



دارورسانی استنشاقی از گذشته تا امروز

دکتر پیام مسلمی، دکتر سامان احمد نصرالهی

واحد تولید افشانه‌های تنفسی کارخانه جابرین حیان

در پیپ‌های خصوص مورد استفاده واقع می‌گشت. یکی از معروفترین آن‌ها تنباکوی *Datura* بود که در سیگار *Potter's asthma* مورد مصرف قرار می‌گرفت.

اولین اتمایزر جهت ریز پراکنش مایعات در سال ۱۸۲۹ ساخته شد و نوع قابل حمل آن در سال ۱۸۶۰ به بازار آمد. در اوایل قرن نوزدهم استنشاق بخارات گازی جای خود را به آئروسول مرطوب داد. در اواخر دهه اول قرن بیستم یک نبولایزر با حباب شیشه‌ای برای ایجاد آئروسول از استرامونیوم ساخته شد. این دستگاه اولیه در سال ۱۹۳۸ با ارایه یک نبولایزر دستی با حباب قابل انعطاف برای آدرنالین، آتروپین و پاپاورین توسعه یافت اما استفاده از این نبولایزر برای بیماران آسمی مشکلاتی را به همراه داشت. از آن زمان تاکنون طراحی نبولایزرها تغییرات اساسی یافته است که حاصل آن ارایه نبولایزرهای جدیدتر است که در

قدمت دارورسانی استنشاقی با تاریخچه زندگی بشری گره خورده است و همراه پیشرفت بشر گسترش یافته است. تاریخچه درمان از راه تنفسی به ۴۰۰۰ سال پیش باز می‌گردد. در هند تنفس برگ‌های گیاه *Atropa belladuna* در ۲۰۰۰ سال پیش از میلاد مسیح جهت درمان سرفه به‌عنوان اولین سند استفاده از دارورسانی استنشاقی موجود می‌باشد.

هزار سال بعد از آن در یونان باستان فواید استفاده از گازهای فرار مانند منتول، تیمول و اوکالیپتوس جهت درمان بیماری سل (*Tuberculosis*) کشف گردید و بعد از آن در مصر باستان تنفس دود ناشی از سوزاندن برگ‌های گیاه *Hyosycamus muticus* مرسوم گشت.

دارورسانی استنشاقی خصوصاً از قرن هفدهم در بریتانیا مورد توجه واقع گشت. گیاهان آروماتیک *Balsam* و گوگرد به تنهایی یا به همراه تنباکو

آن‌ها با استفاده از انرژی مکانیکی یا اولتراسوند می‌توان آئروسول درمانی ایجاد نمود.

از اوایل قرن نوزدهم میلادی تا سال ۱۹۵۶ تنها جت نبولایزر Jet nebulizer (نبولایزرهایی که با فشار هوا کار می‌کنند) در بازار موجود بودند. نبولایزرهای اولتراسونیک که از انرژی اولتراسوند جهت پراکنش مایعات استفاده می‌کنند، در دهه ۶۰ وارد بازار شدند.

در سال‌های اخیر توجه بیشتری به نبولایزرها شده است که علت آن را می‌توان به توانایی این دستگاه‌ها در تولید قطرات ریزی که قادر به نفوذ به ریه هستند، قابلیت ارایه دوز بالای دارو و کوچک شدن ابعاد انواع جدید آن‌ها نسبت داد. نبولایزرها همچنین سیستم‌های ایده‌آلی برای تجویز پیتیدها پروتئین‌ها و فرآورده‌های بیوتکنولوژی می‌باشند. air-jet nebulizers یا نبولایزرهایی که با فشار هوای فشرده کار می‌کنند و ultrasonic nebulizers یا نبولایزرهای اولتراسوند که انواع مختلف نمونه‌های، تجاری از هر نوع وجود دارند، محدوده توزیع اندازه قطرات ایجاد شده توسط هر یک از انواع نبولایزرهای نامبرده متفاوت و به طراحی دستگاه شرایط کار و ترکیب فرمولاسیون مورد استفاده بستگی دارد.

در نبولایزرهای دسته اول محلول یا سوسپانسیون دارو با کمک یک گاز فشرده مانند هوا یا اکسیژن که از بخش فوقانی یک لوله موئینه که انتهای آن درون محلول دارو قرار دارد، خارج می‌شود. گاز فشرده شده به سمت لوله موئینه انبساط یافته و به این ترتیب یک فشار منفی در بخش فوقانی لوله ایجاد می‌نماید که خود موجب بالا رفتن مایع از

درون لوله موئینه و خروج آن به جریان گاز حامل می‌شود. برخورد مایع به هنگام خروج در بستر گاز موجب تبدیل حجم مایع به قطرات متعدد می‌شود که قطرات درشت آن توسط بافل‌ها گرفته شده و به مایع برمی‌گردند. قطرات ریز نیز توسط ماسک‌های دهانی وارد دهان و سیستم تنفسی می‌شوند.

