

Nebulizacja jako metoda podawania leków

Bożena Karolewicz, Janusz Pluta, Dorota Haznar

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku Akademii Medycznej we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Bożena Karolewicz, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku AM, ul. Szewska 38, 50-139 Wrocław, tel. 071 784 03 15, 071 784 03 17

Stosowanie leków w postaci wziewnej w leczeniu niektórych chorób ma przewagę nad podaniem doustnym lub pozajelitowym. W leczeniu astmy, rozedmy płuc, roztrzeni oskrzeli, czy przewlekłego zapalenia oskrzeli pozwala na osiągnięcie dużego stężenia leku w drogach oddechowych oraz ograniczenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych dzięki minimalnemu stężeniu leku we krwi, a także na szybsze osiągnięcie działania terapeutycznego. Jest to sposób podawania leków wykorzystywany także w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), mukowiscydozy, zespołu nieruchomych rzęsek, leczenia zakażeń grzybiczych układu oddechowego, przewlekłego zapalenia krtańi oraz stanów pooperacyjnych dróg oddechowych. Jest to droga będąca obecnie jedynym sposobem podawania niektórych cennych w terapii substancji, takich jak dornaza α . Inhalacja substancji leczniczych w chorobach płuc umożliwia również zredukowanie ich dawek ze względu na ich absorpcję niezależną od efektu pierwszego przejścia w wątrobie oraz pozwala na bezbolesne, nieinwazyjne i wygodne podawanie [1, 2].

Ze względu na dużą powierzchnię wchłaniania i znacznie rozbudowany system naczyń włosowatych, podanie wziewne może również zapewniać dobre wchłanianie substancji na drodze dyfuzji biernej i umożliwić uzyskanie działania ogólnoustrojowego substancji [3]. Rozważa się możliwość wykorzystania postaci wziewnych do systemowego podawania leków przeciwbólowych, leków stosowanych w terapii migren, chorób nowotworowych i w hormonoterapii zastępczej [4–7]. Ten sposób podania może być alternatywą dla iniekcji, np. substancji o charakterze białkowym, tj. insuliny, interferonu α czy rekombinowanej ludzkiej dezoksyrybonukleazy.

Nebulizacja (*Liquid atomization, nebula* – mgła) jest klasyczną metodą terapii instrumentalnej, polegającą na dostarczeniu do dróg oddechowych pacjenta leku w postaci aerozolu, czyli układu zawieszonych

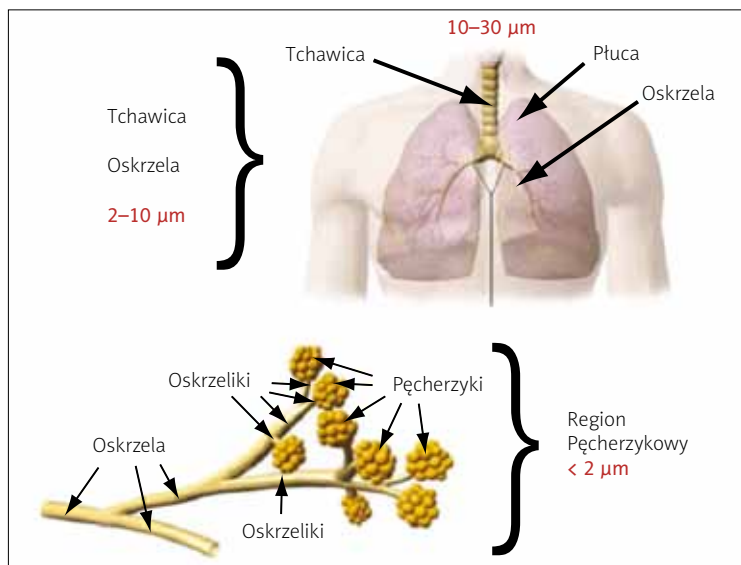
Nebulization as a method of drugs administration · Nebulization is classical method of aerosol administration in regions of the human respiratory tract. Nebulizers are employed to generate aerosols of drug in solutions, suspensions micro- and nanoparticles or liposomes. The new generation of nebulizers has a much greater efficiency, precision and consistency of drug delivery to the lung than conventional nebulizers. Among the new generation of nebulizers are several devices that employ a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate a liquid aerosol. Pharmacist should help patient with choice of nebulizers and should inform patient of use the equipment correctly. The device must be ensure patient compliance and must be selected to age, cognitive ability, lung disease and anatomy.
Keywords: lung deposition of drug after inhalation, types of nebulizers, compatibility of drug solutions in nebulizers.

© Farm Pol, 2009, 65(4): 291-304

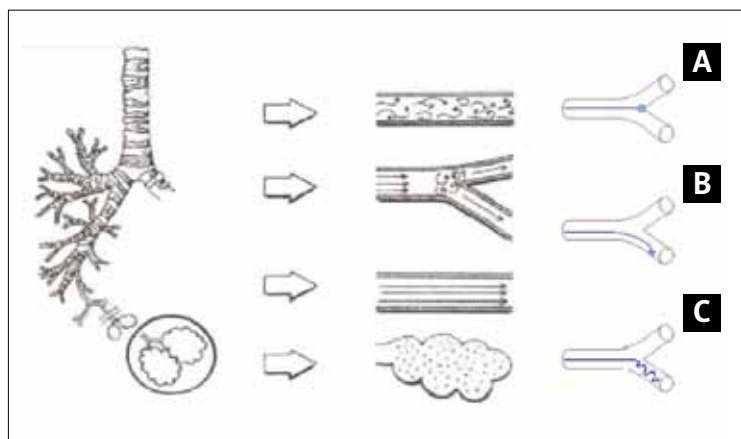
w gazie drobnych cząstek substancji płynnej (faza rozproszona). Aerozole lecznicze charakteryzują się wąskim i swoistym rozkładem wielkości cząstek, wśród nich można wyróżnić aerozole monodispersyjne, czyli składające się z cząstek o jednakowych wymiarach

Tabela 1. Charakterystyka absorpcji leków w płucach [8]

<p>Duża, wysoko unaczyniona powierzchnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – powierzchnia dróg oddechowych ~ 0.8 m² – powierzchnia pęcherzyków płucnych ~ 80 m²
<p>Wysoka przepuszczalność pęcherzyków płucnych dla wielu substancji</p> <ul style="list-style-type: none"> – większość małych cząsteczek i wiele makrocząsteczek (insulina, morfina) jest zdolnych do absorpcji w całym układzie oddechowym, – wykazano, iż z płuc mogą się wchłaniać makrocząsteczki o masie cząsteczkowej poniżej 40 kDa, cząstki o większym ciężarze absorbują się bardzo powoli
<p>Stosunkowo szybka absorpcja</p>
<p>Dużo mniejszy, w porównaniu do podania doustnego, efekt pierwszego przejścia, co zmniejsza możliwość wystąpienia działań niepożądanych (ze strony układu sercowo-naczyniowego po podaniu beta mimetyków, czy wpływu steroidów na os podwzgórze-przysadka-nadnercza)</p>
<p>Stężenie enzymów cytochromu P450 w płucach ludzkich < 0,7%</p>
<p>Tylko izoenzymy P450 1A1 i 4B1 znaleziono w ludzkich płucach.</p>



Rycina 1. Rejony depozycji cząstek substancji leczniczej w obszarze dróg oddechowych w zależności od ich rozmiarów [11]



Rycina 2. Trzy mechanizmy depozycji uwolnionej substancji w układzie oddechowym. A – swobodne opadanie, B – sedymencja grawitacyjna, C – dyfuzja [10]

oraz polidispersyjne, które zawierają cząstki o różnych rozmiarach [1, 9].

W zależności od rozmiarów wdychane cząstki docierają do różnych obszarów dróg oddechowych. Cząstki o rozmiarach w zakresie 20–100 µm osadzają się w nosie, jamie ustnej i gardle, cząstki o rozmiarach 6–12 µm zatrzymują się w tchawicy i oskrzelach, a cząstki o rozmiarach 1–5 µm docierają do pęcherzyków płucnych. Cząstki, których wymiary nie przekraczają 1 µm, charakteryzujące się wysoką energią kinetyczną, są w dużej mierze wydychane z powrotem z powietrzem (**rycina 1**). Badania prowadzone dla kortykosteroidów wykazały, że najlepszy efekt adsorpcji w płucach po ich podaniu w inhalatorach proszkowych (MDI) uzyskano dla cząstek o rozmiarach 2–3 µm. Ponadto zmikronizowanie kortykosteroidów do takich rozmiarów po rozpyleniu pozwoliło osiągnąć efekt leczniczy przy dawce obniżonej do połowy [10].

Wspomniana odmienna depozycja w drogach oddechowych cząstek leku o różnych rozmiarach wynika z trzech mechanizmów ich penetracji – mechanizmu swobodnego opadania (*inertial impaction*), który dotyczy cząstek o średnicy powyżej 5 µm i zachodzi w regionach o dużym ruchu powietrza, głównie w tchawicy, mechanizmu grawitacyjnej sedymencji (*gravitational sedimentation*), dotyczącego cząstek o średnicy 1–5 µm, zachodzącego w regionie o słabych ruchach powietrza, tzn. w oskrzelikach i częściowo w pęcherzykach płucnych oraz mechanizmu dyfuzji (*diffusion*), charakterystycznego dla bardzo małych cząsteczek, poniżej 0,5 µm i zachodzącego w regionie, gdzie nie występują znaczące ruchy powietrza, czyli głównie w pęcherzykach płucnych. Schematycznie opisane mechanizmy przedstawiono na **rycynie 2** [10].

