

Szárazporinhalációs készítmények bevitelére alkalmas eszközök és modern szerelések aktualitásai I.

Benke Edit¹, Farkas Árpád², Balásházy Imre², Szabóné Révész Piroska¹, Ambrus Rita¹

¹ Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

² MTA Energiatudományi Kutatóközpont, Környezetfizikai Laboratórium, Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29-33. – 1121

1. Előzmények

A pulmonális témával kapcsolatosan, a szerzők több közleményt is megjelentettek a Gyógyszerészet hasábjain az utóbbi években. Ezek sorrendben a következők voltak: „Pulmonális gyógyszerbevitel, DPI készítmények formulálásának szempontjai” (2009) [1]; „Porinhalációs készítmények formulálásának lehetőségei és gyógyszerforma vizsgálata” (2014) [2]; továbbá „Új formulálási stratégiák a porinhalációs készítmények előállításában” (2016) [3] címmel. A téma folytatásaként a szárazporinhalációs készítmények bevitelére alkalmas eszközök és modern szerelések aktualitásai kerülnek ismertetésre, két egymást követő publikációban.

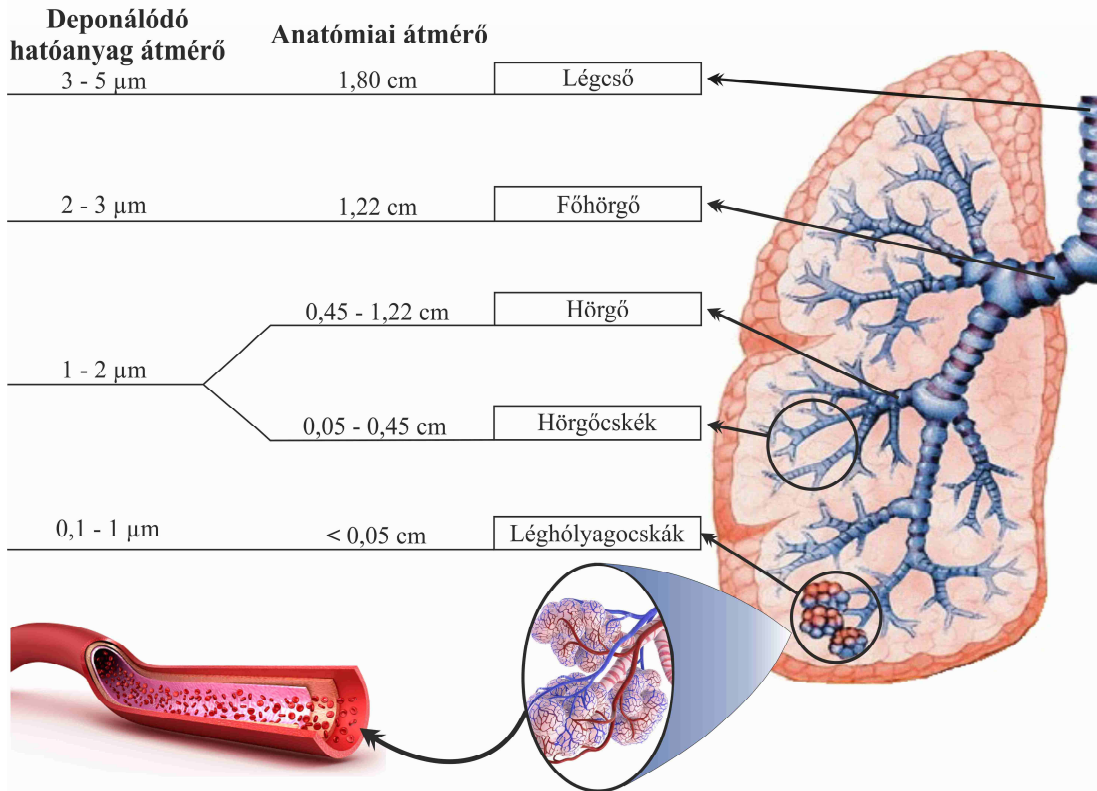
2. Bevezetés

A pulmonális hatóanyagszállítás jellemzése, befolyásoló tényezők

A hatóanyagok pulmonális úton való alkalmazása történhet szisztémás és lokális hatás elérésének céljából (*I. ábra*). Az ilyen típusú gyógyszerbevitel számos előnnyel rendelkezik. Kiemelendő például az, hogy a gasztrointesztinális traktus megkerülésével hozzávetőleg az intravénás beadással megegyező sebességgel kerül a hatóanyag a keringésbe. A máj first-pass effektusának, illetve a gasztrointesztinális rendszer enzimatis inaktivációjának, mint metabolikus utaknak az elkerülésével a hatóanyagok alacsonyabb dózisának alkalmazása is elegendő ugyanazon terápiás hatás kiváltásához, átlagosan a per os dózis egytizede. Így a farmakonok mellékhatás profiljában is mérséklődés várható. Továbbá a pulmonális gyógyszerbevitel nem invazív terápiás eljárás, nem jár fájdalommal és szöveti károsodással sem kell számolnunk. Szisztémás kezelés vonatkozásában –, amely során a legtöbb beteg esetén egészséges tüdön keresztül történik a hatóanyagszállítás, – a gyógyszertechnológusok fejlesztés során normál anatómiai átmérőkkel kalkulálhatnak és például szárazporok esetén a hatóanyag deponálódás tüdőszegmensenként, *in vitro* tüdőmodell alkalmazásával, jól nyomon követhető. Lokális kezelést tekintve a tüdőben kialakuló elváltozások következtében

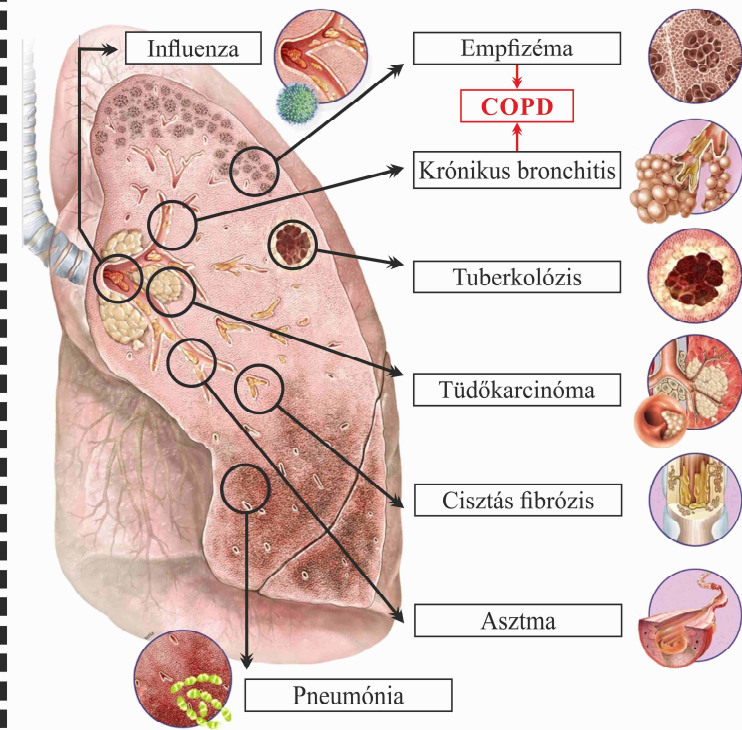
módosulnak a tüdőszegmensek tényleges átmérői (**1. ábra**), így *in silico* szimulációs technikát alkalmazva, a sztochasztikus tüdőmodell segítségével lehetőség nyílik az *in vitro* eredmények pontosítására a betegségre, sőt korra, nemre specifikus légzési paraméterek és anatómiai tulajdonságok változásának figyelembe vételével. Terápiás aspektusból továbbra is a lokális asztma és a COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)/ krónikus obstruktív tüdőbetegség kezelése tekinthető az inhalációs terápia fő indikációinak. Azonban szisztémás kezelés vonatkozásában is már forgalomban vannak inhalációs készítmények például diabétesz mellitusz (Afrezza[®] – MannKind Corporation) vagy skizofrénia okozta agitáció akut, illetve bipoláris I. rendellenesség kezelésére (Adasuve[™] – Alexza Pharmaceuticals). Továbbá, például klinika III fázisban van levodopa- (Parkinson-kór OFF epizódok terápiája), klinika II fázisban pedig nikotin (dohányzásról való leszoktatás) tartalmú, illetve morfin- és fentanil kombinációjú (áttörésemes fájdalom indikáció) inhalációs készítmény [1-7].

