

Julijana Kristl¹, Natalija Zajc², Mirjana Gašperlin³

Inhalacijski aerosoli za lokalno in sistemsko dostavo učinkovin

Inhalation Aerosols for Local and Systemic Drug Delivery

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zdravilo, inhalacijska uporaba, aerosoli, dihala

Vdihovanje ali inhalacija je eden izmed možnih načinov vnosa zdravil v telo. Učinkovino dostavljamo v različne predele pljuč z namenom lokalnega zdravljenja obolenj dihal. Z dostavljanjem do alveolarnih površin pa lahko dosežemo, da se učinkovina preko dihalnega epitela, intersticija in kapilarnega endotela prenese v sistemski krvni obtok. Predpogoj za načrtovanje zelenih rezultatov je poznavanje dejavnikov odlaganja, ki zajemajo lastnosti delcev ali kapljic aerosola, geometrijo in stanje dihalnih poti ter način dihanja. Kljub upoštevanju le-teh naprave za izdelavo inhalacijskih aerosolov (nebulatorji, inhalatorji pod tlakom z odmernim ventilom in inhalatorji za suhe praške) v pljuča dostavljajo manj kot polovico odmerjene farmacevtske oblike. Oblikovanje učinkovitih inhalatorjev zato ostaja tehnološki izziv v smislu intenzivnega izpopolnjevanja. Cilja sta naslednja: učinkovitejše zdravljenje bolnikov s pljučnimi boleznimi ter sistemsko dostava, ki velja za neinvazivno alternativo injekcijam pri vnosu peptidov ali drugih labilnih molekul.

ABSTRACT

KEY WORDS: administration, inhalation, aerosols, respiratory system

Inhalation is one possible method of administering drugs into the human body. Drugs delivered in this manner reach different parts of the lungs in order to treat lung diseases. If a drug reaches the alveolar surface, it can also pass into systemic circulation – from the alveolar space through the respiratory epithelium, interstitium and capillary endothelium into the blood. Knowledge of factors which affect the deposition of aerosols in the airways is a crucial prerequisite for successful treatment. Such factors include aerosol particle or droplet properties, geometry and condition of the airways and type of breathing. Even if these factors are taken into account, less than half of a metered dose is transferred into the lungs when modern devices for aerosol formation are used (nebulizers, pressurized metered dose inhalers and dry powder inhalers). Designing of effective inhalers therefore remains a technological challenge. Goals include more effective treatment of lung diseases and systemic drug delivery as a non-invasive alternative, compared to injections, which need to be used for peptides or other labile molecules.

¹Prof. dr. Julijana Kristl, mag. pharm., Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana.

²Asist. Natalija Zajc, mag. pharm., Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana.

³Doc. dr. Mirjana Gašperlin, mag. pharm., Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana.