Na depozycję substancji w drogach oddechowych oprócz rozmiaru cząstek wpływa również stan płuc pacjenta, tj. częstość oddychania, objętość oddechu, aktualna pojemność płuc (TLC), temperatura i wilgotność panująca w drogach oddechowych, układ anatomiczny drzewa oskrzelowego oraz rodzaj aparatu stosowanego do podania leku (depozycja zależy od wielkości ciśnienia napędowego oraz wielkości otworu, przez który wyptywa gaz).

Wskazaniem do stosowania leków w nebulizacji w chorobach dolnych dróg oddechowych jest przewlekłe leczenie ciężkiej postaci astmy oskrzelowej i/lub ciężkiego zaostrzenia choroby, leczenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, rozstrzeni oskrzeli, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz leczenie przewlekłych zakażeń dróg oddechowych i terapia wspomagająca w ostrych chorobach dolnych dróg oddechowych. Nebulizację stosuje się również w profilaktyce pneumocystozy u chorych z grup ryzyka, tj. pacjentów po przeszczepach organów czy zarażonych wirusem HIV.

Nebulizacja jest metodą skuteczną, gdy zachodzi potrzeba podawania dużych dawek leku np. β₂-betamimetyku, w sytuacji, kiedy istnieje konieczność stosowania kilku leków równocześnie w szerokim przedziale dawek, dostosowanych indywidualnie dla danego pacjenta oraz kiedy niemożliwe jest wykorzystanie innych urządzeń do podawania leku ze względu na stan pacjenta (niemożliwość koordynacji oddechu z pracą urządzenia inhalującego, ostra astma, wiek). Jest to również metoda podawania niektórych substancji, tj. rekombinatu ludzkiej dezoksyrybonukleazy, dornazy-α czy antybiotyków, których nie można podać przy wykorzystaniu innych urządzeń [2].

Ponadto istnieje możliwość podawania w nebulizacji leków działających ogólnoustrojowo, stosowanych w leczeniu nadciśnienia płucnego (podanie iloprostu), opioidów w celu zmniejszenia duszności u osób z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc

(na razie w fazie badań) oraz kortykosteroidów w leczeniu polipów nosa [1, 12].

Przeciwwskazaniami do stosowania leków w nebulizacji w chorobach dolnych dróg oddechowych są ciężka niewydolność serca, niewydolność oddechu niezwiązana z mechanizmem obturacji oskrzeli, przewlekłe, ciężkie choroby układu oddechowego (gruźlica, nowotwory) oraz krwotok z dróg oddechowych. Wśród głównych wad terapii wziewnej, które w znacznej mierze ograniczają skuteczność tej metody wymienia się przede wszystkim konieczność opanowania właściwego sposobu obsługi urządzenia oraz techniki samej inhalacji. Do zalet zalicza się stosunkowo łatwe wykonanie, brak wymogu koordynacji wdechowo-wydechowej (możliwość podawania dzieciom, ludziom starszym oraz chorym niewspółpracującym), możliwość doboru indywidualnej dla każdego chorego dawki i rodzaju leku (β_2 -mimetyki, antybiotyki, leki proteolityczne lub mukolityki), a nawet możliwość podawania jednocześnie kilku leków oraz perspektywę prowadzenia równoczesnej farmako- i tlenoterapii [1].

Postacie leków podawane w nebulizacji

W nebulizacji można podawać roztwory, zawiesiny zmikronizowanych cząstek oraz nanocząstek, a także liposomy.

Roztwory

Substancja lecznicza podawana w nebulizacji jest najczęściej rozpuszczona w roztworze chlorku sodu lub w innym rozpuszczalniku, np. w etanolu (cyklosporyna). Roztwory do nebulizacji zazwyczaj zawierają dodatek substancji pomocniczych, tj. substancji doprowadzających do izotonii, regulujących pH, środków konserwujących, stabilizatorów czy surfaktantów. W tabeli 2 podano przykłady stosowanych w preparatach do nebulizacji substancji pomocniczych.

Zawiesiny zmikronizowanych cząstek i zawiesiny nanocząstek

Zawiesiny zmikronizowanych cząstek są od dawna stosowaną w nebulizacji postacią leku. Obecnie prowadzi się wiele badań dotyczących dystrybucji w organizmie leków podawanych dożylnie i domięśniowo w zawieszynie nanocząstek czy możliwości wykorzystania takiej postaci w formie wziewnej. Pierwsze badania pokazały, iż jest to fizycznie i chemicznie stabilna postać leku, możliwa do podania wziewnego. McConville i wsp. podawali myszom w nebulizacji zawiesinę nanocząstek z itrakonazolem i uzyskali wysokie stężenie leku w płucach zwierząt. Uznali, iż może to być alternatywna wobec podania doustnego i dożylnego droga podania tej substancji, pozwalająca na uzyskanie wyższego stężenia leku w osoczu

Tabela 2. Substancje pomocnicze spotykane w roztworach do nebulizacji [5, 6]

Substancja	Cel
Chlorek sodu	substancja doprowadzająca do izotonii
Kwas chlorowodorowy, siarkowy, wodorotlenek sodu	substancje regulujące pH do wartości fizjologicznych, substancje zwiększające stabilność substancji leczniczej
Chlorek benzalkoniowy	środek konserwujący
Wersenian disodowy	stabilizator, chelatujący kationy, co zwiększa stabilność
Cytrynian sodu	składnik buforu
Chlorek wapnia	substancja zwiększająca biologiczną aktywność DNAzy
Polisorbat 80	surfaktant, zwiększający stabilność zawiesiny budezonidu
Etanol, glikol propylenowy	kosolwent
Siarczany (IV)	antyoksydanty

Tabela 3. Zestawienie podawanych w nebulizacji w fazie badań na zwierzętach zawiesin nanocząstek [14, 15]

Typ nanocząstek	Rozmiar nanocząstek (nm)	Typ nebulizatora	Aktywny składnik	Badania <i>in vivo</i>
DEAPA-PVAL-g-PLGA	76.2–213.6	Parl® LC Star i Optineb®	–	–
PVAL-g-PLGA (1: 10)	115,9±40,9			
PVAL-g-PLGA (1: 20)	101,4±28,3			
Stable lipidowe nanocząstki (SLN)	200	Ultradźwiękowy nebulizator	^{99m} Tc	szczury
PLG	186–290	Pneumatyczny nebulizator	rifampicyna, izoniazyd, pyrazynamid	świnki morskie
Stable lipidowe nanocząstki (SLN)	–	Pneumatyczny nebulizator	rifampicyna, izoniazyd, pyrazynamid	świnki morskie
nanocząstki z PLGA z modyfikowaną chitozanem powierzchnią	650	Ultradźwiękowy nebulizator	kalcytonina	świnki morskie
Nanokryształy itrakonazolu	300–800	Aeroneb Pro	itrakonazol	myszy

DEAPA-PVAL-g-PLGA – kopolimer dietyloaminopropylu z polialkoholem winylowym i kopolimerem kwasu polimlekowego i kwasu glikolowego, PLG – kopolimer kwasu DL-polimlekowego i kwasu glikolowego (50: 50), PLGA – kopolimer kwasu polimlekowego i kwasu glikolowego.

i na ograniczenie potencjalnych działań niepożądanych [13]. Yamamoto i wsp. podawali w nebulizacji świnkom morskim otrzymane z kopolimeru kwasu polimlekowego i kwasu glikolowego z modyfikowaną chitozanem powierzchnią nanocząstki z kalcytoniną. W badaniach uzyskali redukcję poziomu wapnia do 80% wartości początkowej i przedłużone do 24 h działanie substancji. Dailey i wsp. w swoich badaniach stwierdzili, iż na agregację wytworzonego podczas inhalacji zawiesiny nanocząstek aerozolu miały wpływ zarówno właściwości nanocząstek, jak i technika wytwarzania aerozolu. Nanocząstki charakteryzujące się bardziej hydrofobową powierzchnią były szczególnie podatne na agregację, zwłaszcza przy ich podawaniu przez nebulizator pneumatyczny. Agregacja uzyskanego aerozolu była zredukowana w przypadku inhalacji zawiesiny nanocząstek o powierzchni bardziej hydrofilowej i w przypadku wykorzystania do rozpraszania aparatów ultradźwiękowych [14].