Egészséges tüdő



Szisztémás kezelés
Pl.: Diabétesz mellitusz, skizofrénia

Tüdőmegbetegedések



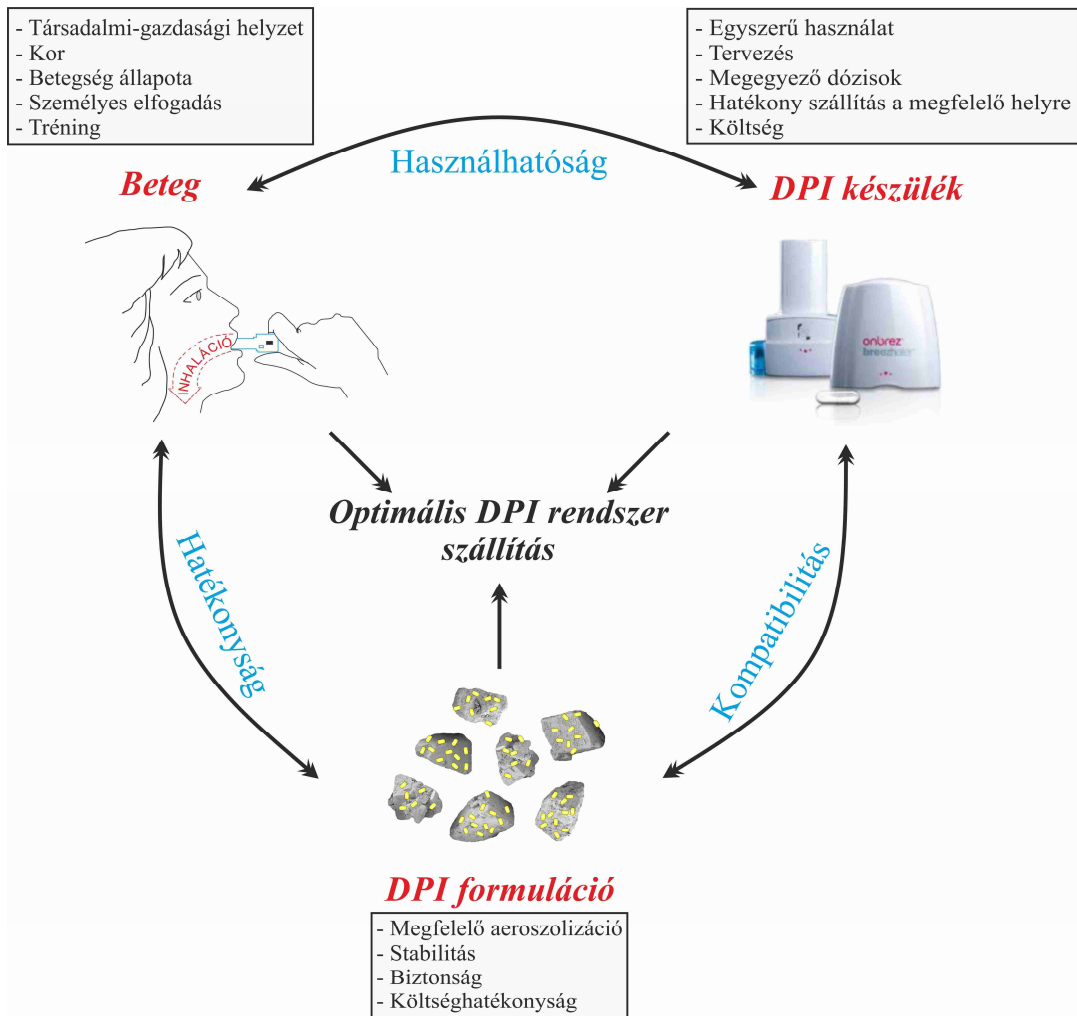
Lokális kezelés

Beteg / Betegség specifikus Pulmonáris átmérők, Hatóanyag deponálás

1. ábra: Pulmonális gyógyszerbevétel anatómiai, patofiziológiai aspektusai [8, 9]

A száraz porinhalációs készítmények (dry powder inhaler, DPI) számos egyedi előnnyel rendelkeznek – például könnyen használhatóak, költséghatékonyak, kiemelkedő a stabilitásuk, a hagyományos túlnyomásos elven működő aeroszolokkal (pMDI) összevetve pedig nincs szükség a beteg légzése és az eszköz alkalmazása közötti szinkronizálásra, amit a pMDI eszközök egyik legnagyobb hátrányának tartanak –, ezek mind hozzájárulnak a DPI termékek számának folyamatos növekedéséhez [1-3].

A DPI termékek optimális szállításához elengedhetetlen a DPI formuláció, a készülék és a beteg összhangja. Az **2. ábra** azokat a legfontosabb tényezőket szemlélteti ezen három alappillérnél, amelyek alapvető befolyással bírnak a célszerű és optimális aeroszol szállítás eléréséhez. A DPI terméket úgy tervezték, hogy a betegek számára kellő hatékonyságot biztosítson, és ennek elérése érdekében kompatibilisnek kell lennie a készülékkel és azzal együtt kell megfelelően működnie. A DPI formulációknak biztonságosnak kell lenniük, nagy stabilitással kell rendelkezniük a költséghatékonyáguk mellett. Továbbá elengedhetetlen a megfelelő aerodinamikai részecskeméret-eloszlás, hogy a hatóanyag kellőképpen jusson el a tüdő célzott szegmensébe. Egy inhalátor tervezésénél alapvető fontosságú, hogy könnyen használható legyen a beteg számára minden korosztályban, a DPI termék optimális áramlását segítse elő a hatékony hatóanyagszállítás érdekében, legyen olcsó az előállítása, illetve megegyező dózisok leadását biztosítsa. Az ideális DPI formuláció és készülék mellett viszont elengedhetetlen, hogy a beteg elfogadja az inhalációs terápiát, illetve a megfelelő hatékonyság érdekében helyesen használja a készüléket és a kívánt módon inhalálja be a terméket. Sajnos a betegek gyakran nem használják megfelelően az inhalátort. Ennek javítására a betegeket képezni kell a helyes gyakorlat megvalósítása céljából. Továbbá a légzőrendszeri betegség esetén annak súlyossága, a beteg kora, társadalmi-gazdasági helyzete mind befolyást gyakorolnak az inhalációs terápia sikerességére [10-12].



