

TECHNOLOGIE NEBULIZACJI

Obecnie nebulizatory są stosowane głównie do inhalowania substancji, których dawka terapeutyczna jest za duża do podania ich przez inhalatory ciśnieniowe (MDI) i inhalatory proszkowe (DPI). Od 2001 r. dla lepszej kontroli jakości i właściwości tych urządzeń, powinny one spełniać europejską normę EN-FR13544-1, gwarantującą uzyskanie optymalnych parametrów procesu nebulizacji.

Źródłem sprężonego gazu w urządzeniach pneumatycznych są butle z gazami medycznymi, sieć centralna gazów w szpitalach, sprężarki elektryczne lub stosowane w leczeniu zbiorowym duże kompresory. Kiedy rozproszenie uzyskuje się za pomocą drgań ultradźwiękowych, osiąga się je za pomocą urządzenia zwanego generatorem. Wielkość wytwarzanych cząstek zależy od przekroju poprzecznego dysz oraz od szybkości przepływu gazu, a ta z kolei jest uzależniona od jego ciśnienia. Im mniejszy przekrój poprzeczny dysz nebulizatora, tym mniejsza średnica rozproszonych cząstek. Im szybciej gaz przepływa przez nebulizator (czyli im większe jest jego ciśnienie), tym mniejsza jest średnica rozproszonych cząstek i krótszy czas konieczny do zainhalowania całej objętości.

Ważnym parametrem fizycznym inhalowanego roztworu jest jego temperatura. Nagłe rozprężenie się gazu u wylotu dyszy obniża temperaturę roztworu do 10–15°C, co może spowodować zaburzenia homeostazy błony śluzowej dróg oddechowych, a u niektórych chorych wiązać się z nadreaktywnością oskrzeli – spowodować skurcz oskrzeli.

Bardzo ważną wadą konwencjonalnych nebulizatorów jest ich tzw. objętość martwa. Jest to ilość roztworu, która jest zatrzymywana we wnętrzu nebulizatora po inhalacji (zwykle wynosi od 1 do 3 ml). Ilość leku opuszczająca nebulizator znacznie się waha i zależy od typu urządzenia i ilości płynu umieszczonego w zbiorniku, z tym że mniejsze ilości są mniej skuteczne (przy początkowych 2 ml roztworu ilość ta może wynosić 20%, przy 4 ml 40–60%).

Inhalatory ultradźwiękowe - istnieją liczne zastrzeżenia dotyczące podawania w tym typie urządzenia wszystkich leków, ponieważ w badaniach udowodniono, że niektóre z nich mogą pod wpływem ultradźwięków ulec rozkładowi, a nawet powodować skurcz oskrzeli. Wykorzystanie nebulizacji ultradźwiękowej ma ograniczone zastosowanie przy podawaniu glikokortykosteroidów, m.in. budesonidu i bursztynianu hydrokortyzonu oraz niektórych antybiotyków i dornazy ze względu na destrukcyjny wpływ ultradźwięków na cząsteczki tych leków. Dodatkowo w przypadku zawiesin po nebulizacji w urządzeniu pozostaje duża ilość niezainhalowanego preparatu. Ponadto ultradźwiękowe nebulizatory mogą ograniczać roztwór leku powyżej 20°C w ciągu 15 do 20 minut, co może powodować rozkład niektórych substancji, np. dornazy. Przeciwwskazaniem do nebulizacji z zastosowaniem inhalatorów ultradźwiękowych jest również pierwszy rok życia (noworodki, niemowlęta).

WYBÓR INHALATORA

Farmaceuta, poproszony o pomoc przy wyborze inhalatora, powinien poinformować pacjenta o dostępnych rodzajach urządzeń, dostosowanych do wieku pacjenta, ciężkości choroby, rodzaju podawanych leków, o dostępności dodatkowych elementów urządzenia oraz powiadomić o możliwości czyszczenia nebulizatora.