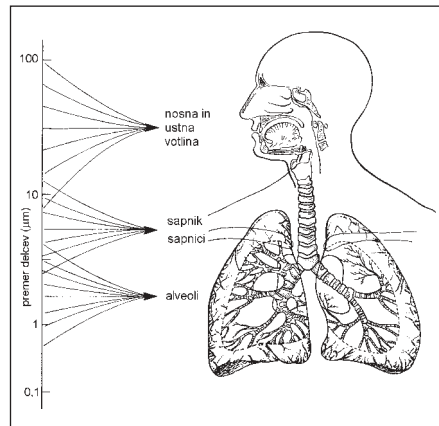
UVOD

Vnos zdravilnih učinkovin tako v osrednje dihalne poti kot v periferni del pljuč predstavlja primeren način lokalnega zdravljenja bolezni dihal. Z redkimi izjemami današnje farmacevtske oblike za inhaliranje omogočajo zdravljenje bolnikov z astmo, kroničnimi obstruktivnimi pljučnimi boleznimi ali bronhitisom. Z njimi dostavljamo bronhodilatatorje, steroide, stabilizatorje mastocitov in antiholinergike. Pri provokacijskih testih za diagnozo bronhialne astme dovajamo snovi, ki povzročajo bronhospazem, za ugotavljanje funkcijskih nepravilnosti dihalnih poti pa je mogoče uporabiti tudi aerosole z delci, označenimi z elementom, ki oddaja sevanje gama, nato pa s primernim zunanjim detektorjem ugotavljati lokacijo in gibanje delcev po odlaganju v dihalih (1, 2). V zadnjem času so alveolarne površine pljuč izredno zanimive tudi kot mesto za dostavo učinkovin v sistemski krvni obtok. Ta način dajanja je potencialno uporaben za peptidne učinkovine, za katere peroralen vnos ni ustrezen (3). Poleg tega se pljučna dostava vse bolj uveljavlja kot neinvazivna alternativa injekcijam (4).

Najnovejši razvoj zdravil za dihalni sistem je pokazal, da je potreben vse večji nadzor mesta, trajanja in intenzitete delovanja učinkovin. Rezultat ciljanega prenosa se kaže v zmanjšanju potrebnega odmerka učinkovine v primerjavi s sistemskim dajanjem, temu primerno pa se zmanjša pojavnost stranskih učinkov. Delovanje nastopi bistveno hitreje, izognemo pa se učinku prvega prehoda ter interakcijam učinkovine s hrano in ostalimi zdravili (1, 4). Upoštevati je treba specifične morfološke in fiziološke značilnosti dihal, presnovno aktivnost, specifičnost učinkovine, način oblikovanja in jemanja zdravil. Ciljan vnos učinkovin neposredno v dihalni sistem predstavlja izbirno metodo za zdravljenje bolnikov z boleznimi dihal. Nekatere učinkovine, npr. salbutamol, terbutalin, so učinkovite tako pri peroralnem jemanju kot z inhaliranjem, za druge, npr. beklometazon dipropionat, Na-kromglikat, pa so dokazali, da je ugodnejše, če jih v zadostni količini dovedemo predvsem v pljuča (4).

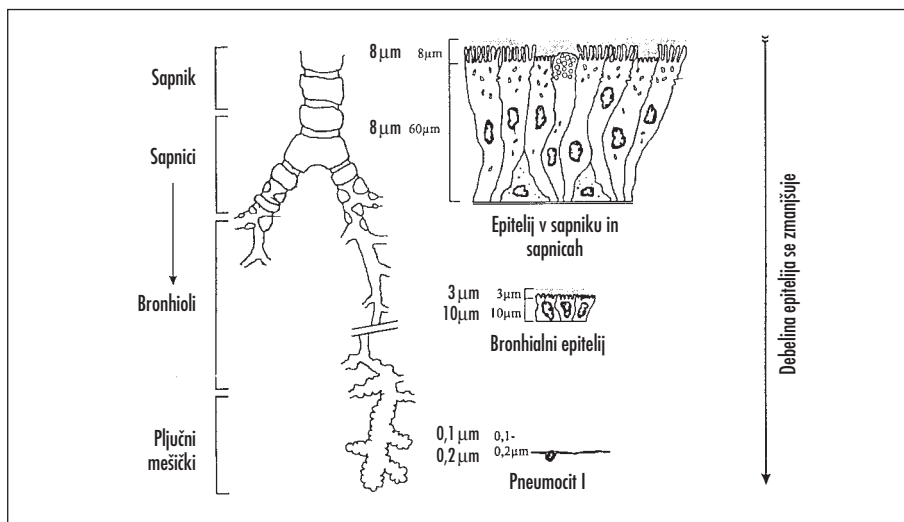
MORFOLOŠKE IN FIZIOLOŠKE ZNAČILNOSTI DIHAL

Dihalne poti so zapleten sistem razvejanih cevi, katerih velikost se zmanjšuje, od nosno-žrelnega predela, sapnika (lat. *trachea*) preko sapnic (lat. *bronchi*), bronhiolov (lat. *bronchioli*) in naprej do alveolarnih mešičkov (sliki 1, 2). Funkcionalno dihalne poti opredelimo v proksimalnem delu kot prevodne in distalnem kot dihalne. V predelih od sapnika do končnih (terminalnih) bronhiolov ne poteka izmenjava plinov; gre za prevodno cono. To je mesto obstruktivnih pljučnih bolezni, kot so astma idr. Dihalni del zajema respiratorne bronhiole, alveolarne povezave in skupke alveolov – alveolarne mešičke (5).