2. ábra: Alapvető összefüggések és befolyásoló tényezők az optimális DPI rendszer szállításával kapcsolatban

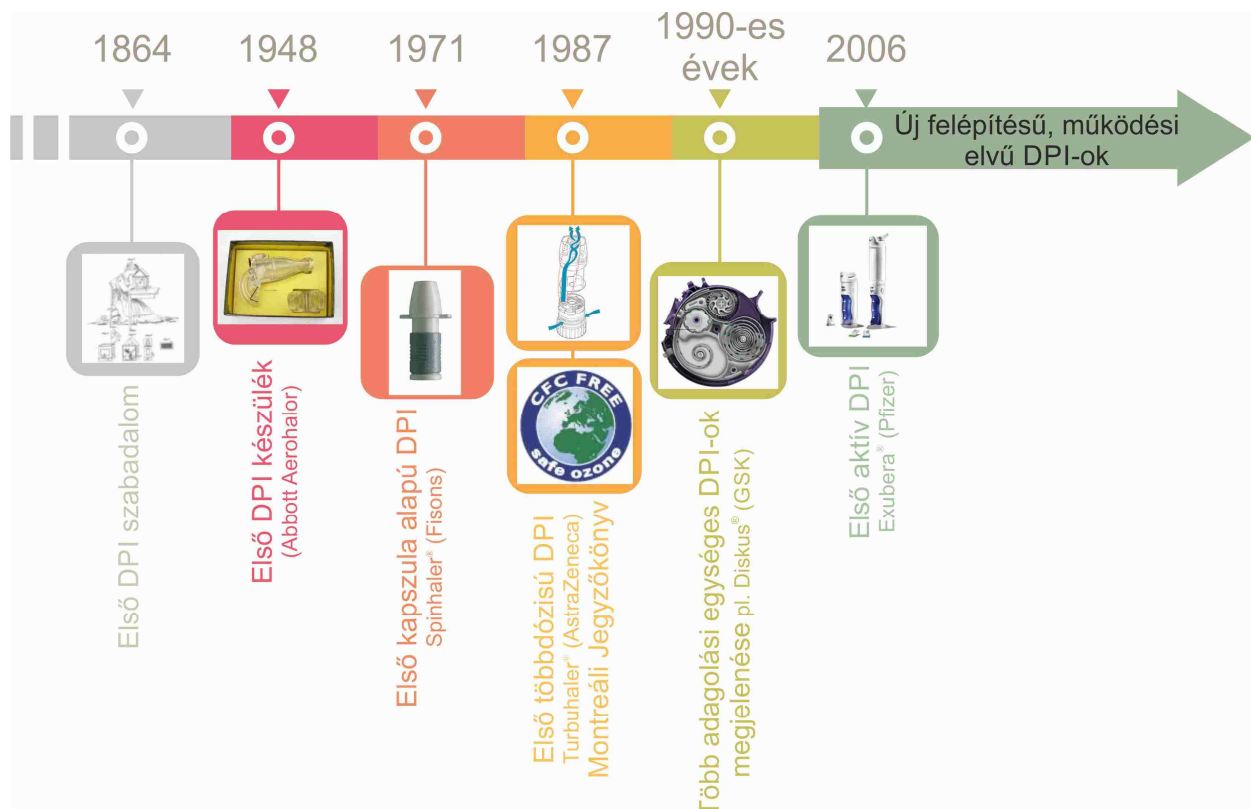
Mint, ahogy az **2. ábra** mutatja a DPI rendszer hatékonyságát legfőképp a beteg és a DPI formuláció sajátosságai befolyásolják, viszont az inhalátoroknak is hatásuk van rá. Az ideális DPI készülékeknek számos követelménynek kell megfelelniük, például legyenek egyszerűen használhatók, hordozhatók és védjék a hatóanyagot a nedvességgel szemben. További követelmény, hogy amennyiben több dózist tartalmaznak egy adagolórendszerben, akkor rendelkezzenek dózis indikátorral, valamint pontos és egységes adagolást biztosítsanak a belégzési áramlási sebességek széles tartományában. Az is fontos elvárás, hogy egyenletes adagolást nyújtsanak a teljes élettartam alatt, továbbá a hatóanyag optimális aerodinamikai tulajdonságainak elérését segítsék elő a nagy tüdődepozíció megvalósításához. Fontos tényező, hogy az eszközök széleskörűen legyenek alkalmazhatóak különböző hatóanyagok és dózisosok esetén és minimális legyen az adhézió a DPI készítmény és az eszköz között. Mindezen túlmenően, a terméknek kellőképpen stabilnak kell lennie a készülékben és fontos szempont a költséghatékonyság is [13].

A DPI készülékekkel kapcsolatos fejlesztő munka nemzetközi szinten is meghatározó. A szabadalmak számát tekintve megállapítható, hogy az eszközök fejlesztése is jelentős összevetve a DPI készítmények fejlesztésével [14]. A Gyógyszerészetben utoljára 2005-ben jelent meg továbbképző közlemény „Új utak a gyógyszeres aeroszolok formulálásában” címmel [15] rövid összefoglalóként szolgálva az akkori inhalációs eszközökről –, azonban a DPI-ok területén számos előrelépés történt azóta –, így időszerűnek tartottuk (átfogóbb képet mutatva), kimondottan a DPI inhalátorok rendszerezését és működésének bemutatását (I. rész), a legújabb fejlesztések ismertetését (II. rész).

3. Történeti áttekintés

Az inhalációs terápia története több mint 4000 évvel ezelőttre nyúlik vissza, amikor Indiában *Durata stramonium* és *Durata ferox* – antikolinerg bronchodilatátor tulajdonságokkal bíró alkaloidokat tartalmazó növények – részeit például gyömbérrel és borssal való keverés után füstölték. A hatóanyagok inhalálása nagy érdeklődést mutatott a légúti betegségek kezelése terén, különösen, miután Philip Stern 1764-ben felismerte, hogy a gyógyszereknek a tüdőben történő közvetlen alkalmazásának egyetlen módja a légcsövön keresztül lehetséges. A XVIII. században számos kerámia inhalátort fejlesztettek ki. A DPI-ok már az említett század közepétől ismertek voltak Vincent Alfred Newton 1161-es számú brit szabadalmi leírásából. Az eszköze, amelyet porított kálium-klorid szállítására szánt, soha nem került ipari méretben gyártásra. A XX. század fordulóján asztma és egyéb tüdő panaszok kezelésére szolgáló gyúlékony porok és úgynevezett asztmacigaretták voltak népszerűek. Az Abbott Laboratories által kifejlesztett Aerohalor-t 1948-tól penicillin por inhalálására használták (**3. ábra**). Ez az eszköz prototípusként szolgált a különböző kapszula alapú inhalátorok számára az 1950-1980 közötti időszakban. Az első kapszula alapú DPI, a Spinhaler[®] (Fisons) 1971-ben került kereskedelmi forgalomba. Az említett időszakban számos szabadalom született különféle inhalációs koncepciókról, viszont e találmányoknál ugyanazokat a tervezési elveket alkalmazták. A különbségek elsősorban a kapszula nyitásának vagy lyukasztásának technikájára, valamint arra a módra korlátozódtak, ahogyan a kapszula forog, vibrál vagy imbolyog a készülékben az inhalálás során. Jelentős állomás volt a DPI-ok vonatkozásában az 1987-es év. Ebben az esztendőben került forgalomba az első többdózisú DPI, a Turbuhaler[®] (AstraZeneca), amely eszköz az első mért dózisú porszállító rendszer is egyben. A gyógyszerkészítményt egy tartály (rezervoár) tartalmazza. Az eszköz működtetésének alapja egy egyszerű előre-hátra csavaró mozdulat. Továbbá az 1987. szeptemberi Montreáli