Zarówno z wiekiem, jak i stopniem nasilenia obturacji, używamy **zupełnie inne aparaty** u małych dzieci (kwestia relacji między wydatkiem nebulizatora a objętością oddechową i torem oddychania dziecka), inne u dorosłych czy u osób źle współpracujących (kwestia koordynacji fazy wdechu z pracą nebulizatora). Dziecku i osobie starszej, czy wtedy, gdy choroba obejmuje górne i dolne drogi oddechowe warto polecić inhalator z regulacją przepływu. Dla pacjentów leżących (w tym niemowląt), którzy nie mogą wykonywać inhalacji w pozycji pionowej dostępne są urządzenia umożliwiające wykonanie nebulizacji w tej pozycji i lekarz lub farmaceuta winien polecić pacjentowi zakup tego typu urządzenia.

Do nebulizacji wykonywanej u dzieci starszych, młodzieży i dorosłych zaleca się **stosowanie ustnika**, gdyż przy używaniu maski ustno-nosowej polecanej raczej do stosowania u niemowląt i młodszych dzieci dochodzi dodatkowo do 13–22% zmniejszenia depozycji płucnej, a także osadzania się podawanego leku w okolicach oczu i związanych z tym **działań niepożądanych**. Istotne jest więc ścisłe przyleganie maski do twarzy (np. nebulizacja pentamidyny tylko przy użyciu maski twarzowej). Dodatkowo nebulizacja na skórę twarzy i okolicę oczu może powodować istotne objawy niepożądane

leczenia (np. napady jaskry przy stosowaniu bromku ipratropium). U najmłodszych dzieci zaleca się stosować inhalacje w czasie snu (np. przy zastosowaniu nebulizatora namiotowego BabyAir), aby zminimalizować działanie aerozolu na oczy.

W zależności od rodzaju stosowanych do inhalacji leków farmaceuta, sprzedawca, powinien polecić pacjentowi odpowiedni inhalator i udzielić informacji na temat ewentualnej potrzeby rozcieńczenia podawanego preparatu. Należy poinformować pacjenta o możliwości ich podania w innych typach nebulizatorów.

NOWE TECHNOLOGIE

Jak widzimy powyżej podstawowymi **wadami konwencjonalnych nebulizatorów** są problemy z łatwością ich przenoszenia, niezbędny do ich uruchomienia dostęp do źródła prądu czy sprężonego gazu, niska efektywność i różnicowana wydajność zależna od marki aparatu.

W ostatnim czasie pojawiło się kilka **nowych aparatów** do nebulizacji, które mają **mniej wad** niż opisane inhalatory konwencjonalne. Są one bardziej efektywne, dokładne, przy ich użyciu większa jest powtarzalność dawkowania oraz brak efektu schładzania oraz ogrzewania roztworu leku podczas inhalacji. Pozwalają również na podawanie mniejszej objętości roztworu leku (o wyższym stężeniu) w krótszym czasie. W tych typach aparatów można rozpylać wszystkie rodzaje preparatów, w tym zawierające liposomy i substancje takie, jak kwasy nukleinowe.

Nowej generacji nebulizatory do wytwarzania aerozolu wykorzystują wibrującą siatkę lub płytkę z licznymi otworami, tzw. vibrating mesh technology – VMT. Pozwalają na otrzymanie aerozolu z dużym udziałem cząstek frakcji respirabilnej, docierającej aż do bezręskowych obszarów dróg oddechowych.

Technologia vibrating mesh technology pozwala na ograniczenie zużycia leku, uzyskanie większej efektywności (do 60%) i skrócenie czasu leczenia. Urządzenia te mogą działać w systemie aktywnym, w którym wykorzystuje się system „mikropompy”, która składa się z generatora aerozolu zawierającego perforowaną płytkę elementu wibrującego, kurczącego się i rozszerzającego po podłączeniu do źródła prądu

