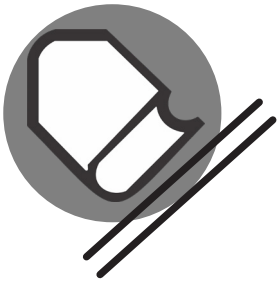


اشکال دارویی:
فرمولاسیون فرآورده‌های استنشاقی (۱)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

– در این بخش به موضوعات زیر پرداخته می‌شود:

- مرور کلی/ توضیح اشکال دارویی استنشاقی و دلیل استفاده از آن‌ها
- راهکارهای فرمولاسیون جهت طراحی آئروسل‌ها و محصولات مرتبط که به‌طور خاص برای تجویز در دستگاه تنفسی به کار گرفته شده‌اند.
- مزایا و معایب اشکال دارویی تنفسی
- ملاحظات لازم در حین تولید فرآورده‌های تنفسی

مقدمه (Introduction)

دارورسانی به دستگاه تنفسی جهت درمان اختلالات موضعی مانند آسم و فیبروز کیستیک (cystic fibrosis) انجام می‌شود. با این وجود، به دلیل خونرسانی عالی در این بافت، مساحت سطح بالا در آلوئول‌ها و سد نازک جذب، این مسیر تجویز ممکن است جهت دارورسانی به گردش خون سیستمیک بدون عبور مستقیم به کبد به کار گرفته شود.

این خصوصیت به‌صورت تجاری در دارورسانی سیستمیک انسولین، ارگوتأمین و سایر داروهایی که جذب خوراکی آن‌ها نامناسب می‌باشد، مورد استفاده قرار گرفته شده است. چند روش وجود داشته که دارورسانی به ریه از آن طریق صورت گرفته، که می‌توان به استفاده از آئروسل‌ها (aerosols)، فرآورده‌های استنشاقی به‌صورت پودر خشک (dry-powder inhalers) یا به‌طور ساده تر DPIs و نبولایزرها (nebulisers) اشاره داشت. به‌طور منحصر به فرد، عملکرد سیستم‌های دارورسانی به ریه، هم به فرمولاسیون و هم به ماهیت/ خواص سیستم دارورسانی (سیستم استنشاقی) بستگی خواهد داشت.

مزایا و معایب دارورسانی تنفسی (Advantages and disadvantages of respiratory drug delivery)

مزایا (Advantages)

● دارورسانی از طریق ریه تضمین می‌نماید که دوز مورد نیاز دارو به محل اثر، (جایی که اثر موضعی مورد نیاز است) تحویل داده می شود. با انجام این کار، بروز عوارض جانبی به حداقل می‌رسد.

● به دلیل مساحت سطح بزرگ ریه‌ها (یعنی آلوئول‌ها)، خون رسانی فوق‌العاده و ماهیت نازک سد بین ریه و گردش خون سیستمیک، ریه‌ها به‌عنوان محلی جهت جذب سیستمیک دارو عمل می‌نمایند. بنابراین، سیستم‌های دارورسانی استنشاقی، جایگزین مناسبی برای داروهای تزریقی محسوب می‌شود.

● شروع اثر دارو پس از دارورسانی استنشاقی، سریع می‌باشد. این مطلب، به‌ویژه جهت درمان آسم و اخیراً برای کاهش سطح گلوکز خون پس از غذا، مفید تلقی می‌شود.

● سیستم دارورسانی در اشکال دارویی استنشاقی، در بیشتر موارد قابل حمل بوده و بنابراین، به همراه داشتن آن برای بیمار راحت می‌باشد.

معایب

● در برخی از اشکال دارویی استنشاقی (مانند آئروسل‌های معمولی)، هماهنگی بین فعال کردن وسیله استنشاقی و تنفس به موقع لازم است. عدم انجام صحیح این کار، منجر به رسوب دارو در مجاری هوایی فوقانی می‌شود. تجهیزات و سیستم‌های انتقال تنفسی وجود داشته که دیگر به این هماهنگی نیاز نخواهند داشت. با این وجود، بسیاری از این وسایل، حجیم بوده و در نتیجه استفاده آشکاری ندارند.