Jegyzőkönyv aláírása drasztikusan megváltoztatta a gyógyszerészeti aeroszol iparágat, amely a folyadékporlasztásos inhalátoroknál elterjedt ózonréteg károsító klór-fluor-szénhidrogén (CFC) hajtógázok használatának 1996 január végéig történő fokozatos felszámolásáról szólt. Ez a lépés is a DPI-ok további térhódításának kedvezett. Az első több adagolási egységes DPI készülék az AeroHaler™ (Boehringer-Ingelheim) volt, amely hat egységdózis kapszulát tartalmazott a készüléken belül. Az 1990-es években jelentek meg a hasonlóképpen több adagolási egységes, de már bliszter adagolórendszerű Diskhaler® (GSK) és Diskus® (GSK). A következő mérföldkövet az jelentette, hogy olyan DPI eszközöket fejlesztettek ki, amelyek aktív energiaforrásokat használnak a por de-agglomerálására. Az első aktív DPI, amelyet forgalomba hoztak (2006) az Exubera® (Pfizer) volt. Azóta számos más aktív DPI technológiát fejlesztettek ki, illetve áll jelenleg is fejlesztés alatt. A Staccato® (Alexza Pharmaceuticals) az egyik legújabb technológiai fejlesztésnek számít, amely forgalomban van. Ennek az eszköznek a működése szublimáción / termikus párolgás elvén alapul. [11, 16-22].



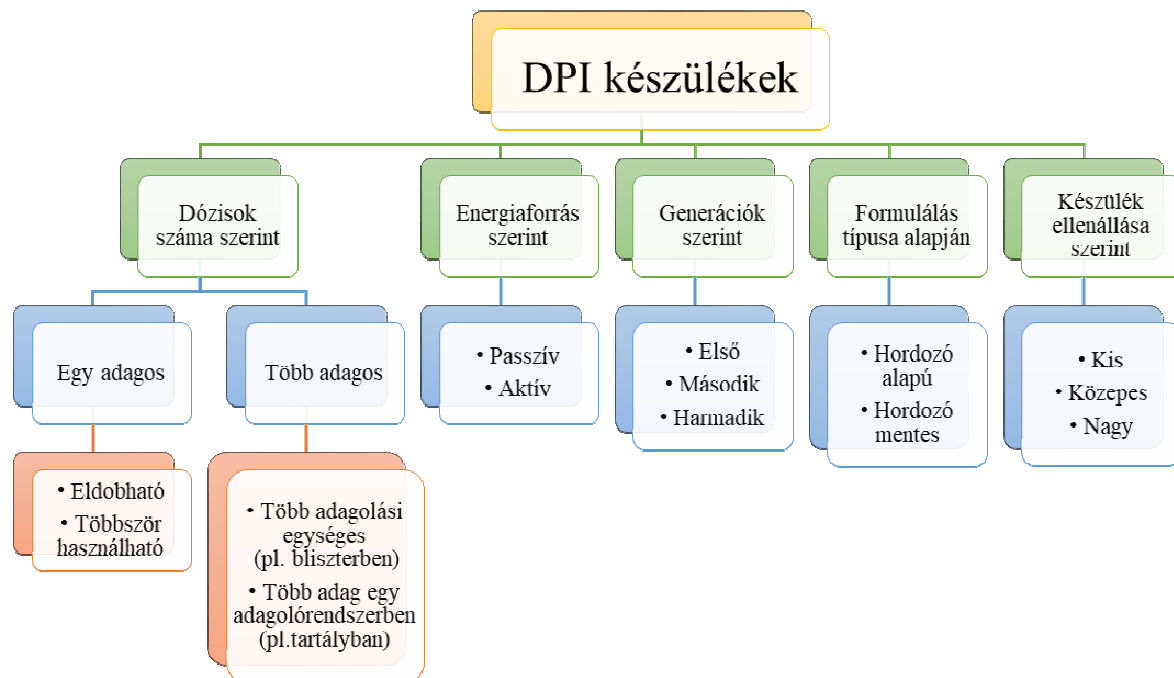
3. ábra: A DPI eszközök történelme idővonalon ábrázolva

4. A szárazpor inhalációs készülékek osztályozása

I. táblázat: Magyarországon törzskönyvezett készülékek ismertetése [3, 10, 23-33]

	Inhalátor /neve, gyártója/	Hatóanyagok/ Hatóanyag kombinációk	Adagolórendszer	Energiaforrás szerint	Formulálás típusa	Készülék ellenállása	Jelmagyarázat
1.	Aerolizer™ (Novartis)	F	kapszula	passzív	hordozó alapú (laktóz)	kis	B: budezonid BED: beklometazon- dipropionát F: formoterol FL: flutikazon FLP: flutikazon- propionát, FLF: flutikazon-furoát FF: formoterol- fumarát-dihidrát I: indakaterol GB: glikopirronium- bromid S: szalbutamol SM: szalmeterol SMX: szalmeterol- xinafoát UB: umeklidínium- bromid V: vilanterol
	Axahaler (Sager Pharma)	FLP, FF	kapszula	passzív	hordozó alapú (laktóz)	kis	
	Breezhaler® (Novartis)	I, GB, I+GB	kapszula	passzív	hordozó alapú (laktóz)	kis	
	Elpenhaler (ELPEN)	FLP+SMX	bliszter csík	passzív	hordozó alapú (laktóz)	közepes	
	Exubera® (Pfizer)*	humán inzulin	bliszter	aktív	hordozómentes (pulmosol)	-	
	Handihaler® (Boehringer Ingelheim)	tiotropium-bromid	kapszula	passzív	hordozó alapú (laktóz)	nagy	
	Podhaler™ (Novartis)	tobramycin	kapszula	passzív	hordozómentes (pulmosphere)	közepes	
	Staccato® (Alexza UK)	loxapin	eldobható készülék	passzív	hordozómentes	n.a.	
	Turbospin® (PH&T)	Na-kromoglikát	kapszula	passzív	hordozómentes	közepes	
	Zonda® inhaler (TEVA)	tiotropium-bromid	kapszula	passzív	hordozó alapú (laktóz)	nagy	
2.	Diskhaler® (GSK)	zanamivir	bliszter korong	passzív	hordozó alapú (laktóz)	kis	1.: Egy adagos 2.: Több adagolási egységes 3.: Több adag egy adagolórendszerben
	Diskus® (GSK)	FL, SM, FL+SM	bliszter szalag	passzív	hordozó alapú (laktóz)	közepes	
	Ellipta (GSK)	UB, UB+V, FLF+V	bliszter szalag	passzív	hordozó alapú (laktóz)	közepes	
3.	Easyhaler® (Orion Pharma)	B, B+FF, S, F	rezervoár	passzív	hordozó alapú (laktóz)	nagy	*Az Exubera®-t 2007-ben kivonták a forgalomból
	Genuair® (AstraZeneca)	Aklidínium- bromid	rezervoár	passzív	hordozó alapú (laktóz)	közepes	
	NEXThaler® (Chiesi)	BED+FF	rezervoár	passzív	hordozó alapú (laktóz)	közepes	
	Turbuhaler® (AstraZeneca)	B, F, B+F	rezervoár	passzív	hordozó alapú (laktóz) v. hordozómentes (szferoid)	közepes	
	Spiromax® (TEVA)	B+F	rezervoár	passzív	hordozó alapú (laktóz)	közepes	

A DPI inhalátorok csoportosítása különféle módokon lehetséges (**4. ábra**), átfogó képet mutatva a nemzetközi szinten történő rendszerezésekről. A DPI szerelvényeken belül is természetesen fellelhetőek olyan típusok, amelyek kivételt képeznek, így egy alkategória több csoportjába is besorolhatók.