Tabela 4. Przykłady preparatów do inhalacji z substancjami pomocniczymi [14]

Substancja	Przykłady preparatów	Substancje pomocnicze
Albuterol	Sultanol Fertiginhalat® (unit dose) (Niemcy)	Nieznane substancje pomocnicze
	Sultanol® (Niemcy)	ChB
	Proventil® 0,5% (USA)	ChB
	Ventolin®	Kwas siarkowy, ChB
Bromek ipratropium	Atrovent® LS (Niemcy)	ChB, EDTA
	Atrovent® Roztwór do inhalacji (unit dose)	Nieznane substancje pomocnicze
Kromoglikan sodowy	Intal®	Nieznane substancje pomocnicze
Budezonid	Pulmicort®	EDTA, chlorek sodu, cytrynian sodu, polisorbit 80
Tobramycyna	Tobi®	Nieznane substancje pomocnicze
	Gernebcin® (Niemcy)	Wodorosiarczyn sodu
Dornaza alfa	Pulmozyme®	Chlorek wapnia, chlorek sodu, nie zawiera środków konserwujących
Kolistyna	COLISTIN® Roztwór do inhalacji (Niemcy)	Nieznane substancje pomocnicze
	Promixin® Proszek (Anglia)	Nieznane substancje pomocnicze
Orciprenalina	Alupent® Roztwór do inhalacji	Wodorosiarczyn sodu, EDTA
Terbutalina	Bricanyl® 1% Roztwór (Niemcy)	Chlorobutanol, EDTA
Ipratropium plus	Berodual LS (Niemcy)	ChB, EDTA
Fenoterol	Duovent® (unit dose) (Anglia)	Nieznane substancje pomocnicze
Acetylocysteina	Fluimucil® (Niemcy)	EDTA
	Mucomyst® (USA)	Nieznane substancje pomocnicze
Ambrokso	Mucosolvan® Roztwór do inhalacji 15 mg/2 ml (Niemcy)	ChB

ChB = chlorek benzalkoniowy, EDTA = wersenian disodowy.

Liposomy

Wziewne podawanie zawiesiny liposomów ma kilka dodatkowych zalet w stosunku do tradycyjnych form leków, tj. roztworów czy zawiesin. Przede wszystkim jest to postać bardzo przydatna do podawania substancji lipofilowych, o mniejszych właściwościach drażniących, przy jednocześnie zwiększonej aktywności, zredukowanej toksyczności i równomiernej depozycji substancji po podaniu aerozolu. Liposomy mogą być dostępne w formie gotowej wodnej dyspersji tylko wtedy, gdy charakteryzują się właściwą stabilnością, zabezpieczającą przed oksydacją składowych lipidów (poprzez dodatek antyoksydantów) czy hydrolizą substancji leczniczej. W innych przypadkach zawiesina liposomów jest poddawana procesowi liofilizacji i dostępna w formie suchego proszku, łatwo ulegającego rehydratacji po dodaniu rozpuszczalnika bezpośrednio przed nebulizacją. Na stabilność liposomów podczas nebulizacji wpływa skład lipidów oraz rodzaj i ustawienia parametrów aparatu [17].

W liposomach otrzymanych na bazie fosfatydylocholiny i cholesterolu (70/30 mol%) oraz fosfatydylocholiny, cholesterolu i mPEG-DPPE (N-metoksypolietylenoglikol sukcylo-2-N-dipalmity-

nylofosfatydylo etanoloamina – 70/30/1 mol%) zamykano insulinę. Film lipidowy otrzymano konwencjonalną metodą wytrząsania po rozpuszczeniu lipidów w rozpuszczalniku organicznym i dodaniu rozpuszczonej w buforze cytrynianowym insuliny. Liposomy tworzyły się przez kilkakrotne (około 5–10 razy) przeciskanie roztworu przez filtry o średnicy 200 nm. Insulinę, która była stabilna w zawieszynie liposomów podawano w nebulizatorze ultradźwiękowym, za którego pomocą uzyskano średnicę cząstek aerozolu do 1 µm. Badania na zwierzętach pokazały, że wziewne podawanie insuliny w zawieszynie liposomów w stosunku do inhalowania w roztworze ułatwia absorpcję białka i poprawia efekt hipoglikemiczny [18, 19].

Z dobrym skutkiem w próbach klinicznych prowadzonych w 2002 r. zastosowano liposomy podawane drogą nebulizacji jako nośnik dla interleukiny-2 (IL-2) u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności i zapaleniem wątroby typu C [20].

Urządzenia stosowane do inhalacji

Inhalację prowadzi się przy wykorzystaniu urządzeń zwanych inhalatorami czy nebulizatorami (ta nazwa jest właściwa tylko dla aparatów pneumatycznych). Do 1956 r. były to aparaty napędzane wyłącznie sprężonym powietrzem (zwane dyszowymi, pneumatycznymi). Dopiero w latach 60. pojawił się nowy typ urządzenia, tzw. nebulizatory ultradźwiękowe [4, 9, 21]. 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) [21]. 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 [10].

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.

Inhalator (nebulizator) pneumatyczny tzw. typu *jet* (*Jet nebulizers* lub *Venturi nebulizers*)

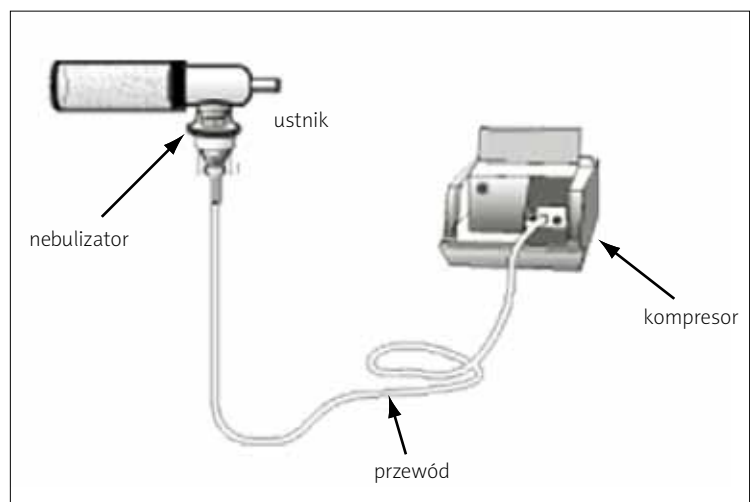
Inhalatory pneumatyczne są to przenośne lub stacjonarne aparaty wyposażone w pneumatyczną sprężarkę (kompresor) gazu, zasilane prądem z sieci lub baterii, pracujące w systemie ciągłym lub przerywanym. Sprężarka urządzenia połączona jest z nebulizatorem, do którego przez układ przewodów tłoczony jest sprężony gaz (**ryciny 3 i 4**). Nebulizator to pojemnik na roztwór leku, w którym płynna postać preparatu jest zamieniana na aerozol do inhalacji. Urządzenie

jest uruchamiane w wyniku przepływu sprężonego gazu przez dysze o średnicy rzędu ułamka milimetra. Wytwarzające się przy nagłym rozprężeniu gazu podciśnienie zasysa ciecz z naczynia nebulizatora w obszar dyszy. Z dyszy ciecz jest porywana przez strumień gazu o dużej prędkości i rozrywana na drobne kropelki. Odpowiednia konstrukcja urządzenia sprawia, że jedynie najmniejsze z uzyskanych cząstek opuszczają nebulizator jako frakcja leczniczego aerozolu. Większe cząstki uderzają w przeszkodę i – skraplając się – powracają do zbiorniczka. 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 leku (większa wydajność nebulizatora) [1, 2].

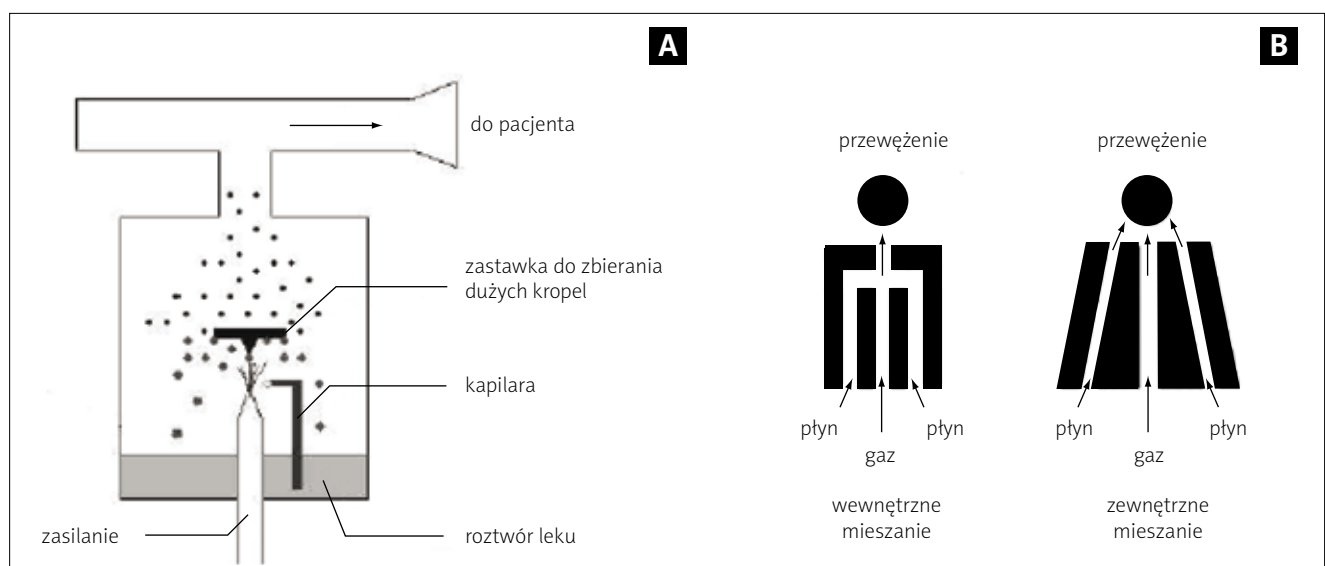
Ważnym parametrem fizycznym inhalowanego roztworu jest jego temperatura. Nagłe rozprężenie się gazu u wylotu dyszy obniża temperaturę roztworu do 10–15°C, co może spowodować zaburzenia homeostazy błony śluzowej dróg oddechowych, a u niektórych chorych z nadreaktywnością oskrzeli – spowodować skurcz oskrzeli. Dlatego zaleca się stosowanie u takich chorych (dotyczy to tylko nowoczesnych inhalatorów pneumatycznych) termostatu lub uniwersalnej przystawki termalnej (polski patent L. Gradonia), które pozwalają uzyskać aerozol o temperaturze 28–37°C. Termo-aerozol jest korzystniejszy nie tylko z punktu widzenia fizjologii drzewa oskrzelowego, ale także ze względu na to, że zawiera większą liczbę mniejszych cząstek niż aerozol powstały po zastosowaniu metody klasycznej [2].

