutical Inhalation Technology*, 2004, Marcel Dekker press.
2. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part II: The role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br Clin Pharmacol* 2003; 56: 600-612.
3. Islama N, Gladki E. Dry powder inhalers (DPIs)-A review of device reliability and innovation. *Int Pharmaceu* 2008; 360: 1-11.
4. Chrystyn H. The Diskus™: a review of its position among dry powder inhaler devices. *Int J Clin Practice* 2007; 61 (6): 1022-1036.
5. Virchow JC, Crompton GK, Dal R, Pedersen.
6. Magnan A, Seidenberg J. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Resp Med* 2008; 102: 10-19.
7. Smaldone GC. Advances in Aerosols: Adult Respiratory Disease. *J Aerosol Med* 2006; 19: 36-46.
8. Malcolmson RJ, Jonathan Embeleton JK. Dry powder formulations for pulmonary delivery. *PSTT* 1998; 9: 394-398.