4. ábra: Száraz porinhalációs készülékek osztályozása különböző szempontok alapján

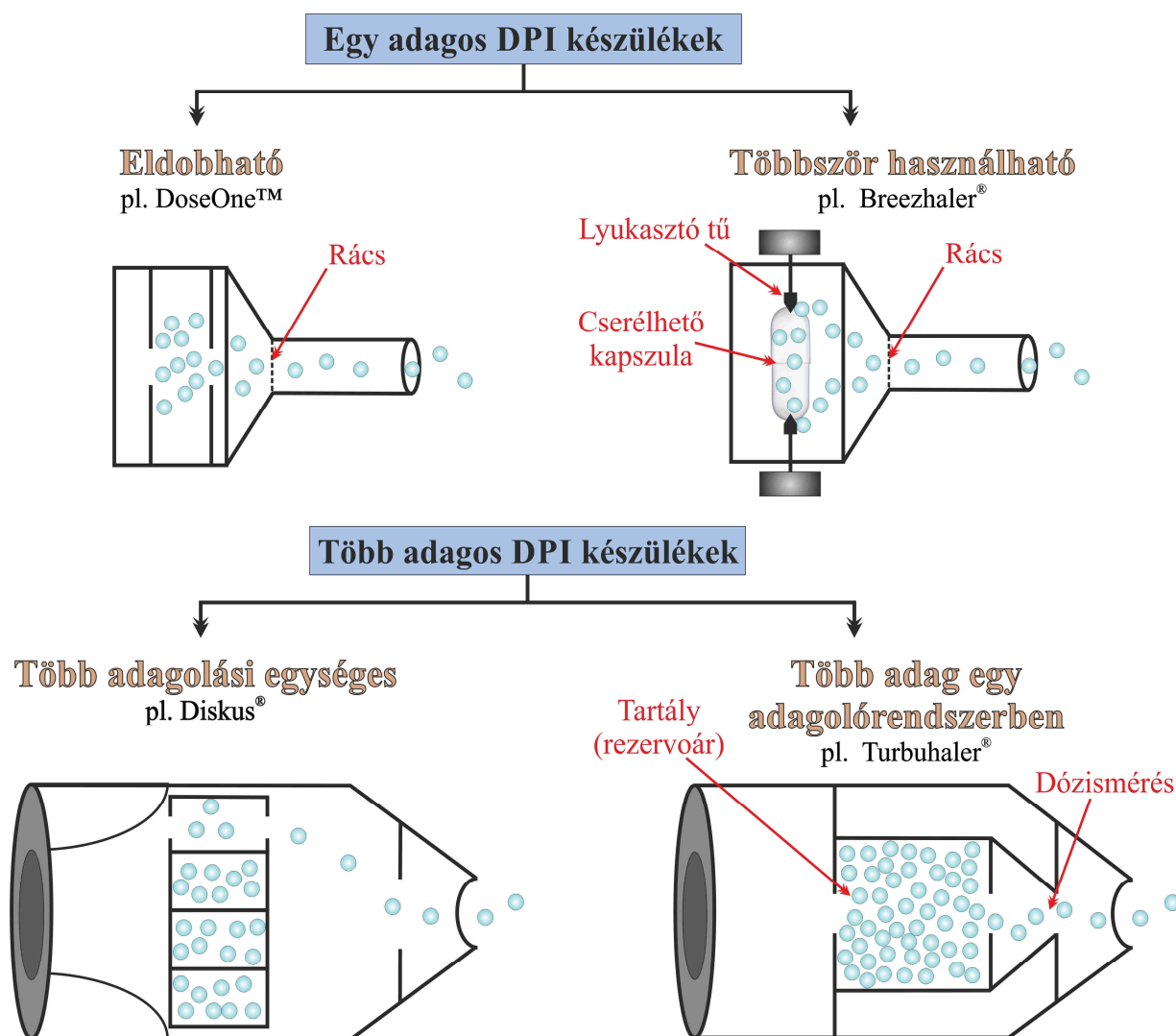
Dózisok száma szerinti csoportosítás

A dózisok számával a DPI készülékek alapvetően két nagy kategóriába sorolhatók be, amelyek megegyeznek a generációk szerinti csoportosítás első két fázisának, így megkülönböztetnek egy adagos (első generációs) és több adagos (második generációs) szerelvényeket (**5. ábra**). Az eldobható egy adagos szerelvényeket legtöbb esetben akut kezelésre tervezték, alacsony előállítási költségű konstrukcióként, pl. Cricket™ (MannKind Corporation). A többször felhasználható egy adagos DPI készülékek esetén általában az egyszeri dózist egy kapszula tartalmazza pl. Breezhaler® (Novartis). Ezen eszközök használatakor a páciensek minden beinhalálás alkalmával új kapszulát helyeznek a szerelvénybe. A több adagos DPI készülékek két típusát különböztetik meg: a több adagolási egységes száraz porinhalátorokat, illetve a több adagot egy adagolórendszerben tartalmazó DPI szerelvényeket. Több adag révén – akár 200 dózis /Pulmicort Turbuhaler® (AstraZeneca)/ egy készülékben – ezeket krónikus kezelésre tervezték. Az előbbi esetben a készülékekbe gyárilag adagolt és egyenként lezárt dózisokat csomagolnak általában bliszterkorong vagy bliszterszalag alkalmazásával pl. Diskus® (GSK). Az utóbbi esetben pedig a DPI készülékek

egy adagolórendszerben – tartályban – tartalmazzák a több dózist, amely eszközökben biztonságos beépített mechanizmus biztosítja az egység dózisok adagolását inhalálás során pl. Turbuhaler® (AstraZeneca) [11, 24, 34-36].

A dózisok fent részletezett felosztással történő csoportosítása alapján a legtöbb DPI készülék ezekbe a kategóriákba jól beoszthatóvá válik. Viszont léteznek és fejlesztés alatt is állnak például több rekeszes/több adagos eldobható készülékek pl. TwinCaps (Hovione), illetve bizonyos készülékekből többféle adagolási típusú verzió kialakításán is dolgoznak a cégek pl. Staccato® (Alexza UK) [35].

A DPI készülékek száma jelentős – kapszula alapú száraz porinhalációs szerelékkel ismereteink szerint legalább 24, bliszter típusú adagolórendszerű DPI készülékből 25, tartály vagy patron alapúból pedig 32 különböző berendezés került kifejlesztésre –, amelyek külön szabadalommal rendelkeznek [37]. A nagy mennyiségű száraz porinhalátor nem teszi lehetővé a készülékek teljes körű bemutatását, emiatt az **I. táblázat** összeállítása során, Magyarországon eddig forgalomba hozott DPI szerelék ismertetését tartottuk fontosnak.