Bardzo ważną właściwością 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). Wielkość ta jest minimalizowana dzięki konstruowaniu nebulizatorów o stożkowym kształcie, przez zmniejszenie powierzchni wewnętrznej nebulizatora oraz poprzez poprawienie wilgotności jego plastikowej powierzchni.

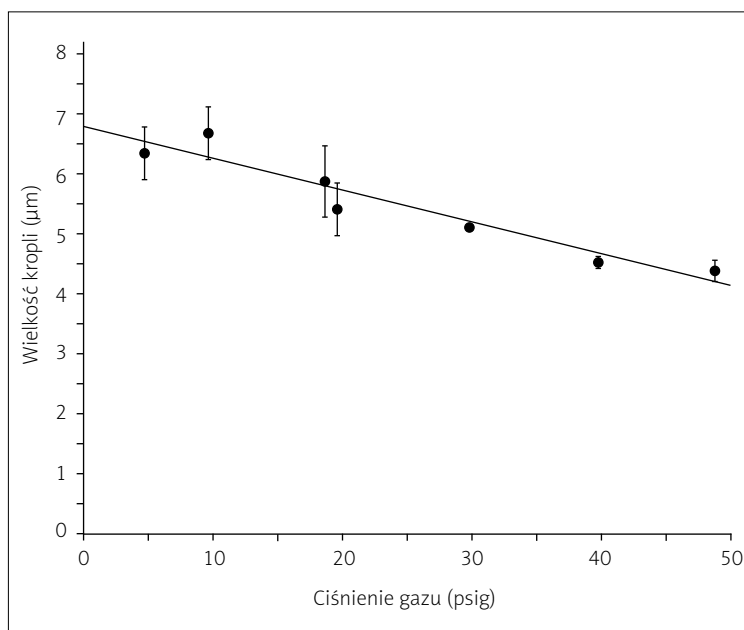
Ilość leku opuszczająca nebulizator znacznie się waha i zależy od typu urządzenia i ilości płynu umieszczonego w zbiorniku, z tym że mniejsze ilości są mniej skuteczne (przy początkowych 2 ml roztworu ilość ta może wynosić 20%, przy 4 ml 40–60%). Aby nebulizacja lekiem była skuteczna (tzn. aby lek dotarł do dolnych dróg oddechowych) i niemęcząca dla chorego, jej czas nie może przekraczać 10 min przy objętości 4–5 ml i zalecanej szybkości przepływu wynoszącej 8 l/min (ciśnienie gazu nie powinno



Rycina 3. Ogólne części składowe inhalatora pneumatycznego



Rycina 4. A – schemat nebulizatora typu jet [5], B – dwa typy konstrukcji dysz w nebulizatorach: dysza z wewnętrznym i zewnętrznym mieszaniem [9]



Rycina 5. Zależność pomiędzy wielkością kropli i ciśnieniem przepływającego powietrza w nebulizatorze pneumatycznym Whisper (psig – jednostka pochodna ciśnienia w brytyjskim systemie miar) [7]

być mniejsze niż 1–3 atmosfer [9]. Dlatego też nie można nadmiernie zwiększać objętości początkowej roztworu [2, 22].

Depozycja leku podczas nebulizacji jest zmienna i charakteryzuje się małą powtarzalnością, która zależy głównie od zmienności faz oddechowych. Najlepszym momentem do zainhalowania leku jest druga część wdechu. Nebulizatory aktywowane na żądanie lub w sposób skoordynowany z wdechem umożliwiają lepszą depozycję leku w dolnych drogach oddechowych. Należy jednak pamiętać, że czas nebulizacji powinien być wówczas dłuższy.

Ze względu na objętość rozpraszanego roztworu rozróżnia się nebulizatory niskoobjętościowe, tzw. *small-volume nebulizer* (SVN) oraz mniej popularne, stosowane zwłaszcza w warunkach szpitalnych – wysokoobjętościowe. Pojemność nebulizatorów wysokoobjętościowych (z reguły ponad 100 ml) umożliwia dłuższą nebulizację, co może być korzystniejsze dla niektórych chorych [2].

Ze względu na czas wytwarzania aerozolu w stosunku do fazy oddechowej wyróżnia się dwa podstawowe typy nebulizatorów – do ciągłej produkcji aerozolu, oraz do jego przerywanej produkcji. Do pierwszych należą nebulizatory konwencjonalne (ang. *constant-output*) – do ciągłej produkcji aerozolu bez względu na fazę oddechową. W tym typie urządzenia znacząca część wytworzonego aerozolu przedostaje się do otoczenia (np. Misy-Neb, Sidestream) oraz skojarzone z wdechem (*breath-assisted*, zwane także nebulizatorami z aktywnym wylotem) – pracują w sposób ciągły, ale dzięki systemowi zastawek wytwarzanie aerozolu zwiększa się podczas wdechu (np. Pari LCD) [9, 23].

Wśród nebulizatorów do przerywanej produkcji aerozolu, wyróżnia się nebulizatory zsynchronizowane z oddechem (tzw. dozymetryczne, ang. *dosimetric, breath-actuated*) – automatycznie, w sposób zmienny w zależności od czasu i ciśnienia wytwarzają aerozol tylko podczas wdechu (przez cały czas jego trwania); straty leku są wówczas znacznie mniejsze, co jest ważne przy inhalowaniu drogich preparatów, np. antybiotyków (np. Circularie, AeroElipse) [9] oraz adaptujące urządzenia aerozolowe (*adaptive aerosol delivery* – AAD, ang. *breath-adapted*) – aparaty te monitorują rytm oddechowy pacjenta i dostarczają aerozol podczas pierwszej fazy wdechu; system ten chroni przed dostarczeniem leku podczas wydechu i nieregularnego oddychania (krzyk, kaszel), pozwalając jednocześnie na precyzyjne dostarczenie dawki leku przy minimalnej jego utracie. Na podstawie tego urządzenia – w celu poprawy efektywności nebulizacji – stworzono pneumodozymetry, które są połączeniem inhalatora pneumatycznego z nebulizatorem i spirometrem. Urządzenia te służą do indywidualnego, dostosowanego do toru oddychania chorego, dawkowania aerozoli leczniczych metodą ciągłą lub przerywaną z jednoczesną kontrolą skuteczności leczenia na podstawie pomiarów nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV₁) i szczytowego przepływu wydechowego (PEF). Produkowane są w wersji przeznaczonej do użytku domowego (jako przystawka do komputera osobistego, np. PneumoNeb) lub urządzenia sterowanego osobistym procesorem (np. Flowseer) [24].

Niektóre inhalowane leki (np. drogie substancje) w celu uzyskania większej wydajności wymagają zastosowania określonego rodzaju nebulizatora, np. typu I-Neb, wyposażonego w system teledetekcji, umożliwiający monitorowanie oddechu i dostosowywanie pracy urządzenia i podawanej dawki do rytmu oddechowego pacjenta.

Na **rycinie 5** schematycznie przedstawiono zasadę działania i kierunek przepływu gazu podczas inhalacji oraz w trakcie wydechu w pięciu różnych typach nebulizatorów – dwóch nebulizatorach konwencjonalnych – Misy-Neb, Sidestream, nebulizatorze skojarzonym z wdechem – Pari LCD i dwóch nebulizatorach zsynchronizowanych z oddechem – Circularie, AeroElipse.