Aerogen®

W tym typie nebulizatorów, po podłączeniu do źródła prądu lub dzięki zasilaniu bateriami w urządzeniach przenośnych, subtelny aerosol jest wytwarzany przy wykorzystaniu wibrującej, perforowanej płytki, zawierającej około 1000 stożkowatych otworów. Podczas inhalacji pionowy ruch płytki (górną-dół) powoduje mikropompowanie i przeciskanie roztworu leku przez jej otwory, powodując wytwarzanie aerozolu. Natężenie przepływu roztworu substancji leczniczej przez inhalator oraz wielkość cząsteczek uzyskanego aerozolu są determinowane przez średnicę wylotu otworów płytki, a szybkość prowadzonej nebulizacji można regulować w zakresie od 0,3 do 0,6 ml/min, co pozwala skrócić czas podawania leku skuteczniej niż przy użyciu tradycyjnych nebulizatorów. Urządzenia te ze względu na brak kompresora wykorzystywanego w inhalatorach pneumatycznych są relatywnie ciche, a po użyciu w porównaniu do nebulizatorów klasycznych (0,3–1,0 ml roztworu) pozostaje w nich minimalna ilość roztworu lub zawiesiny leku (kropla). Brak sprężonego powietrza powoduje że prędkość początkowa aerozolu jest bardzo mała.

Przenośny System do Nebulizacji Aeronet służy do samodzielnego wykonywania nebulizacji przez pacjentów w domu bądź w szpitalu pod opieką (2011, Polska), z kolei Profesjonalny System do Nebulizacji Aeronet jest stosowany tylko w szpitalach podczas mechanicznej wentylacji płuc. Oba mogą służyć do nebulizacji roztworów i zawiesin prawie do całkowitego wykorzystania roztworu leku. Ogranicza to lub eliminuje potrzebę dodawania rozpuszczalnika do wyjściowego roztworu substancji leczniczej, co jest często konieczne jeśli lek podaje się w nebulizatorach konwencjonalnych, w których po inhalacji pozostaje nawet do 1 ml roztworu leku.

Ze względu na wysoki w porównaniu z urządzeniami konwencjonalnymi stopień dostarczania substancji leczniczej do płuc, przy stosowaniu nowych typów urządzeń do nebulizacji konieczna jest redukcja dawki leku lub ilości roztworu leku w celu zapobiegania ewentualnym działaniom niepożądanym.

W przygotowaniu materiału wykorzystano fragmenty opracowania.