در مقابل نبولایزرهای اولتراسوند به‌وجود گاز فشرده نیازی ندارند. محلول یا سوسپانسیون دارو توسط یک کریستال پیزوالکتریک به قطرات ریز تبدیل می‌شود. جریان متناوب موجب تغییر متناوب شکل کریستال به‌صورت انقباضی و انبساطی می‌گردد. به این ترتیب ارتعاشی در سیستم ایجاد می‌گردد که پس از تقویت به محلول یا سوسپانسیون درون مخزن منتقل شده و موجب قطره‌قطره شدن مایع می‌گردد.

مهم‌ترین مزیت نبولایزرها سادگی آن‌ها، سهولت تولید قطره از مقادیر کم محلول و تجویز دوزهای بالا (تا حد ۱ گرم) می‌باشد اما نبولایزرهای سنتی قابل حمل نبوده و مصرف آن‌ها عمدتاً به بیماران بستری محدود می‌گردد. نبولایزرها در مقایسه با دستگاه‌های استنشاقی گران‌تر بوده و درمان با آن‌ها مستلزم صرف زمان بیشتری می‌باشد.

دارورسانی استنشاقی در دهه ۵۰ با تولید اینهالره‌های با دوز معین (Metered Dose Inhaler, MDI) دچار یک انقلاب گشت. ایده تولید MDI به جورج میسون بر می‌گردد. در سال ۱۹۶۵ جورج میسون که به‌عنوان مشاور پزشکی کمپانی Riker (کمپانی 3M Pharmaceuticals فعلی) مشغول به کار بود به دلیل مشکلات بسیاری که دخترش در استفاده از

عدم توانایی بسیاری از بیماران در هماهنگ کردن زمان خروج دارو و تنفس، مشکلی است که محققان در بسیاری از مطالعات بالینی با آن مواجه شده‌اند اما با این وجود MDI به علت اثربخشی مناسب و سهولت حمل و نقل و مصرف از محبوبیت بالایی برخوردار است.

کلروفلورکربن‌ها (CFC) به دلیل رادیکال آزاد کلری که تحت اثر نور خورشید آزاد می‌کنند، در تخریب لایه اوزون موثر بوده به‌علاوه چون با توجه به این که این گازها جزو گازهای گل‌خانه‌ای به حساب می‌آیند، در روند گرم شدن زمین موثر هستند. به دلیل مخاطرات زیست محیطی کلروفلوروکربن‌ها (CFC) بر محیط زیست و لایه اوزون طراحی MDI بین سال‌های ۱۹۵۶ تا ۱۹۸۰ دچار اندکی تغییر گشت و در سال ۱۹۸۷ در مونترال پروتکلی به نام «پروتکل مونترال» تصویب شد که استفاده از این گاز را در صنایع دارویی محدود می‌کرد. بنابراین تغییر فرمولاسیون از CFC به هیدروفلورو آلکان‌ها (HFA) در دستور کار قرار گرفت.

با اعلام منع مصرف این پیشران‌ها کنسرسیون‌های جهت ارایه پیشران‌های جایگزین تشکیل گردید. تحقیقات در سال‌های اخیر منجر به کاربرد دو نوع از پیشران‌های هیدروفلورو آلکان (HFA) به نام‌های HFA-134a و HFA-227 شد. فرمولاسیون داروهای سالبوتامول و بکلومتازون با پیشران HFA-134a در حال تولید در چندین کشور دنیا می‌باشد.

در اواخر دهه ۱۹۴۰ به هنگام کار بر روی پنی‌سیلین تلاش‌های بسیاری برای توسعه

نیولایزر داشت، پیشنهاد ساخت سیستم دارورسانی با کارایی بیشتر و در عین حال استفاده آسان‌تر را داد. فاصله این تفکر تا استفاده بالینی بیش از ۲ سال طول کشید و سیستمی که امروز در دست ما است حاصل دو دهه تلاش و تفکر بر روی سیستم اولیه می‌باشد. بنابراین، شاید به‌عنوان یکی از مهم‌ترین فعالیت‌ها در امر داروسازی استنشاقی بتوان به ارایه MDI اشاره نمود.