Slika 1. Dihalni sistem: prenos učinkovin v dihalih je odvisen od premera delcev (prirejeno po (7)).

Povprečni premer prevodnih dihalnih poti je $50\ \mu\text{m}$, hitrost zraka v njih je $9\ \text{mm/s}$, kar je zelo malo v primerjavi s primarnimi bronhioli, kjer je hitrost zraka $100\ \text{mm/s}$ in premer dihalne poti približno $4\ \text{mm}$ (1, 5). Progressivno zmanjšanje svetlin dihalnih poti s povečanjem razvejanj močno kljubuje prenosu učinkovine. Delci učinkovine konstantno spreminjajo smer in se gibljejo skozi zrak z vse manjšo hitrostjo, kar izrazito poveča njihovo dovzetnost za odlaganje. Številni dejavniki, ki vplivajo na odlaganje delcev učinkovine, so povezani tako z lastnostmi farmacevtske oblike kot z lastnostmi dihalne poti in dihanja (6).



Slika 2. Morfološke značilnosti dihalnih poti: razvejanost in relativne debeline epiteljskih celic v različnih predelih pljuč, ki odločilno vplivajo na delovanje dostavljenih učinkovin.

Farmacevtska oblika dostavlja učinkovino v cevi in po njih z namenom, da učinkovina doseže mesto delovanja za lokalno zdravljenje bolezni dihal oziroma alveolarni epitel za prestop v sistemski obtok. Uspešna rešitev tehnoloških posebnosti ni lahka. Spopasti se moramo z vrsto težav, saj je narava razvila učinkovite mehanizme, ki varujejo pljuča pred vnosom delcev iz okolja. Geometrija ustne votline, žrela in grla povzročata zaustavitev večjega dela vdihanega aerosola; izgube so včasih tudi 90%. Nadalje mora zdravilo za dihalne poti prekositi sposobnost dihalnega sistema, da filtrira delce in jih počasi odstrani z mukociliarno aktivnostjo (8). Pri tem je velikost delcev osnovnega pomena za vse inhalacijske pripravke, saj vpliva na kraj in stopnjo nalaganja.

Ali bodo delci prispeli v stik s pljučno površino, pa je odvisno tudi od aerodinamične oblike delcev učinkovine in hitrosti zračnega toka, v katerem potujejo. Učinkovina se, odvisno od dinamičnega stanja, nalaga na treh različnih področjih dihalnih poti: nosnem, traheo-bronhialnem (prevodnem) ali alveolarnem (dihalnem), kar sovpada z različnimi receptorskimi mesti učinkovin in zanimanjem tehnologov pri oblikovanju (3):

- zdravila za nanašanje na nosno sluznico za lokalno ali sistemsko delovanje,

- zdravila za dostavljanje protiatematičnih učinkovin do najfinejših struktur traheo-bronhialne mreže,
- zdravila za dostavljanje učinkovin na dihalni epitel (angl. *deep lung alveolar surface*), kar obeta prihodnost sistemsko delujočim učinkovinam, ki so občutljive na druge načine dajanja.