5. ábra: DPI készülékek dózisok száma szerinti csoportosításának sematikus szemléltetése [11, 24, 38]

Energiaforrás szerint

A DPI készülékek az alapján is csoportosíthatók, hogy a beteg belégzési légáramlatát használják energiaforrásként az inhaláció során vagy más energiaforrást is alkalmaznak. Az előbbi szereléseket passzív, amíg az utóbbiakat aktív és egyben harmadik generációs DPI eszközöknek nevezik. A passzív energiaforrású DPI készülékek a forgalmazott szerelések legnagyobb hányadát teszik ki a mai napig. Viszont ezek esetében a legnagyobb probléma, hogy a különböző életkorú és betegségi állapotú betegek belégzési ereje más és más, valamint az ugyanazon betegek belégzési ereje időről-időre ingadozik. Ezek a változások szignifikánsan befolyásolják a dózis egységességét, még akkor is, ha a betegek ugyanazt az eszközt használják. Az aktív DPI eszközök belső energiaforrással vannak ellátva, amelyek a DPI porágyat aeroszolizálják, így a dózis beinhalálása már nem függ a beteg belégzési

áramlási sebességétől. Az említett energiaforrás lehet akkumulátor, sűrített levegő vagy rugós szerkezet. Ezekben a szerelésekben a por megfelelő elosztatását rezgési energia, gáz kibocsátás vagy speciális kerék segíti. Az első aktív DPI eszköz az Exubera[®] (Pfizer) volt, amelyet inzulin pulmonális szállítására alkalmaztak. A Spiros[™] (Dura) készülék egy akkumulátorral működtetett motorral rendelkezik, amely egy forgó kerék/ impeller segítségével aeroszolizálja és diszpergálja az inhalációs port. A motort nagyon alacsony belégzési sebesség már aktiválja, ami az asztmás betegek számára megfelelő. Egy másik elv – piezoelektromos működés – érvényesül a MicroDose DPI (MicroDose) készülékben. Ezek a készülékek nyilvánvalóan kifinomultabbak, mint a passzív DPI-k, és valószínűleg valamelyest drágábbak lesznek az asztma és a COPD terápia számára, de a jövőben szerepet játszhatnak más gyógyszerek – például peptidek vagy fehérjék – hatékony pulmonális bejuttatásában is [11, 19, 24, 28, 34, 39].

Formulálás típusa alapján történő csoportosítás

Formulálásuk szerint a DPI készítményeket alapvetően tradicionális hordozó alapú vagy új generációs, hordozómentes osztályba sorolhatjuk. Az előbbi csoport képezi a gyári készítmények jelentős hányadát. Előállításuk a hordozó és a hatóanyag részecskék interaktív fizikai keverésével történik. Ezen formulációk esetében az inhalátorba beépített rács (pl. Breezhaler[®] (Novartis) eszköznél) inhaláció során hozzájárul – a készítmény nekiütközésével – a hatóanyag hordozóról történő leszakadásához. A hordozómentes vagy új generációs DPI készítmények előállítása esetén már – különböző segédanyagok és korszerű gyógyszer technológiai megoldások használatával – a hagyományos nagyméretű hordozók formulálás során történő elhagyása lehetővé vált. Új formulátumok lehetnek például: a bevont részecskék, a szferoidok, a PulmoSol[®] szemcsék, a Technosphere[®] technológia, az üreges szerkezetű pórusos szemcsék (LPP – large porous particles – és Pulmusphere[®]) és a nanotartományú hatóanyag szemcsékből álló mikronos átmérőjű struktúrák létrehozatala (Trojan-részecskék). Az inhalátorok fejlesztése nemzetközi szinten követi a formulációk fejlődését. Erre példa az Arcus[®] (Civitas Therapeutics) inhalátor, amelyet LPP formulátumú DPI-ok használatára fejlesztettek ki. Továbbá kiemelendő, hogy Turbuhaler[®] (AstraZeneca) esetében mind hordozó alapú, mind hordozómentes készítmények forgalomban vannak (***I. táblázat***). Az ***II. táblázat*** összefoglalást nyújt az új generációs DPI-okat tartalmazó inhalációs eszközökről [3, 35, 40, 41].

II. táblázat: Új generációs formulálású DPI-okat tartalmazó inhalátorok [3, 35]

DPI készülék	Gyártó	Hatóanyag	Indikáció	Formulálási módszer
Arcus®	Civitas Therapeutics	levodopa	Parkinson-kór, OFF epizódok	LPP
Dreamboat™	MannKind	inzulin	I., II. típusú diabétesz mellitusz	Technosphere®
Exubera™	Pfizer	inzulin	II. típusú diabétesz mellitusz	PulmoSol®
Podhaler™	Novartis	tobramicin	légúti infekció	Pulmosphere®
T-326 inhalátor	Novartis	ciprofloxacin	bakteriális fertőzés (nem tisztás fibrózisos bronchiektázis)	Pulmosphere®
Turbuhaler®	AstraZeneca	budezonid, formoterol, budezonid +formoterol	asztma, COPD	szferoid

Készülékek ellenállása szerinti osztályozás

A DPI készülékeknek a levegőáramlással szemben tanúsított ellenállása (R – flow resistance) kulcsparaméternek számít mind a hatóanyag de-aggregációja, mind a tüdődepozíció hatásfokának tekintetében, ezáltal hatással van az aeroszol gyógyszeres terápia hatékonyságára is. Az eszköz ellenállása jelentőségének megértéséhez azonban szükség van néhány légzésmechanikai fogalom és mennyiség, valamint a szilárd aeroszol részecskék eszközből történő emissziós folyamatának ismeretére is, így ezekre az alábbiakban röviden kitérünk. Adott egyén esetében, a légzési kapacitás egyik fontos mérőszáma a belégzési térfogatáram (Q – flow rate), vagyis az egységnyi idő alatt belélegzett levegőtérfogat. A páciens arra instruálják, hogy a szárazpor gyógyszer belégzése során erősen szívja meg az eszközt, vagyis lehetőleg nagy Q értéket realizáljon. Erre azért van szükség, hogy az eszközből elegendő gyógyszert szívjon ki és az emittált részecskék kellően kicsik legyenek. [28, 42].

A de-aggregáció folyamatát a levegőáram nyíró hatása, a részecske-részecske ütközések és a részecske-eszköz ütközések idézik elő. A Clickhaler® (Innovata Biomed), a Multi-Haler™ (Cipla) és a Diskus® (GSK) úgy lett kialakítva, hogy a por nagy sebességű légáramba kerüljön, amely a részecske agglomerátumokat feldarabolja, és ezáltal megfelelő

belélegezhető részecskéket eredményez. Az olyan eszközök, mint a Turbuhaler® (AstraZeneca) és a Spinhaler® (Fisons), esetében a de-aggregációt legfőképp a részecskék közötti és azoknak a készülék felületével való ütközése határozza meg. A korai DPI készülékek esetén gyors légáramlásra volt szükség a részecskék de-aggregációjának növelése érdekében – a gyakoribb és erősebb ütközések kialakításával –, hogy magasabb finom részecske frakciót érjenek el. Ugyanakkor a gyors légáramlás növeli a felső légúti kiülepedés esélyét, és csökkenti a tüdőbe jutó hatóanyag mennyiségét [11].

A kritikus belégzési nyomás (PI-inspiratory pressure) minden DPI készülékre egyedileg jellemző érték, ami alatt a belégzés lamináris, amíg felette turbulens áramlást mutat. Fontos, hogy a készülék alkalmazása során ezt az értéket a beteg a használati manőverrel meghaladja a hatóanyag megfelelő tüdődepozíciójának érdekében. Minél nagyobb egy eszköz ellenállása, annál kisebb lesz az áramlási sebesség adott páciensre, ugyanis ilyenkor az eszközön kialakuló nyomásesés (PD-pressure drop) nagy. Matematikailag a belégzési térfogatáram (Q), a nyomásesés és a készülék ellenállása (R) közötti kapcsolat a

$$Q = \frac{\sqrt{PD}}{R}$$

képlettel írható le, amelyből kiderül, hogy Q négyzetgyökösen arányos PD-vel és fordítottan arányos R-rel [28]. A jelenleg forgalomban levő eszközök áramlási ellenállása megközelítőleg 0,02–0,2 (cmH₂O^{1/2}/(L/min)) tartományba esik [43]. A szakirodalom alapvetően kis, közepes és nagy ellenállású eszközöket különböztet meg, de más esetekben rendszerezésüket a szereléken fellépő nyomáseséssel hozzák összefüggésbe (**III. táblázat**) [42]. Léteznek olyan tanulmányok is, ahol a DPI készülékeket ellenállásuk szerint öt kategóriába sorolják, vagyis kis, közepesen kicsi, közepes, közepesen nagy és nagy ellenállású eszközökről beszélnek [44].