Lepkość, napięcie powierzchniowe i stężenie inhalowanego roztworu wpływa na wydajność procesu nebulizacji. Średnica cząstek aerozolu wzrasta wraz ze wzrostem lepkości. Mniejsze napięcie powierzchniowe roztworu leku pozwala na otrzymanie mniejszej średniej mediany (aerodynamicznej) masy cząstek tzw. MMAD (*mass median aerodynamic diameter*), nie jest jednak jasna korelacja między napięciem powierzchniowym i wielkością cząstek. Większe stężenie roztworu leku często powoduje

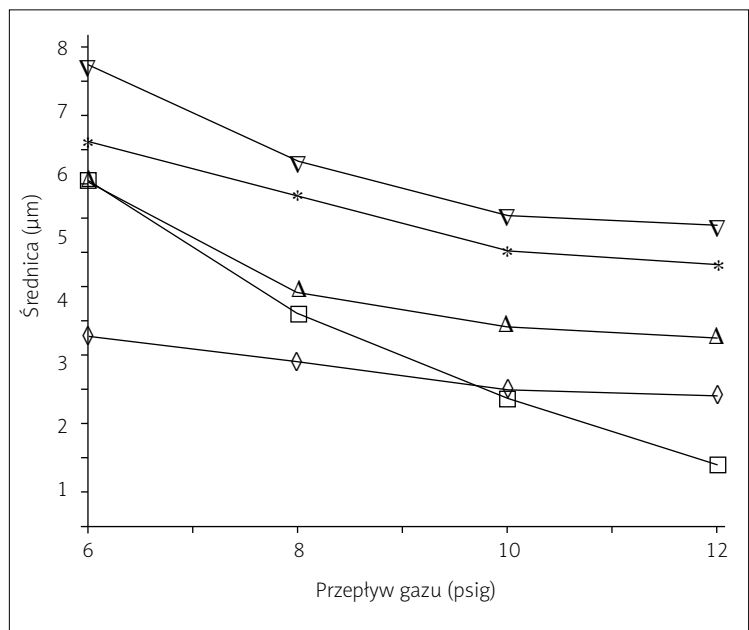
wzrost lepkości preparatu i tym samym zmniejszenie wielkości rozpylanych cząstek [25].

Użycie inhalatorów pneumatycznych zaleca się przy stosowaniu następujących leków:

1. antybiotyków, takich jak aminoglikozydy (tobramycyna, gentamycyna, amikacyna), karbenicylina, kolistyna, ceftazydym, wankomycyna, amfoterycyna B,
2. pentamidyny – w leczeniu i profilaktyce zakażeń *Pneumocystis carinii pneumonia* (skuteczna tylko przy zastosowaniu nebulizatora umożliwiającego uzyskanie kropli mniejszych niż 2 μm),
3. glikokortykosteroidów (budezonid, beklometazon),
4. leków rozszerzających oskrzela (bronchodylatory), takich jak bromek ipratropium, β_2 -mimetyki (salbutamol, terbutalina), preparaty złożone (bromek ipratropium + fenoterol),
5. mukolityków, np. N-acetylocysteiny, mesny, ambroksolu,
6. leków hamujących transport przez błonę jonów sodu (amiloryd),
7. kromoglikanu diodowego,
8. dornazy α [6].

Nebulizatory pneumatyczne są wykorzystywane do podawania wszystkich postaci leku, w tym liposomów, jednak wysokie napięcie ścinające generowane podczas procesu nebulizacji może być powodem uwalniania ich zawartości [26].

Cichoćka-Jarosz w swojej publikacji podaje zasady wykonywania oraz mycia i sterylizacji nebulizatorów [1]. Odmierzoną za pomocą strzykawki lub pipety objętość (dawkę) leku należy wlać do nebulizatora i uzupełnić do objętości 3–4 ml 0,9% roztworem chlorku sodowego. W przypadku niektórych leków w opakowaniach jednodawkowych odmierzoną ilość roztworu do nebulizacji można wlać bezpośrednio do pojemnika nebulizatora bez rozcieńczania (np. Intal Solution, Pulmicort Respules, SteriNeb Salamol). Następnie za pomocą przewodu należy połączyć nebulizator ze sprężarką oraz ustnikiem lub maską twarową. Po podłączeniu sprężarki do źródła zasilania pacjent wykonuje inhalację do momentu zaniku wytwarzania aerozolu. Po wykonaniu inhalacji należy wszystkie plastikowe części nebulizatora dokładnie umyć w ciepłej wodzie z dodatkiem detergentu (płyn do mycia naczyń), przepłukać wodą destylowaną (lub przegotowaną) i wysuszyć. W leczeniu zbiorowym wszystkie elementy urządzenia, które mają bezpośredni kontakt z chorym (maska, ustnik, plastikowe części nebulizatora, przewody polietylenowe doprowadzające powietrze lub aerozol), powinny być używane tylko przez jednego chorego i po każdym zastosowaniu dokładnie myte. Niektóre nebulizatory (wyłącznie wskazane przez producenta) można gotować i/lub sterylizować chemicznie. Roztwór stosowany w celu



Rycina 6. Zależność pomiędzy wielkością kropli i szybkością przepływu gazu w różnych typach nebulizatorów: nebulizator Bird (*), nebulizator Cirrus (□), nebulizator De Vilbiss 646 (Δ), nebulizator Inspiron (▽), nebulizator Turret (◇) [7]

sterylizacji chemicznej oraz czas jej trwania powinny być zgodne z zaleceniami producenta (średnio 15–30 min). Sterylizację należy przeprowadzać co około 2 tygodnie oraz po każdej chorobie zakaźnej. W przypadku choroby zakaźnej czas sterylizacji można wydłużyć do 60 minut.

Z uwagi na parametry techniczne oraz względy higieniczne po 6–12 miesiącach użytkowania należy kupić nowy nebulizator (czas używania zależy od zaleceń producenta). Filtr powietrza w kompresorze należy wymieniać zgodnie z instrukcją producenta i każdorazowo, gdy urządzenie pracuje niewłaściwie lub zmniejsza się jego wydajność.

Inhalatory ultradźwiękowe

Inhalatory ultradźwiękowe są urządzeniami, w których rolę nebulizatora spełnia komora główna inhalatora. Aparaty te wytwarzają monodispersyjne cząstki aerozolu rzędu $<5\mu\text{m}$ z szybkością w zakresie 1–2 ml/min. Pracują cicho, nie oziębiają wdychanego aerozolu i nie wymagają dużej objętości początkowej roztworu (zalecana objętość w tych urządzeniach wynosi 2,5 ml) [24]. Głównym elementem tych urządzeń jest generator drgań ultradźwiękowych (o częstotliwości 1–2 MHz), który najczęściej jest wykonany z tytanianu baru, kwarcu lub materiału ceramicznego. Wytworzone i skupione w ognisko fale ultradźwiękowe powodują tzw. fontanny akustyczne. Jeżeli energia ultradźwiękowa jest dostatecznie duża, to z zewnętrznej powierzchni fontanny odrywają się cząstki leku i tworzą aerozol. Te okresowe drgania charakteryzuje odpowiednia częstotliwość, amplituda i intensywność, co odpowiada energii

przekazywanej na jednostkę powierzchni. Korekta intensywności drgań jest zazwyczaj możliwa przez zmianę ich amplitudy. O wielkości uzyskiwanych cząstek aerozolu decyduje długość i częstotliwość drgań ultradźwiękowych (zależność jest odwrotnie proporcjonalna) oraz właściwości fizykochemiczne postaci leku, tj. gęstość i napięcie powierzchniowe roztworu leku. Produkowany aerozol ma dużą gęstość, dzięki czemu – w odróżnieniu od nebulizatorów pneumatycznych – do dróg oddechowych w tym samym czasie trafia większa ilość leku [24, 27].

Do aparatów ultradźwiękowych można stosować urządzenia dodatkowe, które umożliwiają wytwarzanie termoaerozoli, wibroaerozoli czy użycie nadciśnienia. Badania Alkiewicza wykazały dużą przydatność nebulizatora ultradźwiękowego z dodatkowym urządzeniem do termostatowania, który wytwarza aerozol cieplejszy i bardziej rozproszony, a więc głębiej penetrujący w głąb układu oddechowego. Termoaerozole mają temperaturę 28–37°C i są polecane do stosowania u niemowląt i małych dzieci oraz u dzieci i dorosłych z chorobami alergicznymi układu oddechowego i cechami nadreaktywności drzewa oskrzelowego. Po zastosowaniu u tych pacjentów tzw. zimnego aerozolu można się spodziewać skurczowej reakcji dróg oddechowych [2, 9].

Wibroaerozole odróżnia od aerozoli klasycznych dodatkowa ruchliwość cząsteczek, co zwiększa ich zdolność penetracyjną oraz sedimentację w drogach oddechowych (osadzanie). Dzięki temu docierają one do trudno dostępnych miejsc, jak np. zatoki przynosowe (gdzie aerozole klasyczne zasadniczo nie docierają). Jest to szczególnie zalecana, bezpieczna i nieinwazyjna metoda leczenia chorób zatok. Z kolei zastosowanie automatycznego, kontrolowanego

podawania chwilowego nadciśnienia w momencie przełykania śliny przez pacjenta pozwala na skuteczne, bezinwazyjne leczenie stanów chorobowych ucha wewnętrznego.

Inhalacja przy wykorzystaniu ultradźwięków jest szczególnie polecana dla większości mukolityków, antybiotyków i roztworu chlorku sodu. Istnieją pewne zastrzeżenia dotyczące podawania w tym typie urządzenia wszystkich leków, ponieważ 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 ogrzać 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) [2].