Piśmiennictwo

1. Droszcz W.: Aerosoloterapia w astmie. *Przew. Lek.* 2001, 4, 32-37.
2. Cichocka-Jarosz E.: Technika i zasady stosowania leków w nebulizacji w leczeniu chorób dolnych dróg oddechowych u dzieci. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2001, 05.
3. Bożena Karolewicz, Janusz Pluta, Dorota Haznar Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Akademii Medycznej we Wrocławiu "Nebulizacja jako metoda podawania leków" *Terapia i Leki Farmacja Polska* Tom 65 · nr 4 · 2009
3. Suman J. D.: Developing Pulmonary Delivery Systems for Large Molecules. *Peptide and Oligonucleotide Technology Conference*. May 2003.
4. Dolovich M. B., Ahrens R. C., Hess D. R., Anderson P., Dhand R., Rau J. L., Smaldone G. C., Guyat G.: Wybór inhalatorów do wziewnego stosowania leków rozszerzających oskrzela i kortykosteroidów. Wytyczne American College of Chest Physicians i American College of Asthma, Allergy and Immunology. *Medycyna Praktyczna* 2005, 127, 335-371.
5. Dalby R., Suman J.: Inhalation therapy: technological milestones In asthma treatment. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003, 55, 779-791.
6. Swarbrick J., Boylan J. C.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker, 2002.
7. McCallion O. N. M., Taylor K. M. G., Bridges P. A., Thomas M., Taylor A. J.: Jet nebulisers for pulmonary drug delivery. *Int. J. Pharm.* 1996, 130, 1-11.
8. Newhouse M. T.: Drug delivery: Pulmonary delivery. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker, 2002.
9. Hess D. R.: Nebulizers: Principles and Performance. *Respir. Care* 2000, 45, 609-617.
10. <http://edoc.bib.ucl.ac.be:81/ETD-db/collection/available/BelnUcctd-04122006201455/unrestricted/Chap1.pdf> (stan z 20.11.2008)
11. <http://www.seas.harvard.edu/projects/weitzlab/jeanresearch/PulmonaryDrugDelivery.html>(stan z 10.02.2009)
12. Boe J., Dennis J. H., O'Driscoll B. R.: European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001, 18, 228-242.
13. Rau J. L., Ari A., Restrepo R. D.: Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced and dosimetric. *Respir. Care* 2004, 29, 174-179.
14. Dailey L. A., Schmehl T., Gessler T., Wittmar M., Grimminger F., Seeger W., Kissel T.: Nebulization of biodegradable nanoparticles: impact of nebulizer technology and nanoparticle characteristics on aerosol features. *J. Control. Rel.* 2003, 86,131-144.
15. Kamin W., Schwabe A., Kramer I.: Inhalation solutions - which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. *J. Cystic Fibrosis* 2006, 5, 205-213.
16. Dailey L. A., Schmehl T., Gessler T., Wittmar M., Grimminger F., Seeger W., Kissel T.: Nebulization of biodegradable nanoparticles: impact of nebulizer technology and nanoparticle characteristics on aerosol features. *J. Control Rel.* 2003, 86, 131-144.
17. Zaru M., Mourtas S., Klepetsanis P., Fadda A. M., Antimisiaris S. G.: Liposomes for drug delivery to the lungs by nebulization. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007, 67, 655-666.
18. Zeng X. M., Martin G. P., Marriott Ch.: The controlled delivery of drugs to the lung. *Int. J. Pharm.* 1995, 124, 149-164.
19. Desai T. R., Hancock R. E.W., Finlay W. H.: A facile method of delivery of liposomes by nebulization. *J. Control. Rel.* 2002, 84, 69-78.
20. Ten R. M., Anderson P. M., Zein N. N.: Interleukin-2 liposomes for primary immune deficiency using the aerosol route. *Intern. Immunopharmacol.* 2002, 2, 333-344.
21. Lange C., Finlay W.: Liquid atomizing: nebulizing and other methods of producing aerosols. *J. Aerosol Med.* 2008, 19, 28-35.
22. Shoyele S. A., Slowey A.: Prospects of formulating protein/peptides as aerorols for pulmonary drug delivery. *Int. J. Pharm.* 1-8, 314, 2006.
23. Grabicki M., Batura-Gabryel H.: Zastosowanie aerozoli w terapii chorób układu oddechowego. *Przew. Lek.* 2008, 2, 89-95.
24. Lawrence R. N.: Intelligent inhalers for systemic administration?. *DDT* 2001, 9, 445-446.
25. Brun P. H. Le, Boer A. H., Heijerman H. G. M., Frijlink H. W.: A review of the technical aspects of drug nebulization. *Pharmacy World & Science* 2000, 22, 75-81.
26. Dhand R.: New Frontiers in Aerosol Delivery During Mechanical Ventilation. *Respir. Care* 2004, 6, 666-677.
27. Flament M. P., Leterme P., Gayot A.: Study of the technological parameters of ultrasonic nebulization. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 27, 2001, 643-649.
28. Dhand R.: New Nebuliser Technology - Aerosol Generation by Using a Vibrating Mesh or Plate with Multiple Apertures. *Business briefing: long - term health care strategies*, 2003, 1-4.
29. Lass J. S., Sant A., Knoch M.: New advances in aerosolised drug delivery: vibrating membrane nebuliser technology. *Expert Opinion on Drug Delivery* 5, 2006, 693-702.
30. Ghazanfari T., Elhissi A. M. A., Ding Z., Taylor K. M. G.: The influence of fluid physicochemical properties on vibrating-mesh nebulization. *Int. J. Pharm.* 2007, 339, 103-111.