AEROSOLI

Pri vsakodnevni uporabi besede 'aerosol' mislimo predvsem na specifično obliko raznovrstnih izdelkov, ki poleg zelenega materiala v 'pločevinki pod tlakom' kot primarni ovojnini vsebujejo tudi potisne pline za izpuh vsebine. Znanstvena definicija pa je drugačna: aerosoli so disperzni sistemi s tekočo ali trdno razpršeno fazo v plinu kot disperznem mediju (9). Zdravila v obliki aerosolov so relativno nove farmacevtske oblike, stare nekaj več kot trideset let, ni pa novo aerosolno zdravljenje. Znale so bile npr. inhalacije dima pri kajenju 'astmatičnih' cigaret, pršene razkužila v operacijskih dvoranah po zamisli zdravnika J. Listra ali zažiganje žvepljenih sveč za razkuževanje zraka (4).

V obliki aerosolov najdemo številne farmacevtske izdelke, predvsem za dajanje na kožo ali v dostopne telesne odprtine (usta,

uho, nos, danka, nožnica). Učinkovine, ki jih dostavljamo na tak način, so antiseptiki, antibiotiki, antimikotiki, lokalni anestetiki ter kortikosteroidi. Inhalacijski aerosoli svojemu namenu služijo le, če se odložijo v dihalnih poteh. Zato je poznavanje fizikalno-kemijskih in fizioloških dejavnikov, ki vplivajo na odlaganje delcev ali kapljic, odločilen predpogoj za uspešno oblikovanje ter racionalen nadzor kakovosti tovrstnih zdravil (1, 4, 10, 11).

Fizikalno-kemijske lastnosti aerosolov

Porazdelitev velikosti

Idealni aerosol je monodisperzen, kar pomeni, da so delci ali kapljice razpršene faze enako veliki. V realnosti vsebujejo aerosoli tekoče ali trdne enote razpršene faze različnih velikosti z zvezno porazdelitvijo, ki jo običajno opišemo s parametroma povprečni geometrični premer (D_g) in geometrični standardni odklon (σ_g) (1). D_g je n-ti koren produkta vseh n premerov, pri čemer je n število delcev (enačba [1]), geometrični standardni odklon pa je merilo polidisperznosti sistema in je enak običajnemu standardnemu odklonu pri normalni porazdelitvi (σ_N) (12). Za monodisperzno populacijo torej znaša vrednost $\sigma_N = 1$ ter $\ln \sigma_g = 0$ (tj. $\sigma_g = 1$). Ker je nemogoče pripraviti popolnoma monodisperzni aerosol, po dogovoru velja vrednost $\sigma_g = 1,2$ za mejo polidisperznosti (1).

$$D_g = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n}$$

Gibanje razpršene faze v toku plina je odvisno od velikosti, oblike in gostote delcev aerosola. Spremenljivko, ki združuje vse tri omenjene lastnosti, imenujemo aerodinamični premer (D_A). Definiran je kot premer sfere (kapljice ali okroglega delca) z gostoto 1 kg/dm^3 , ki ima isto hitrost kot delec preiskovanega materiala. Aerodinamični premer katerega koli delca torej določimo tako, da izmerimo njegovo hitrost v zraku med prostim padom ter ugotovljeno vrednost primerjamo s sferami znanih dimenzij in gostot. Večina delcev in kapljic aerosolov za zdravljenje je skoraj sferičnih, njihovi premeri pa so večji od $0,5 \mu\text{m}$. Zvezo med mikroskopsko

izmerjenim premerom (D) in D_A lahko zato zadovoljivo opišemo z enačbo [2], kjer je ρ prava gostota razpršene faze, običajno izmerjena s helijevim piknometrom (1, 4). Zaradi kohezije in adhezije med delci so napovedane vrednosti D_A manjše od izmerjenih.

$$D_A = D \cdot \sqrt{\rho}$$

Štetje delcev v posamezni frakciji je nesmiselno, zato stanje najbolje opišemo z izračunom povprečnega premera glede na maso določene frakcije – srednji masni premer (angl. *mass median diameter*, MMD). Podobno kot v enačbi [2] izračunamo srednji masni aerodinamični premer (angl. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) (4).