MDI به مقدار وسیعی میزان استفاده از آئروسول‌های دارویی را افزایش داد و علی‌رغم معایب موجود در کاربرد آن با ارایه این سیستم‌ها آئروسول‌های دارویی مقبولیت بیشتری یافتند. معرفی MDI در اواسط قرن بیستم خود یک نوآوری مهم به‌شمار می‌آمد. توسعه داروهای متعدد موثر بر آسم در اواسط این قرن از یک سو و تمایل بیماران به استفاده از سیستم‌های قابل حمل برای دارورسانی ریوی از سوی دیگر منجر به توسعه روزافزون MDI گردید. پس از آن زمان این سیستم‌ها به‌عنوان اصلی‌ترین دستگاه‌های مورد استفاده برای درمان آسم بیماران در خارج از بیمارستان‌ها مطرح گردیدند. داروهای متعددی در این نوع سیستم‌ها به‌صورت محلول یا سوسپانسیون در یک یا ترکیب چند پیشران (propellant) به‌صورت تحت فشار فرموله شدند. پیشران‌های به‌کار رفته عمدتاً کلروفلور کربن‌ها (CFC) بودند که با تهیه مخلوطی از آن‌ها حاملی با خواص حل‌کنندگی و فشار مناسب برای اسپری کردن دارو آماده می‌گردید. اسپری خارج شده از MDI حاوی حجم معینی از پیشران می‌باشد که حاوی دوز مشخصی از دارو است.

می‌باشد، پایداری فیزیکی شیمیایی بالاتری برای آن مورد انتظار است. این مساله به‌خصوص در مورد فرمولاسیون پیتیدها و پروتئین‌ها برای دارورسانی ریوی مطرح می‌باشد. به همین خاطر تحقیقات بسیاری بر روی قابلیت استفاده از سیستم‌های DPI برای فرموله کردن و تجویز پیتیدها و پروتئین‌ها از راه ریه انجام شده است.

در اکثر فرمولاسیون‌های پودر خشک استنشاقی ذرات میکرونیزه دارو به سطح ذرات حامل خنثی چسبیده‌اند. حامل‌های مختلفی در این فرمولاسیون‌ها به کار رفته‌اند لیکن عمدتاً لاکتوز به‌عنوان حامل استفاده شده است که علت آن هم کاربرد گسترده و ایمن بودن مصرف آن در اشکال دارویی جامد می‌باشد. ذرات حامل عمدتاً طوری انتخاب می‌شوند که پس از استنشاق اکثر آن‌ها در دستگاه باقی مانده و یا در دهان یا مجاری هوایی جایگزین می‌شوند. بنابراین، برای این که ذرات دارو به مجاری تحتانی هوایی برسند باید از سطح ذرات حامل جدا شده و در هوای استنشاقی پراکنده شوند. ذراتی از دارو که از حامل جدا می‌شوند تحت اثر نیروی اینرسی در دهان، پشت حلق و نواحی فوقانی دستگاه تنفسی جایگزین می‌شوند. برخی از ذرات ($2-5 \mu m$) احتمال دارد که به نواحی تحتانی دستگاه تنفس رسیده و از طریق مکانیسم‌های سدیمان‌تاسیون، حایل شدن و انتشار براونی جایگزین شوند. با توجه به نکات مذکور سه فرآیند اساسی در دارورسانی ریوی با DPI وجود دارد. این سه فرآیند عبارتند از: جدا شدن ذرات دارو از حامل، پراکنده شدن ذرات دارو در هوای استنشاقی و جایگزین شدن در دستگاه تنفسی

دستگاه‌های لازم برای رساندن ذرات به دستگاه تنفسی به وقوع پیوست اما [®]Spinhaler و [®]Rotahaler اولین اینهالرهای پودر خشک استنشاقی (Dry Powder Inhalers, DPI) بودند که با ساختار جدید در دهه ۱۹۶۰ روانه بازار شدند.

[®]Spinhaler توسط شرکت Fisons برای تجویز کرومولین سدیم به بازار روانه شد. [®]Rotahaler نیز توسط شرکت Allen and Hanburys طراحی و برای تجویز سالبوتامول مورد استفاده قرار گرفت. در سال‌های اخیر با توجه به مزایای بسیار DPI نسبت به نبولایزر توجه به سیستم‌های پودر خشک معطوف شده است. انواع مختلف اینهالرهای DPI طی دهه گذشته طراحی گردیده و حق امتیاز استفاده از آن‌ها به ثبت رسیده است. ایجاد آئروسول در عمده این دستگاه‌ها به نیروی تنفسی بیمار وابسته بوده و در واقع، برخلاف MDI، تنها نیروی تنفسی بیمار عامل ایجاد پراکنش و ورود دارو به هوای تنفسی می‌باشد. به این ترتیب علاوه بر مرتفع شدن نیاز به پیشران در تولید آئروسول از پودر خشک، نیاز به دقت در هماهنگی لازم در زمان استنشاق آن چنان که در سیستم‌های MDI مطرح بود، از بین خواهد رفت. بنابراین، سیستم‌های DPI دوست‌دار محیط بوده و استفاده از آن‌ها راحت می‌باشد. لیکن باید در نظر داشت که برای رسیدن به اثربخشی مناسب در این سیستم‌ها باید بیمار به هنگام استفاده با قدرت مناسبی پودر را استنشاق نماید.