● قرارگرفتن و انتقال دارو به راه‌های هوایی تحتانی، ممکن است در حضور حجم زیاد مخاط (مثلاً به دلیل عفونت) با سختی امکان‌پذیر باشد.

● پایداری فیزیکی آئروسل‌های دارویی، ممکن است مشکل‌ساز شود.

فیزیولوژی دستگاه تنفسی
(Physiology of the respiratory tract)

جنبه‌های فیزیولوژیکی وکلیدی دستگاه تنفسی که مربوط به داورسانی استنشاقی می‌باشد، به شرح زیر است:

● نقش فیزیولوژیکی مجاری تنفسی در انتقال اکسیژن به خون، از هوای دم (inspired air) و خروج دی اکسید کربن از خون به هوای بازدم (expired air) صورت می‌پذیرد.

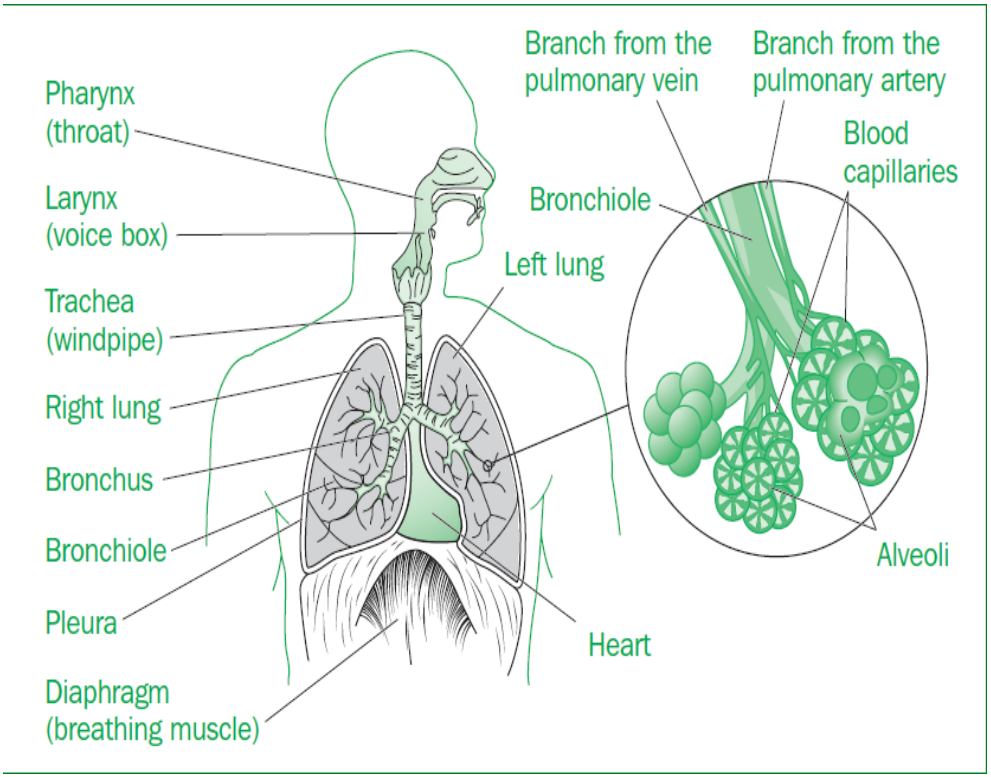
دستگاه تنفسی (شکل ۱) ممکن است به چندین ناحیه تقسیم شود:

دستگاه تنفسی فوقانی، شامل:

● بینی (nose)
● گلو (throat)
● حلق (pharynx)
● حنجره (larynx)

دستگاه تنفسی تحتانی، شامل:

نای (trachea) ← تقسیم به ← نایژه (bronchi)
نایژه (bronchi) ← تقسیم به ← نایژک‌ها (bronchioles) ← تقسیم به ← کیسه‌های هوایی (alveoli)



شکل ۱- نمایش بخش‌های مختلف دستگاه تنفسی

● نقش مجاری تنفسی فوقانی و نای، نایژه‌ها و نایژک‌ها، در هدایت هوا به کیسه‌های هوایی و برگشتن از آن‌ها می‌باشد. نقش کیسه‌های هوایی در انتقال گازهای تنفسی است.