Wybór urządzenia do nebulizacji

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. Częstość błędów w użyciu inhalatorów

Tabela 5. Zalety i wady nebulizatorów [4]

Typ	Zalety	Wady	Czynniki, od których zależy rozmiar uzyskiwanych cząstek
małoobjętościowy nebulizator dyszowy	<ul style="list-style-type: none"> – nie wymaga od chorego koordynacji wdechu z uwolnieniem dawki leku – skuteczny przy normalnym oddychaniu – możliwość podawania dużych dawek leków – możliwość modyfikacji dawki – brak uwalniania freonów – możliwość jednoczesnego podawania tlenu – nie ma strat leku w czasie wydechu (w przypadku aparatów aktywowanych wdechem) 	<ul style="list-style-type: none"> – trudny do przenoszenia – konieczność dostępu do źródła gazu pod ciśnieniem – długi czas inhalacji – konieczność czyszczenia aparatu – możliwość skażenia – niemożność podawania wszystkich substancji (nie wszystkie leki dostępne w postaci roztworu) – konieczność przygotowywania aparatu przed użyciem – zmienna wydajność 	<ul style="list-style-type: none"> – konstrukcja nebulizatora (średnica otworów dyszy) – objętość roztworu wypełniającego nebulizator – składu gazu (powietrze, tlen, mieszanina tlen-hel), jego ciśnienie, gęstość i szybkość przepływu – właściwości roztworu leku: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie • napięcie powierzchniowe • lepkość
nebulizator ultradźwiękowy	<ul style="list-style-type: none"> – nie wymaga od chorego koordynacji wdechu z uwolnieniem dawki leku – możliwość podawania dużych dawek leków – możliwość modyfikacji dawki – brak uwalniania freonów – mała przestrzeń martwa – cichy – mały i przenośny – szybsza podaż leku niż z nebulizatora dyszowego 	<ul style="list-style-type: none"> – drogi – konieczność elektrycznego źródła zasilania (gniazdka ściennie lub baterie) – możliwość skażenia – nie stosowany do produkcji aerozolu z zawiesin substancji – możliwość degradacji leku – możliwość podrażnienia dróg oddechowych przez niektóre leki 	<ul style="list-style-type: none"> – konstrukcja aparatu – właściwości roztworu leku: <ul style="list-style-type: none"> • napięcie powierzchniowe • gęstość

zwiększa się zarówno z wiekiem, jak i stopniem nasilenia obturacji, dlatego też zupełnie inne aparaty do inhalacji stosuje się 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, którzy nie mogą wykonywać inhalacji w pozycji pionowej dostępne są urządzenia umożliwiające wykonanie nebulizacji w tej pozycji i należy umożliwić pacjentowi zakup tego typu urządzenia. W sytuacji, gdy choroba układu oddechowego ma przebieg średni lub ciężki wskazane jest polecenie inhalatora ze sprężarką ciśnieniową o minimalnym ciśnieniu wynoszącym 2 Bary lub inhalatora ultradźwiękowego (mukowiscydoza, POCHP). Do nebulizacji wykonywanej u dzieci starszych, młodzieży i dorosłych zaleca się stosowanie ustnika, gdyż przy używaniu maski ustno-nosowej polecanej 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).

W zależności od rodzaju stosowanych do inhalacji leków farmaceuta powinien polecić pacjentowi odpowiedni inhalator i udzielić informacji na temat ewentualnej potrzeby rozcieńczenia podawanego preparatu. Jeśli mają być podawane preparaty dostępne w formie zawiesin, należy poinformować o możliwości ich

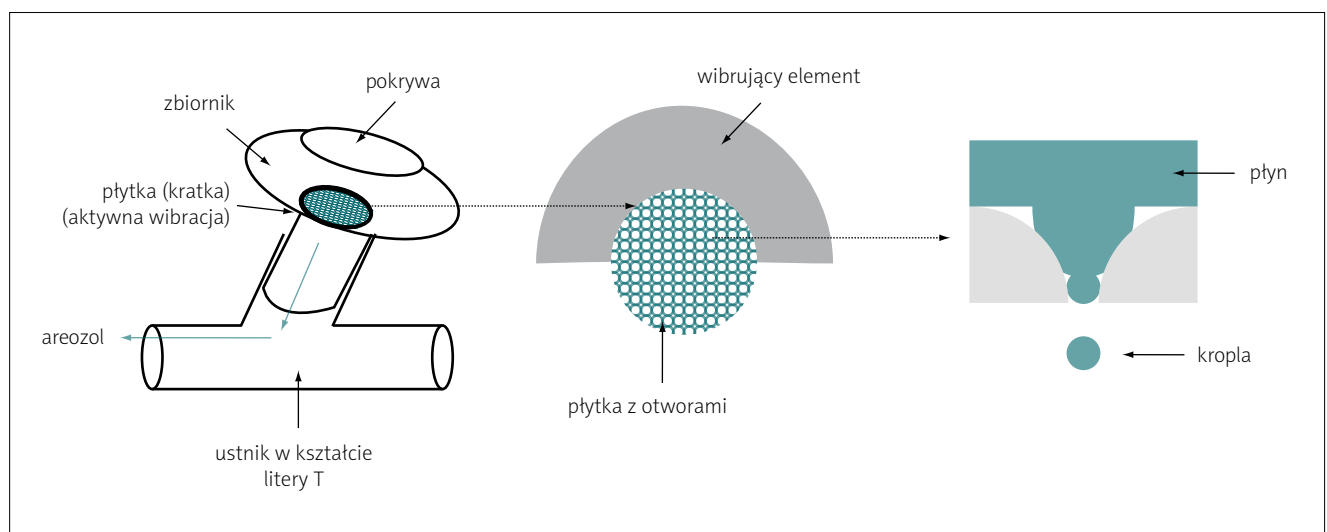
Tabela 6. Urządzenia do wytwarzania aerozolu przy użyciu wibrującej kratki lub płytki z otworami [6, 27, 28]

Rodzaj generatora aerozolu	Przykłady
Aerogen	Aeroneb Przenośny System do Nebulizacji
	Aeroneb Profesjonalny System do Nebulizacji
	Aerodose Inhalator
Omron – wibrująca kratka	NE-U03
	NE-U22
ODEM	TouchSpray inhalator
Pari	e-Flow

podawania wyłącznie za pomocą inhalatorów pneumatycznych. Należy zwrócić uwagę na to, by komora nebulizatora była dostosowana do objętości inhalowanego leku, ewentualnie mieszaniny leków podawanych jednocześnie.

W nebulizacji należy stosować wyłącznie preparaty przeznaczone do tego typu leczenia. Nadal nagminnie stosuje się preparaty przeznaczone do wstrzyknięć (hydrokortyzon). Jest to postępowanie zupełnie nieuzasadnione, gdyż do leczenia wziewnego w Polsce są zarejestrowane budesonid i flutikazon. Należy również pamiętać o tym, że niektóre leki można podawać tylko w określonych, zatwierdzonych przez FDA typach nebulizatorów. I tak np. preparat Ventavis zawierający iloprost powinien być inhalowany przy wykorzystaniu adaptującego urządzenia aerozolowego I-Neb, z kolei preparat z tobramycyną Tobi jest skutecznie dostarczany do płuc z użyciem nebulizatora PARI LC Plus.

Jeżeli pacjent stosuje kilka leków o różnych mechanizmach działania, farmaceuta powinien poinformować go o kolejności ich przyjmowania. Jako pierwsze powinny być stosowane leki rozszerzające oskrzela (β_2 -mimetyki czy cholinolityki), a dopiero



Rycina 7. Schemat nebulizatora typu Aeroneb Pro [29]

następnie leki mukolityczne i ewentualnie przeciwzapalne. Podczas podawania leków mukolitycznych należy pamiętać o konieczności odpowiedniego nawodnienia pacjenta i zastosowania zabiegów wspomagających drenaż wydzieliny z dróg oddechowych (odpowiednie ułożenie, oklepywanie, nauka kaszlu i odkrztuszania) [2].

Należy pouczyć pacjenta, by właściwie wykonywał nebulizację. W trakcie inhalacji chory powinien pogłębić wdech i wykonywać go przez usta (ale tak, aby unikać hiperwentylacji), a na szczycie wdechu na krótko zatrzymać oddech (co zwiększa depozycję nebulizowanego leku w oskrzelikach). Dzieci powinny wykonywać inhalacje pod nadzorem dorosłych.