DPI به راحتی قابل حمل بوده و در مقایسه با نبولایزرها ارزان قیمت می‌باشند. از آن‌جا که دارو در فرمولاسیون DPI به شکل پودر خشک

مزایای دیگر ریه می‌توان به مساحت زیاد ($126m^2$) برای جذب داروها، پایین تر بودن فعالیت متابولیسمی در مقایسه با کبد یا دستگاه گوارشی، نفوذپذیری مناسب آلوئول‌ها نسبت به بسیاری از مولکول‌ها و هم‌چنین ذخیره خونی ریه اشاره نمود.

سرعت جذب مولکول‌های کوچکی مثل مورفین از راه ریه بسیار سریع می‌باشد که می‌توان جهت رساندن داروهای اویپویدی اقدام نمود. هم‌چنین از راه ریه می‌توان بسیاری پروتئین‌ها و پپتیدها را به جریان سیستمیک خون رساند. به طوری که تحقیقات زیادی برای تجویز انسولین، هورمون رشد، اریتروپوئیتین و ... از راه استنشاق انجام شده است. هم‌چنین پروژه‌های جدیدی در مراکز تحقیقاتی و دانشگاهی مانند واکسیناسیون از راه استنشاقی، استفاده از پپتیدهای نفوذکننده به سلول در افزایش نفوذ داروها خصوصاً پروتئین‌ها به درون سلول‌های ریه، ژن‌رسانی از طریق ریه جهت درمان مشکلات سیستمیک و ... در حال انجام است. با به سرانجام رسیدن چنین ایده‌هایی تحولی عظیم در فرآیند دارورسانی استنشاقی به‌وقوع خواهد پیوست.

هر عاملی که بر روی یکی از این فرآیندها تاثیر بگذارد در نهایت بر روی خواص جایگزینی ذرات استنشاق شده موثر خواهد بود. اکثر ذرات موجود در فرمولاسیون‌های DPI در ابتدا بزرگ‌تر از حد لازم برای نفوذ به مجاری هوایی تنفسی هستند لیکن تلاطم ایجاد شده در هوایی که از درون اینهاها عبور می‌نماید می‌تواند این تجمع ذرات را شکسته و آن‌ها را به ذرات ریز اولیه که قابل استنشاق هستند تبدیل نماید. چنانچه بیمار آهسته و ضعیف استنشاق نماید مقدار بسیار کمی از دارو در ریه جایگزین خواهد شد. تلاطم ایجاد شده در هوای استنشاقی به همراه برخورد مکانیکی ذرات در حال عبور با اجزا درون اینهاها به پراکنش هرچه بیشتر ذرات داروی آئروسول شده کمک خواهد کرد.

هر وقت که سیستم استنشاق پودر خشک مد نظر باشد، عوامل اصلی موثر، یعنی طراحی دستگاه استنشاقی و فرمولاسیون پودر خشک را باید در نظر گرفت. در بسیاری از موارد توجه به هر دو عامل ضروری می‌باشد.

تاکنون آئروسول‌های دارویی اساساً برای رساندن دارو در موضع ریه مورد استفاده بوده‌اند لیکن در سال‌های اخیر توجه زیادی به استفاده از این راه برای رساندن دارو به بدن و دستیابی به اثرات سیستمیک معطوف شده است، از این راه می‌توان داروها را مستقیماً به محل اثر خود رساند و به این ترتیب ضمن افزایش اثرات فارماکولوژیک می‌توان عوارض ناخواسته را کاهش داد.

تجویز مستقیم داروهای مثل گشادکننده‌های برونشی و آنتی‌بیوتیک‌ها و عوامل ضدویروسی شروع اثر سریع و قابل پیش بینی خواهند داشت. از

منابع

1. Aiache M. Aerosol therapy. J Aerosol Med 1990; 3: 85-120.
2. Crompton G. Metered dose inhalers. Processing of an international workshop, Oct 1983; Quebec.
3. Crompton G. A brief history of inhaled asthma Therapy over the last fifty years. Pri Care Res J 2006; 15: 326-331.
4. Dessanges JF. A History of Nebulization. J Aerosol Med 2001; 14: 65-71.