Kot rečeno so aerosoli za zdravljenje običajno polidisperzni, porazdelitev velikosti delcev v njih pa je zaradi številnih dinamičnih procesov lahko različna. Takšni aerosoli so neprimerni za proučevanje povezave med velikostjo delcev in njihovim odlaganjem v dihalih. V ta namen moramo pripraviti monodisperzne aerosole ($\sigma_g < 1,2$), ki so stabilni v času trajanja inhalacijskega preizkusa (11, 13). Uporabljam nehlapne in nehigroskopske materiale, npr. polistiren lateks (PSL) (1).

Nestabilnost aerosolov

Takoj po nastanku aerosola se med razpršeno fazo in okoljem pričnejo procesi prenosa snovi in toplote. Zaradi težnje k izenačitvi s parnim tlakom okolja se spreminjajo delni parni tlaki sestavin kapljic aerosola. Hlapne tekočine, kot so topila in utekočinjeni potisni plini, se izgubljajo v okolišnjo atmosfero. Izgubo energije na račun izhlapevanja nadomesti prenos toplote iz okolja. Atmosfera v človeških pljučih je pri 37°C skoraj nasičena z vodno paro iz izotonične tekočine, ki prekriva površino dihal. Relativna zračna vlaga nad izotonično raztopino pri 37°C je pribl. 99,5% (1). Parni tlak tekočine v majhnih kapljicah je zaradi Kelvinovega učinka veliko večji od parnega tlaka nad veliko ravno površino enake tekočine (14). Kljub temu lahko za kapljice vodnih raztopin učinkovin to zanemarimo pod pogojem, da so kapljice večje od $2 \mu\text{m}$ (1). Predpostavimo lahko, da imajo kapljice izotonične raztopine učinko-

vine pri 37°C enak delni parni tlak vode kot tekočina na površini pljuč.

Vzemimo, da v dihala vstopi suh delec vodotopne učinkovine. Njegov parni tlak vode je v začetku enak nič, zato delec stremi k adsorpciji vode, raztapljanju in sprejemanju dodatnih količin vode s kondenzacijsko rastjo do izotonične koncentracije učinkovine. Z upoštevanjem masnega ravnotežja lahko izpeljemo povezavo med začetnim premerom suhega delca (D) in premerom kapljice, ki nastane v ravnotežju (D_e) (enačba [3]); pri tem je ρ gostota učinkovine, ρ_e gostota izotonične raztopine učinkovine, M molekulska masa učinkovine in m_e molalnost izotonične raztopine.

$$D_e = D \cdot \sqrt[3]{\frac{\rho}{\rho_e} \left(1 + \frac{1000}{M \cdot m_e} \right)}$$

Če uporabimo enačbo [2], lahko ugotovimo razmerje aerodinamičnih količin (D_{eA} in D_A). Raziskave kažejo, da kar nekaj učinkovin za inhalacijsko zdravljenje astme zaradi kondenzacijske rasti poveča aerodinamično velikost za faktor 2–3 (1). Seveda pa lahko delec zaključí svoje potovanje, še preden zraste do ravnotežnega premera (D_e). Kar nekaj časa je potrebno, da se rast zaključí, zato predvsem večji delci zadenejo tkivo, preden se dokončno oblikujejo v kapljice izotonične raztopine.

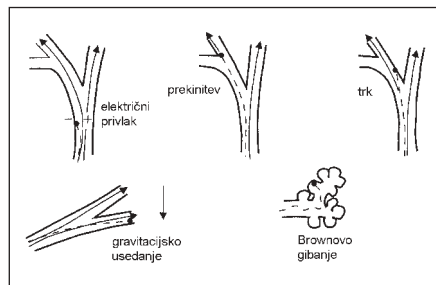
Trdni delci so lahko v kristalnem ali amorfem stanju. Amorfni sistem je zaradi večje molekularne gibljivosti v trdnem stanju pri kateri koli temperaturi fizikalno in kemijsko manj stabilen kot kristalen (4, 15). Za aerosole s trdno razpršeno fazo je zato ustrežnejše, če jih pripravimo v kristalni obliki. Po letu 1980 se je povečal interes za vnos učinkovin biološkega izvora, kot npr. beljakovin, za sistemski privzem. Takšne molekule se nahajajo pretežno v amorfem stanju, amorfne pa morajo biti tudi pomožne snovi (npr. laktoza), ki jih uporabljamo v kombinaciji s temi učinkovinami. V omenjenem primeru fizikalne spremembe upočasnimo s shranjevanjem pri temperaturah pod temperaturo steklastega prehoda (T_g) in zaščiteni pred vlago (16). Amorfni predele delcev absorbirajo veliko večje količine vlage kot kristalinični. Prisotnost vode povzroči znižanje T_g , poveča gibljivost molekul, s tem pa fizikalno in kemijsko nestabilnost.