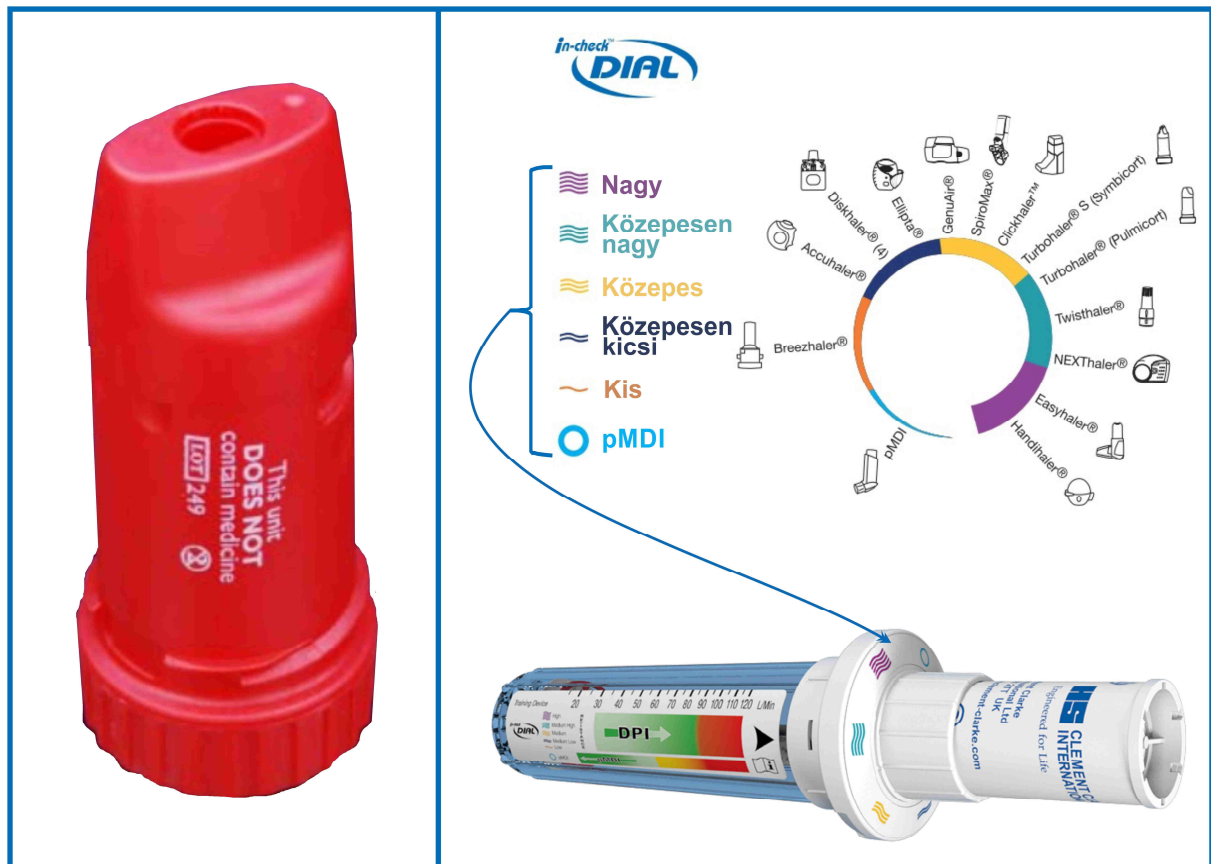
III. táblázat: A DPI készülékek osztályozása a belső ellenállásuk és a készüléken keresztüli nyomásesés alapján [42]

DPI készülékek csoportosítása ellenállásuk alapján	DPI szereléken keresztüli nyomásesés
Kis ellenállású	<5 Mbar 1/2 L/min ⁻¹
Közepes ellenállású	5-10 Mbar 1/2 L/min ⁻¹
Nagy ellenállású	>10 Mbar 1/2 L/min ⁻¹

A fenti összefüggésből következik, hogy ugyanakkora megszívási térfogatáram mellett a nagy ellenállású inhalátorok nyomásesése nagyobb, mint a kis ellenállású szerelékeké, továbbá erőteljesebb turbulenciát idéznek elő, ami segíti a DPI készítmény de-aggregációját, ezáltal az FPF (finomrészecske-frakció) érték – az inhalátort elhagyó hatóanyag tömegének 5 µm-nél kisebb átmérővel rendelkező százaléka – javulását is eredményezi. Ugyanakkor, a térfogatáram és az eszköz ellenállásán túlmenően, az FPF függ például a belélegzett levegőtérfogattól is. Az áramlás (Q) és az ellenállás (R) fordított arányossága azt is eredményezi, hogy nagy ellenállású eszközök kisebb térfogatáramot igényelnek ahhoz, hogy a kívánt nyomásesés létrejöjjön. Viszont említésre érdemes az is, hogy ugyanaz a páciens kisebb térfogatáramot realizál egy nagy ellenállású eszközön, mint egy kis ellenállásún. A nagy ellenállású készülékek esetén felmerül a kérdés, hogy alkalmasak-e olyan asztmás vagy COPD betegek esetén, akik már súlyosabb légzési nehézségekkel küzdenek. Egyes tanulmányok arról írnak, hogy súlyos légzőrendszeri megbetegedésben szenvedők is el tudják érni a szükséges nyomásesést és nagy ellenállású inhalátorban jobb teljesítményt tudnak megvalósítani. Amíg mások úgy vélik, hogy a nagy ellenállású eszköz nem működhet megfelelően a csökkent tüdőfunkciójú betegeknél. Meg kell jegyezni – a fentebb említett tényezők alapján –, hogy a készülék megfelelő ellenállása nem az egyetlen faktor, ami a jó teljesítmény eléréséhez szükséges. A fentiekből az is látható, hogy nagy kihívást jelent a fejlesztések során az inhalátor ellenállása és az áramlási sebesség közötti egyensúly megteremtése az optimális de-aggregáció és a megfelelő tüdődepozíció elérése céljából [11, 12, 28].

A betegek inhalációs technikájának fejlesztése kiemelten fontos a megfelelő pulmonális hatóanyag szállítás eléréséhez. A DPI készülékek eltérő ellenállása miatt, a helyes belégzési manőver elsajátításához, indokolt a betegek számára eszköspecifikus tréning ajánlása. Kifejlesztettek emiatt például Turbuhaler® (AstraZeneca) eszközt alkalmazók számára olyan trenírozó segédeszközt, amely hallható sípolást produkál, amennyiben a beteg 35 L/min belélegzési áramlást elér. Magyarországon ilyen segédeszköz használata az említett DPI készüléktípust alkalmazó betegek esetén bevált módszer. Készítettek azonban már olyan segédeszközt is (In-Check DIAL G16), amely több, széles körben alkalmazott DPI készülék alkalmazásának betanítására alkalmas. A beteg kiválasztja az általa használt eszköz ellenállási erősségét a **6. ábrán** látható skála alapján és a trenírozó eszközt a megfelelő piktogramra állítja. Így a megfelelő belégzési áramlást DPI eszközére specifikusan megtanulhatja. Viszont a **6. ábrán** látható trenírozó eszközök, csak belégzési csúcsáramlást (a térfogatáram maximális értéke a belégzés során) tudnak érzékelni. Ezáltal a betegnek fel kell hívni a figyelmét, hogy

mennyi ideig történjen a belégzés, annak egyenletességére és a belégzés utáni levegőbenntartásra is, hogy a belégzési manőver a lehető legtökéletesebb legyen [44, 45].