● قطر راه‌های هوایی، هر چه به سمت کیسه‌های هوایی حرکت می‌کنیم، کاهش می‌یابد. این مطلب، تأثیر عمیقی بر رسوب ذرات/ قطرات در داخل دستگاه تنفسی دارد.

● نایژک‌ها به یک سری کیسه هوایی منشعب شده (شکل ۱) که هر کدام حاوی حدود $۲-۶ \times ۱۰^{۸}$ کیسه هوایی می‌باشد. یک شبکه مویرگی گسترده با این کیسه‌های هوایی مرتبط بوده و علاوه بر این، سد انتشار بین جریان خون و آلوئول‌ها نسبتاً نازک می‌باشد که انتشار و جذب سریع دارو را به جریان خون، ممکن می‌سازد. مساحت سطح کل کیسه‌های هوایی بالا (۸۰-۷۰ متر مربع) بوده، که علاوه بر نکات برجسته ذکر شده، دستگاه تنفسی را برای جذب مواد درمانی به‌صورت سیستمیک فراهم می‌نماید.

● سلول‌های اپیتلیال در راه‌های هوایی از نوع مژک‌دار (ciliated) بوده، که مسؤول انتقال ذرات خارجی به سمت بالا یعنی، به سمت دستگاه تنفسی فوقانی جهت حذف این ذرات می‌باشند. علاوه بر این، سلول‌های جامی شکل یا گابلت (goblet)، مخاطی ترشح نموده که برای به دام انداختن ذرات خارجی (قبل از حذف توسط اپیتلیوم مژک‌دار)، عمل می‌نماید.

عوامل موثر بر رسوب ذرات/قطرات در داخل دستگاه تنفسی

تمامی اشکال دارویی استنشاقی، دارو را به‌صورت ذرات یا قطراتی به دستگاه تنفسی منتقل می‌نمایند. بنابراین، ضروری است که این ذرات/قطرات به محل مورد اثر فارماکولوژیک مانند نایژک‌ها جهت درمان آسم، یا کیسه‌های هوایی برای جذب سیستمیک رسیده و عمل نمایند. برای دستیابی به اثر دارویی مطلوب، محققان دارویی باید به‌طور کامل، عواملی را که بر انتقال و قرار گرفتن دارو (deposition) در داخل دستگاه تنفسی تأثیر می‌گذارند، درک و صحه گذاری کرده، زیرا این موارد بر فرمولاسیون اشکال دارویی استنشاقی، تأثیر خواهد داشت. از این عوامل می‌توان به (۱) اندازه ذرات / قطرات استنشاقی و (۲) اثر رطوبت بر اندازه ذرات اشاره کرد.

اندازه ذرات / قطرات استنشاق شده (The size of the inspired particles/droplets)

قطر راه‌های هوایی مختلف منتهی به کیسه‌های هوایی، به‌طور متوالی کاهش یافته و بنابراین، مکان ذره/ قطره منتقل شده به اندازه ذرات بستگی خواهد داشت. توزیع قطر ذرات در یک آئروسل غیرطبیعی بوده و در نتیجه، این قطرات معمولاً به‌صورت توزیع‌های log-normal رسم می‌شوند. با توجه به این توزیع ناهمگن ذرات،

شاخص‌های آماری معمولی ممکن است جهت تحلیل شاخص مرکزی و تغییرات (variance) توزیع مورد استفاده قرار نگیرد. اندازه ذرات طراحی شده، جهت تجویز ریوی با استفاده از شاخصی تعریف شده که این محدودیت را در نظر گرفته و قطر ذرات را به عامل خاصی، تحت عنوان قطر آئرودینامیکی (aerodynamic diameter)، مرتبط می‌نماید. این قطر، عبارت از یک ذره کروی با چگالی واحد (۱ گرم بر سانتیمتر مکعب) می‌باشد که دارای همان سرعت ته نشینی گرانشی ذره مورد بررسی بوده که در مورد ذرات کروی، ممکن است به‌صورت زیر بیان شود:

$$d_s = \sqrt{\frac{\rho}{\rho_o}} \times d$$

که در آن ds قطر آئرودینامیکی، ρ چگالی ذره مورد بررسی، ρ0 چگالی ذره کروی (یعنی ۱ گرم بر سانتی‌متر مکعب) و d قطر ذره مورد بررسی است. معمولاً قطر آئرودینامیکی، با سرعت ته‌نشین شدن ذره در دستگاه تنفسی متناسب است. علاوه بر این، قطر آئرودینامیکی ممکن است بر حسب میانگین قطر آئرودینامیکی جرمی (mass median aerodynamic diameter) یا به‌طور ساده MMAD بیان شود که در حقیقت، قطر آئرودینامیکی می‌باشد که توزیع را به‌طور مساوی به دو قسمت از نظر وزن ذرات تقسیم می‌نماید. تغییر و انحراف (و در نتیجه، پراکندگی) از توزیع log-normal ذرات در آئروسل‌های درمانی، ممکن است بر حسب انحراف استاندارد هندسی یا sg بیان شود. توزیع log-normal به‌صورت یک توزیع عادی و طبیعی محسوب شده است. بنابراین، انحراف از استاندارد هندسی به‌صورت انحراف از استاندارد توزیع پس از تبدیل به حالت log-normal می‌باشد.

پس از استنشاق، رسوب یا قرارگیری ذرات در داخل دستگاه تنفسی، به اندازه ذره‌ای ذرات استنشاق شده بستگی خواهد داشت. معمولاً ذرات با میانگین قطر آئرودینامیکی جرمی بیش از ۱۰ میکرون، در نای به دام افتاده در حالی که ذرات دارای MMAD در حدود ۲ تا ۵ میکرون در داخل نایژک‌ها و کیسه‌های هوایی قرار خواهند گرفت. ذراتی که در نواحی بالاتر دستگاه تنفسی به دام افتاده‌اند، با پاکسازی یا پالایش مژک‌های مخاطی (به دام افتادن در مخاط و حرکت به سمت دهان در اثر عمل مژک‌ها) از ریه خارج می‌شوند. ذرات با قطر MMAD کمتر از یک میکرون به پایین ترین بخش‌های ریه انتقال یافته که با بازدم خارج و در نتیجه، هیچ اثر دارویی ندارند.

تاثیر رطوبت بر اندازه ذرات
(The effect of humidity on particle size)

ذره پس از ورود به دستگاه تنفسی، در معرض یک محیط بسیار مرطوب (حدود ۹۹ درصد) قرار گرفته که این شرایط، منجر به قرار گرفتن لایه‌ای از رطوبت روی سطح

ذره می‌شود. تأثیر این لایه نشسته شده از رطوبت بر اندازه ذرات، بستگی به آب‌دوستی/چربی دوستی ذره خواهد داشت:

● ذرات استنشاقی چربی دوست (Lipophilic inhaled particles). لایه رطوبت جذب شده سطحی روی این ذرات ناچیز بوده و بنابراین، تأثیری بر MMAD ذره استنشاقی ندارد.

● ذرات استنشاقی آب دوست (Hydrophilic inhaled particles). لایه رطوبت جذب شده سطحی روی این ذرات، باعث انحلال ذرات آب دوست خواهد شد. به دلیل تفاوت در فشار بخار آب (رطوبت) و محلول ماده موثره‌ای که روی سطح ذره آب دوست تشکیل شده (دومی کمتر می‌باشد)، رطوبت بیشتری در سطح ذره جذب شده تا زمانی که فشار بخار دو سیستم مشابه شوند. جذب مداوم رطوبت روی سطح ذره، منجر به انحلال بیشتر دارو با افزایش اندازه ذره‌ای موثر و رسوب احتمالی در مناطق بالاتر دستگاه تنفسی خواهد شد.