Inne typy nebulizatorów

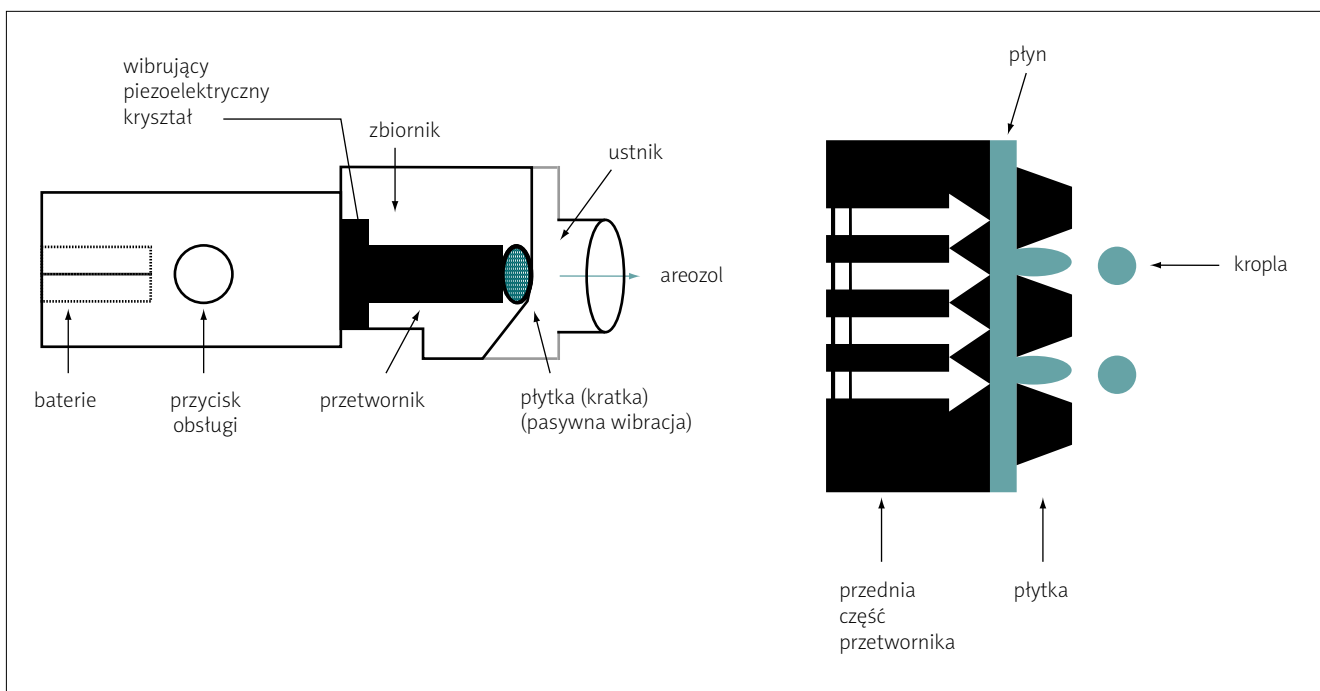
Wadami konwencjonalnych nebulizatorów są problemy z łatwością ich przenoszenia, niezbędny do ich uruchomienia dostęp do źródła prądu czy sprężonego gazu, niska efektywność i zróżnicowana wydajność zależna od marki aparatu. W ostatnim czasie pojawiło się kilka nowych aparatów do nebulizacji, które mają mniej wad niż opisane inhalatory konwencjonalne. Są one bardziej efektywne, dokładne, przy ich użyciu większa jest powtarzalność dawkowania oraz brak efektu 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 [6, 28, 29]. Pozwalają na otrzymanie aerozolu z dużym udziałem cząstek frakcji respirabilnej, docierającej aż do bezrzęskowych obszarów dróg oddechowych. Technologia *vibrating mesh technology* pozwala na ograniczenie zużycia leku, uzyskanie większej efektywności (do 60%) i skrócenie czasu leczenia.

Nebulizatory wykorzystujące technologię wibrującej płytki dzieli się aparaty pracujące w systemie pasywnym (Omron i Respironics) i aktywnym (Airon i PARI). W urządzeniach działających w systemie pasywnym wibrujący kryształ piezoelektryczny jest przyłączony do przetwornika indukującego wibracje perforowanej płytki położonej w jego przedniej części. W rezultacie zachodzi proces ekstruzji płynu przez otwory w płytce i generowany jest aerozol (rycina 7). W urządzeniach działających w systemie aktywnym wykorzystuje się system „mikropompy”, który składa się z generatora aerozolu zawierającego perforowaną płytkę i elementu wibrującego, kurczącego się i rozszerzającego po podłączeniu do źródła prądu (rycina 8) [30].

Istnieje kilka typów nebulizatorów nowej generacji (tabela 6).

1. **Aerogen®.** W tym typie nebulizatorów, po podłączeniu do źródła prądu lub dzięki zasilaniu bateriami w urządzeniach przenośnych, subtelny aerozol jest wytwarzany przy wykorzystaniu wibrującej, perforowanej płytki, zawierającej około 1000 stożkowatych otworów. Podczas inhalacji pionowy ruch płytki (górną-dół) powoduje



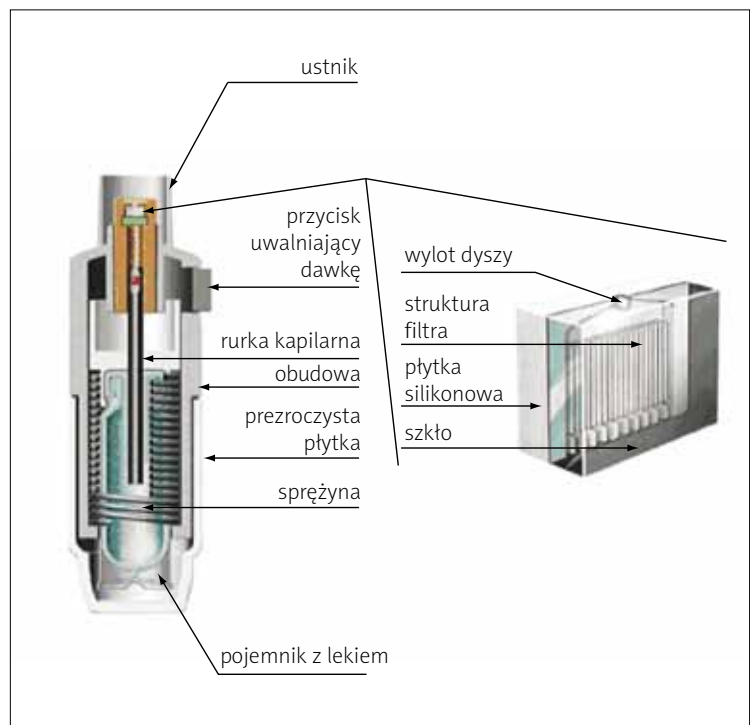
Rycina 8. Schemat nebulizatora typu Omron NE-U22 [29]

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 krótszy czas podawania leku 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).

Przenośny System do Nebulizacji Aeroneb służy do samodzielnego wykonywania nebulizacji przez pacjentów w domu bądź w szpitalu pod opieką (2001, USA), z kolei Profesjonalny System do Nebulizacji Aeroneb jest stosowany tylko w szpitalach podczas mechanicznej wentylacji płuc (2002, USA). Trzecim typem urządzenia, polecanym pacjentom leczonym w warunkach ambulatoryjnych, jest inhalator Aerodose. Jest to urządzenie o wielkości standardowego inhalatora ciśnieniowego, uruchamiane przy szybkości przepływu roztworu leku wynoszącej około 10 l/min. Inhalator ten umożliwia dostarczenie do płuc 3 do 5 razy więcej substancji leczniczej w porównaniu z konwencjonalnymi nebulizatorami. Badania wykazały, że u pacjentów z astmą i przewlekłym zapaleniem płuc skuteczność kliniczna podawania β -mimetyku w takim urządzeniu była podobna do inhalacji około 5–10-krotnie wyższej dawki substancji podawanej przez inhalator ciśnieniowy [1]. Urządzenie Aerodose może być wykorzystywane do podawania substancji działających miejscowo w obrębie dróg oddechowych lub działających systemowo. Udowodniono możliwość skutecznego podawania w tym typie nebulizatorów również peptydów i białek w roztworze lub w zawieszynie.

2. Omron®. Są to nebulizatory wytwarzające aerozol przy pomocy piezoelektrycznego, wibrującego kryształu, wprawianego w drgania po podłączeniu urządzenia do zasilania. Wibracje kryształu są przekazywane do przetwornika, który kontaktuje się z roztworem leku. Drgania przetwornika z kolei powodują wibracje góra-dół położonej na nim siateczki, zawierającej do 6000 oczek o rozmiarach do 3 μ m. Roztwór leku przechodzący przez oczka wprawionej w wibracje siateczki ulega rozpyleniu do aerozolu.

W dostępnym w Japonii nebulizatorze Omron typu NE-U22 (**rycina 8**), roztwór leku pod wpływem wibracji kryształu jest transportowany do przetwornika, którego wibracja obraca i przeciska go przez otwory położonej bezpośrednio nad nim siateczki. Otwory w siateczce są galwanizowane, co czyni je trwałymi



Rycina 9. Budowa Respimatu® Soft Mist™ [30]

i odpornymi na korozję, a głowica aparatu może być łatwo odtwarzana, co pozwala na jego łatwe czyszczenie [1]. Inhalator jest zasilany przez dwie baterie i może pracować przez 8 dni (30 minut każdego dnia), co pozwala uniknąć ładowania urządzenia po każdej inhalacji. Dodatkowo urządzenie jest ciche, poręczne, umożliwia inhalacje leku pod różnymi kątami i jest proste w obsłudze (jeden przycisk).

Oba wymienione w **tabeli 6** typy aparatów Omron 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 [6].

3. ODEM. W konstrukcji aparatu wykorzystano perforowaną membranę wibrującą z wysoką częstotliwością. Źródłem drgań tej perforowanej błony (płytki), wykonanej ze stali nierdzewnej techniką laserową, jest piezoelektryczny kryształ uruchamiany po podłączeniu do zasilania. Rozpylenie płynu następuje w wyniku przechodzenia roztworu leku przez wprawianą w drgania perforowaną membranę. Inhalator TouchSpray może służyć do nebulizacji roztworów i zawiesin leków, włączając substancje o budowie peptydowej i fragmenty DNA. W tych urządzeniach wielkość inhalowanych cząstek aerozolu oraz szybkość jego przepływu mogą być precyzyjnie kontrolowane [28].