6. ábra: Trenírozó eszközök a megfelelő belégzési levegőáram eléréséhez: Turbuhaler®-t alkalmazó betegek számára (bal), többféle eszköz betanítására alkalmas In-Check DIAL G16 (jobb)

5. Összegzés

Az pulmonális hatóanyagszállítás célja lehet lokális és szisztémás kezelés egyaránt. A legtöbb piacon levő inhalációs termék még lokális terápia számára készült. A termékfejlesztőknek figyelembe kell venni az e célra szánt készítményeknél, hogy a tüdőben kialakuló elváltozások hatással vannak a hatóanyag deponálódásra. Azonban már szisztémás kezelésre szánt készítmények is elérhetőek és egyre több publikáció szól az utóbbi irányvonal jelentőségének növekedéséről. A DPI készülékek korszerűsítése hozzájárul az inhalációs termékek szállításának optimalizálásához. Ezáltal folyamatosan fejlődő ágazatról beszélhetünk. Jelen publikáció átfogó képet nyújt ezen készülékek széles skálájáról, fókuszálva a Magyarországon forgalomban levő szerelésekre. Ismertette a készülékek történelmi háttérét, követelményeit, rendszerezését. Ahogyan a bevezető részből is kiderült számos követelménynek kell megfelelniük, amelyeket az eszközöket korszerűsítő vállalatoknak mind figyelembe kell venniük. Legfontosabb azonban a beteg compliance szemszögéből, hogy a fejlesztések ellenére a betegek számára ezen szerelések a lehető legegyszerűbben legyenek alkalmazhatóak. A következő publikáció (II. rész) keretein belül a legújabb DPI eszközökkel kapcsolatos megoldások ismertetésére kerül sor.

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-3-II-SZTE-5 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült. A munka egy részét a GINOP-2.3.2-15-2016-00036 azonosítószerű „Multimodális Optikai Nanoszkópia” című pályázat segítette.

The actuality of devices for the delivery of dry powder inhalation, formulations and modern assemblies I.

Edit Benke¹, Árpád Farkas², Imre Balásházy², Piroska Szabó-Révész¹, Rita Ambrus¹

¹ Institute of Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs, University of Szeged,
Szeged

² Centre for Energy Research, Hungarian Academy of Sciences, Budapest

The aim of the pulmonary drug delivery may be a local and systemic treatment. The most of inhalation products are for local therapy on the market. Product developers should consider preparations for this purpose that lung lesions affect the deposition of the drug. However, products for systemic treatment are already available and more and more publications are about the growth of the significance of the latter. Upgrading dry powder inhaler (DPI) devices will help optimize delivery of inhaled products. This is why we are talking about a constantly evolving sector. This publication provides a comprehensive view of a wide range of these devices, focusing on models that are on the market in Hungary. Furthermore, it describes the historical background, requirements and systematization of DPI devices. As the introduction also revealed, there are a number of requirements that companies need to take into account when upgrading their tools. Most importantly, from the point of view of patient compliance, despite these improvements, these devices are as simple as possible for patients.

Irodalomjegyzék

1. Pomázi, A. és mtsai.: Gyógyszerészet 53, 397-404 (2009). – 2. Pomázi, A. és mtsai.: Gyógyszerészet 58, 131-139 (2014). – 3. Chvatal, A. és mtsai.: Gyógyszerészet 60, 197-206 (2016). – 4. Boarder, M. et al.: Oxford University Press, 1st ed., pp. 273. (2010). – 5. Chvatal, A. et al.: Int J Pharm 520(1-2), 70-78 (2017). – 6. Cipolla, D. et al.: Expert Opin Drug Deliv 13(10), 1337-1340 (2016). – 7. Luinstra, M. et al.: PLoS One 10(7), 1-12 (2015). – 8. Yhee, J. et al.: J Clin Med 5(10), 82 (2016). – 9. <http://www.coheadquarters.com/PennLibr/MyPhysiology/lect0p/lect0.04.htm> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 10. Hou, S. et al.: Asian J Pharm Sci 10(6), 490-500 (2015). – 11. Ibrahim, M. et al.: Med Devices (Auckl) 8, 131-139 (2015). – 12. Haughney, J. et al.: Respir Med 3(3), 125-131 (2010). – 13. Reddy, S. C. et al.: J Drug Deliv Ther 4(1), 97-107 (2014). – 14. <http://www.inhalationreport.com/2009/09/27/battle-of-the-mdi-and-dpi-patent-trends/> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 15. Stampf, Gy. és mtsa: Gyógyszerészet 49, 603-607 (2005). – 16. de Boer, A. H. et al.: Expert Opin Drug Deliv 14(4), 499-512 (2017). – 17. Anderson, P. J.: Respir Care 50(9), 1139-1150 (2005). – 18. Hoppentocht, M. et al.: Adv Drug Deliv Rev 75, 18-31 (2014). – 19. Atkins, P. J.: Respir Care 50(10), 1304-1312 (2005). – 20. https://pt.slideshare.net/team_medical/choosing-the-right-device-the-case-for-dpis-ddl22 Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 21. Stein, S. W. et al.: J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 30(1), 20-41 (2017). – 22. Chrystyn, H.: Int J Clin Pract 61(6), 1022-1036 (2007). – 23. <https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 24. Swain, K. et al.: Res J Pharm Biol Chem Sci 3(3), 1346-1356 (2012). – 25. Demoly, P. et al.: Respir Med 108(8) 1195-1203 (2014). – 26. <https://www.pharmindex-online.hu/gyogyszerkereso> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 27. Sun, Y.: Powder Technol 304, 248-260 (2016). – 28. Muralidharan, P. et al.: Expert Opin Drug Deliv 12(6), 947-962 (2015). – 29. http://www.admit-inhalers.org/?page_id=420 Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 30. <http://www.smlab.be/index.php/formulation/dpi/> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 31. Algorta, J. et al.: Clin Drug Investig 36(9), 753-762 (2016). – 32. <http://www.elpen.gr/uk/23/index.aspx> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 33. Zervas, E. et al.: Int J COPD 11(1), 1845-1855 (2016). – 34. Lavorini, F. et al.: Respiration 88(1), 3-15 (2014). – 35. Healy, A. M. et al.: Adv Drug Deliv Rev 75, 32-52 (2014). – 36. Janson, C. et al.: NPJ Prim Care Respir Med 26, 16053 (2016). – 37. <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/185892-Review-of-Dry-Powder-Inhaler-Devices/> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 38. Lavorini, F. et al.: Multidiscip Respir Med 12(1), 11 (2017). – 39. Berkenfeld, K. et al.: AAPS PharmSciTech 16(3), 479-490 (2015). – 40. Benke, E. és mtsai.: Acta Pharm Hung 87(2), 49-58 (2017). – 41. Benke, E. és mtsai.: Acta Pharm Hung 87(2), 59-68 (2017). – 42. Dal Negro, R. W.: Multidiscip Respir Med 10(1), 13 (2015). – 43. Dolovich, M. B. et al.: Lancet 377(9770), 1032-1045 (2011). – 44. http://alliancetechnical.com/files/4114/7274/0492/G16_Dial_email.pdf Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 45. Capstick, T. G. et al.: Expert Rev Respir Med 6(1), 91-103 (2012).