آیا می‌دانستید؟

- انواع مختلفی از گازهای بیرون راننده یا پیشرانه‌ها مورد استفاده قرار گرفته که می‌توان به‌طور کلی به‌عنوان گازهای مایع، هیدروکربن‌ها، هیدروکربن‌های اتری و گازهای فشرده طبقه‌بندی کرد.
- گازهای مایع، گازهایی می‌باشند که در دمای اتاق و فشار اتمسفر به‌صورت گاز بوده و به راحتی با کاهش دما یا افزایش فشار، به مایع تبدیل می‌شوند.
- همه گازهای بیرون راننده یا پیشرانه‌ها با سه رقم (۰۰۰) مشخص می‌شوند. رقم اول از سمت چپ، نشان‌دهنده تعداد اتم‌های کربن یکی کمتر، رقم دوم نشان دهنده تعداد اتم‌های هیدروژن یکی بیشتر و رقم سوم یا آخر، نشان دهنده تعداد اتم‌های فلوئور در ترکیب است.
- در مقایسه با هیدروکربن‌های فلوئوردار، هیدروکربن‌ها قابلیت اشتعال بالاتر، سمیت کمتر، چگالی کمتر، اقتصادی‌تر، محلول تر و از نظر شیمیایی پایدارتر می‌باشند.
- فشار بخار مخلوطی از پیشرانه‌ها را می‌توان براساس قانون دالتون محاسبه کرد. در این قانون، بیان می‌شود که فشار کل در هر سیستمی، برابر با مجموع فشارهای جزیی اجزای مختلف است.
- تعداد اتم‌های کلر (برای کلروفلوئوروکربن ها) در ترکیب را می‌توان با کم کردن مجموع اتم‌های فلوئور و هیدروژن از تعداد کل اتم‌هایی را که می‌توان برای اشباع کردن زنجیره کربن اضافه کرد، به دست آورد.

مکانیسم‌های رسوب ذرات در دستگاه تنفسی (Mechanisms of particle deposition within the respiratory tract)

در بخش‌های ابتدایی، به تأثیر اندازه ذره‌ای بر رسوب و قرار گرفتن ذرات در دستگاه تنفسی (و در نتیجه بر اثربخشی بالینی محصولات آئروسل) پرداخته شد. علاوه بر این، اندازه ذره‌ای بر مکانیسم‌هایی که توسط آن ذرات در بخش‌های مختلف دستگاه تنفسی قرار خواهند گرفت، تأثیر خواهد داشت. چهار مکانیسم اصلی در این خصوص، برای محصولات آئروسلی وجود داشته که می‌توان به (۱) اثر اینرسی، (۲) رسوب در نتیجه گرانش، (۳) انتشار یا حرکت براونی و (۴) رسوب ناشی از بار الکترواستاتیکی اشاره داشت.

اثر اینرسی (Inertial impaction)

اینرسی را می‌توان به‌عنوان ویژگی ذره‌ای تعریف نمود که ذره را قادر ساخته، تا در حالت سکون باقیمانده و یا تا زمانی که در معرض نیروی خارجی قرار نگیرد، به حرکت یکنواخت خود ادامه دهد. پس از استنشاق، ذرات آئروسل باید (اغلب) جهت خود را تغییر داده تا از قرارگرفتن در محل مورد نظر دستگاه تنفسی اطمینان حاصل شود. در ابتدا، ذرات به‌صورت افقی به سمت پشت گلو حرکت می‌کنند. با این وجود، جریان هوا به سمت نای و سپس، در سایر شاخه‌های اصلی در امتداد دستگاه تنفسی تا رسیدن به کیسه‌های هوایی، تغییر جهت می‌دهد. اثر اینرسی به این صورت بوده که در برابر تغییر جهت جریان، مقاومت نموده و در نتیجه، ذرات با تکانه (momentum) کافی (حاصل از سرعت و جرم) سعی می کنند تا مسیر اولیه جریان خود را حفظ کنند. این مقاومت منجر به برخورد ذره با دستگاه تنفسی در محل‌های قبل از نایژک‌ها و کیسه‌های هوایی خواهد شد. احتمال این برخورد (Primpaction) ممکن است از نظر ریاضی به‌صورت زیر تعریف شود:

$$Pr_{\text{impaction}} = \frac{U_t U \sin\theta}{rg}$$

Ut به سرعت نهایی ته‌نشینی (یعنی سرعت حرکت در زمانی که، نیروی ذره در حال سقوط به سمت پایین برابر با نیروی کشیدنی باشد که در جهت مخالف عمل می‌نماید، که نتیجه آن، برآیند کل نیرو صفر و سرعت ذره ثابت خواهد ماند) ، U سرعت جریان هوا پس از استنشاق، θ به زاویه تغییر جریان هوا، g به شتاب جاذبه و r شعاع راه هوایی است. بر این اساس، احتمال وقوع برخورد ناشی از اینرسی با افزایش زاویه و سرعت جریان هوا افزایش می‌یابد، در حالی که احتمال وقوع برخورد ناشی از اینرسی در راه‌های هوایی با شعاع بزرگ‌تر کاهش خواهد یافت. پدیده اینرسی برای ذرات با MMAD بزرگ‌تر (بزرگ‌تر از۵ میکرون) در مجاری هوایی بزرگ‌تر مانند بینی، دهان، حلق و حنجره حائز اهمیت است. با کاهش سرعت جریان هوا در بخش‌های

پایین‌تر دستگاه تنفسی (به دلیل تأثیر انشعاب راه‌های هوایی که در برابر جریان هوا مقاومت می‌کند)، سهم اثر اینرسی در قرار گرفتن ذرات در مناطق عمیق‌تر دستگاه تنفسی کمتر خواهد بود.

رسوب ناشی از گرانش (Gravitational sedimentation)

همان‌طور که از این اصطلاح مشخص می‌گردد، رسوب گرانشی به حرکت رو به پایین ذرات تحت اثر گرانش اشاره دارد. رسوب گرانشی، مکانیسم مهمی برای رسوب ذرات با MMAD پایین (معمولاً ۵-۱ میکرون) در داخل نایژک‌ها و کیسه‌ها هوایی تلقی می‌شود. علاوه بر این، احتمال برخورد توسط رسوب گرانشی در این مکان‌ها ممکن است با سرعت ثابت تنفسی یا با نگه داشتن نفس افزایش یابد. این مطلب به ویژه، جهت قرارگرفتن ذرات با MMAD حدود ۱ میکرون در آن ناحیه صدق می‌نماید.

انتشار یا حرکت براونی (Brownian diffusion)

حرکت براونی به حرکت تصادفی ذرات در یک سیال (مایع یا هوا) اشاره داشته که ذرات کوچک (کوچک‌تر از ۰/۵ میکرون) در داخل دستگاه تنفسی را قادر می‌سازد، به سمت دیواره بخش‌های مختلف دستگاه تنفسی حرکت نموده و روی جداره قسمت‌های مختلف دستگاه ریوی قرار گیرند. این مکانیسم، عامل مهمی برای قرار گرفتن ذرات از آئروسل‌های دارویی محسوب نمی‌شود.

رسوب ناشی از بارهای الکترواستاتیک (Electrostatic precipitation)

این مکانیسم، پدیده‌ای است که در آن بار روی سطح یک ذره، ممکن است در قرارگرفتن آن در ناحیه‌ای از دستگاه تنفسی موثر واقع شود. به عبارت دیگر، ذره باردار می‌تواند در ناحیه‌ای از سیستم تنفسی که دارای بار مخالف می‌باشد، برهمکنش داده و در آن قسمت قرار گیرد. به‌طور معمول، این مکانیسم برای ذراتی که MMAD بزرگ‌تر از حدود ۴ میکرون دارند، مهم تلقی نمی شود. علاوه بر این، بار روی ذرات ممکن است باعث برهمکنش بین ذرات با سطوح پلاستیکی ظروف / وسایل جداکننده (spacers) / بدنه فرآورده استنشاقی (inhalers) شده و بنابراین، ممکن است انتقال مؤثر ذرات به محل مورد نیاز در دستگاه تنفسی را با مشکل همراه سازد.

در مقاله آینده در خصوص انواع فرمولاسیون اشکال دارویی استنشاقی صحبت خواهد شد.

منابع

1.Jones SD. Pharmaceutics: dosage form and design. 1st ed. London: Pharmaceutical Press;2008; 181-202.
2.Lachman L. Liberman: HA. Kanig JL. The Theory and Practice of industriial Pharmacy. 3rd ed. Pennsylvania; Lea X Febiger; 1986:589-618.