Tabela 7. Uwagi dotyczące podawania dostępnych na rynku preparatów do nebulizacji

Preparat (substancja działająca)	Uwagi
Atrovent roztwór do nebulizacji (bromek ipratropium)	<p>Uważnie należy wykonywać nebulizację u pacjentów z jaskrą wąskiego kąta przesączenia. Po nebulizacji może bowiem pojawić się bolesność gałki ocznej, niewyraźne widzenie, aureola wzrokowa jednocześnie z zaczerwienieniem oka.</p> <p>Lek może być podawany w nebulizacji łącznie z preparatem Mucosolvan, Bisolvan i Berotec.</p> <p>Nie można go stosować w tej samej inhalacji z preparatami zawierającymi kromoglikan dwusodowy ze względu na wytrącenie się osadu.</p>
Cromohexal roztwór do nebulizacji	W wyniku nieprawidłowego przechowywania (w temperaturze powyżej 25°C i przy dostępie światła) preparat może zmieniać barwę na żółtawą. Nie należy go wtedy podawać.
Intal roztwór do nebulizacji (kromoglikan dwusodowy)	Roztwory chlorowodoru epinefryny, siarczanu terbutaliny i acetylocysteiny można mieszać z roztworem kromoglikanu sodowego i podawać w ciągu 1 godziny.
Mucosolvan roztwór do nebulizacji (chlorowoderek ambroksolu)	Przed podaniem rozcieńczyć roztworem 0,9% chlorku sodowego w stosunku 1:1.
Ventolin 0,1% płyn do inhalacji z nebulizatora 0,2% płyn do inhalacji z nebulizatora 0,5% płyn do inhalacji z respiratora lub nebulizatora	Jest to roztwór salbutamolu w 0,9% roztworze chlorku sodowego. Przed podaniem preparat można dodatkowo rozcieńczyć 0,9% chlorkiem sodowym.
SteriNeb-Salamol roztwór do nebulizacji (salbutamol)	
Berodual roztwór do nebulizacji (bromowoderek fenoterolu i bromek ipratropium)	<p>Ze względu na zawartość w preparacie leku cholinolitycznego – bromku ipratropium, należy chronić oczy podczas inhalacji, mogą bowiem pojawić się po nebulizacji zaburzenia akomodacji.</p> <p>Lek można rozcieńczać przed podaniem 0,9% roztworem chlorku sodowego.</p>
Pulmicort zawiesina do nebulizacji (budesonid)	<p>Lek można rozcieńczyć (do 2ml) przed podaniem 0,9% roztworem chlorku sodowego.</p> <p>Preparat może być podawany w mieszaninie z roztworami terbutaliny, salbutamolu, fenoterolu, acetylocysteiny, kromoglikanu dwusodowego lub bromku ipratropium. Mieszanina powinna być zużyta w czasie do 30 minut od momentu sporządzenia.</p> <p>Nie zaleca się stosowania nebulizatorów ultradźwiękowych do inhalacji preparatu.</p>
Flixotide zawiesina do inhalacji z nebulizatora (propionian flutikazonu)	<p>Nie zaleca się stosowania nebulizatorów ultradźwiękowych do inhalacji preparatu. Zaleca się inhalację leku za pomocą ustnika, aby uniknąć ryzyka pojawienia się zmian zanikowych na skórze twarzy w przypadku długotrwałego podawania propionianu flutikazonu przy użyciu maski twarzowej. W przypadku stosowania maski, skóra twarzy kontaktująca się z nią powinna być chroniona kremem lub dokładnie umyta po inhalacji.</p> <p>Preparat Flixotide do inhalacji z nebulizatora można rozcieńczyć roztworem 0,9% chlorku sodowego.</p>
Pulmozyme (dornaza α)	Preparat nie powinien być rozcieńczany lub mieszany z innymi lekami w nebulizatorze. Mieszanie dornazy alfa z innymi lekami może bowiem prowadzić do niekorzystnych zmian fizykochemicznych substancji.

Tabela 8. Możliwości mieszania wybranych substancji leczniczych w tej samej inhalacji [14]

	Albuterol	Bromek ipratropium	Kromoglikan sodowy	Budezonid	Tobramycyna	Kolistyna	Dornaza alfa
Albuterol		Możliwe	Możliwe	Możliwe	Możliwe	Możliwe	Niepolecane
Bromek ipratropium	Możliwe		Możliwe	Możliwe	Możliwe	Brak informacji	Niepolecane
Kromoglikan sodowy	Możliwe	Możliwe		Możliwe	Niepolecane	Brak informacji	Niepolecane
Budezonid	Możliwe	Możliwe	Możliwe		Niepolecane	Brak informacji	Niepolecane
Tobramycyna	Możliwe	Możliwe	Niepolecane	Niepolecane		Nieuzasadnione	Niepolecane
Kolistyna	Możliwe	Brak informacji	Brak informacji	Brak informacji	Nieuzasadnione		Niepolecane
Dornaza alfa	Niepolecane	Niepolecane	Niepolecane	Niepolecane	Niepolecane	Niepolecane	

Mieszanie roztworów substancji jest możliwe, jeżeli roztwór nie zawiera środków konserwujących (chlorku benzalkoniowego).

4. Pari e-Flow. W tym typie inhalatora aerozol jest generowany przez perforowaną membranę, poddaną oscylacji z częstotliwością 117 Hz. Średnia wielkość cząstek aerozolu uzyskiwanego w tym typie aparatu wynosi 3,9 µm. Jest to inhalator aktywowany wdechem o bardzo wysokiej wydajności (średnio 1 ml/min). Urządzenie może być zasilane z sieci lub za pomocą wymiennych baterii, a minimalna ilość leku, jaka może się w nim znaleźć wynosi 2 ml (maksymalna – 6 ml). Wśród głównych zalet urządzenia wymienia się możliwość nebulizacji wszystkich rodzajów leków, mały ciężar i wielkość, możliwość zasilania baterijnego i skrócenia czasu inhalacji. Średni czas nebulizacji 1 ampułki preparatu TOBI z tobramycyną prowadzonej przy użyciu tego aparatu spada z 20 do 6 minut. Dodatkowo wszystkie części składowe inhalatora używane do nebulizacji można dezynfekować na kilka sposobów – w sterylizatorze, w autoklawie lub przez gotowanie zanurzonych elementów w wodzie [28, 30].

5. Respimat. Innym typem urządzenia stosowanego do rozpylania roztworów wodnych i wodno-alkoholowych jest dostępny od 2003 roku Respimat. Za pomocą tego inhalatora można uzyskać wysokiej jakości aerozol bez użycia gazu wytłaczającego i energii elektrycznej. Rozpylenie roztworu w tym urządzeniu następuje w wyniku wytworzenia wysokiego ciśnienia, uzyskiwanego podczas mechanicznego przetłaczania roztworu leku przez dyszę aparatu, gdzie ulega on rozpyleniu do mgły o średnicy kropelek 1–10 µm. W dolnej części aparatu znajduje się przytrzymywany przez sprężynę pojemnik z roztworem leku. Po przekręceniu tej części urządzenia pojemnik z roztworem obniża się i powoduje to zassanie do rurki ssącej roztworu leku. Roztwór po zassaniu jest przetłaczany do dyszy zbudowanej z kanałków filtrujących, przechodzących w ukośnie położone dwa kanały przepływowe, na których końcu oba strumienie roztworu, wyływające z dużą prędkością i pod wysokim ciśnieniem, zderzają się ze sobą i ulegają subtelnemu rozpyleniu (mgiełka wyływa z aparatu z małą prędkością, około 10 m/s w ciągu 1 s). Aparat ten nie może być stosowany do rozpylania preparatów w postaci zawiesiny, a jedynie do roztworów substancji łatwo rozpuszczalnych. Jednorazowo wytłacza około 12–14 µl roztworu, a w pojemniku tego wielodawkowego nebulizatora dozującego można zamknąć maksymalnie 5 ml roztworu leku [6, 26, 28, 31].

W badaniach *in vivo* po podaniu przy pomocy Respi-matu roztworu wodnego fenoterolu uzyskano około 39% absorpcję tego leku w płucach, a po podaniu flutikazonu w roztworze etanolowym absorpcja substancji wynosiła w granicach 40–44%. Jednocześnie w obu wymienionych przypadkach odnotowano

niski stopień osadzania się substancji w jamie ustnej i gardle.

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 [6].

Często ze względu na dodatek wybranych substancji pomocniczych i występujące niezgodności niemożliwe jest jednoczesne podanie w tej samej nebulizacji dwóch preparatów. W tabeli 8 przedstawiono możliwości bezpiecznego łączenia preparatów zawierających substancje lecznicze jednocześnie w tej samej inhalacji.

Otrzymano: 2009.01.05 · Zaakceptowano: 2009.02.20

Piśmiennictwo

1. Droszcz W.: Aeroz oloterapia 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. 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/BelUcetd-04122006-201455/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.
31. Dalby R., Spallek M., Voshaar T.: A review of the development of RespiMat® Soft Mist™ Inhaler. *Int. J. Pharm.* 2004, 283, 1-9.