Odlaganje aerosolov v dihalnih poteh

Pri proučevanju porazdelitve učinkovine kot funkcije velikosti delcev so ugotovili, da se delci, manjši od 1 μm , največ naložijo v distalne predele dihalne poti, delci, večji kot 10 μm , pa se začnejo odstranjevati že izven prsnega koša – v nosu, grlu, sapniku, sapnicah (5, 7, 11, 17, 18). Vloga velikosti delcev je osnovana na proučevanih mehanizmih odlaganja: električni privlak, vztrajnostni trki, sedimentacija in Brownovo gibanje (slika 3).

Trki

Delci, ki potujejo z zračnim tokom, imajo lastno gibalno količino, ki je produkt mase in hitrosti. Ko tok zraka naleti na oviro, se njegova smer spremeni. Gibalna količina delca tej spremembi nasprotuje, zato delec nekaj časa nadaljuje pot v prvotni smeri. Vztrajni delci ne potujejo z zračnim tokom in ne sledijo razvejanostim dihalne poti, pač pa trčijo ob površine ovir na svoji poti. Skozi žrelno odprtino v področje sapnika vstopi le minimalen delež delcev z aerodinamičnim premerom večjim od 15 μm pri vdihu skozi usta in večjim od 10 μm pri inhalaciji skozi nos (1). Na razcepah dihalnih poti se pogosto oblikujejo žarišča tumorjev kot posledica trkov delcev tobačnega dima. Predvsem nevarni so trki delcev, ki so večji od 5 μm .



Slika 3. Shematska ilustracija osnovnih mehanizmov, ki povzročajo odlaganje delcev v dihalih.

Usedanje

Delci in kapljice se gibljejo z zračnim tokom, ves čas pa nanje navpično deluje sila gravitacije. Ta prevlada nad silo zračnega toka, ko v prevodnih zračnih poteh upade hitrost

zraka. Hitrost usedanja in odlaganja zaradi vpliva mase se povečuje s kvadratom aerodinamičnega premera. Delci velikosti med 0,5 in 3 μm se trkom ob ovire na svoji poti večinoma izognejo. Usedanje je zanje pomemben mehanizem odlaganja predvsem v nižjih predelih dihalnih poti (1, 17).

Difuzija (Brownovo gibanje)

Trki z molekulami in atomi iz okolice povzročijo, da se delci ali kapljice aerosola gibljejo naključno, tj. z Brownovim gibanjem. Kljub temu je njihovo pomikanje usmerjeno od večje k manjši koncentraciji, kar pomeni, da iz oblaka aerosola potujejo v prostore dihalnih poti. Hitrost procesa je obratno sorazmerna z velikostjo delca ali kapljice, zato je difuzija dominanten mehanizem odlaganja delcev, manjših od 0,5 μm (1).

Prekinitiv

Ta mehanizem je značilen za razmere, ko je gravitacijski center delca v zračnem toku, distalni del pa se že dotakne trdne površine ovire. Do odlaganja pride v predelih pljuč, kjer anatomske prostori postanejo dimenzijsko primerljivi z delcem. Po pričakovanju je opisan mehanizem pomemben za odlaganje podolgovatih delcev, kot so mineralna vlakna (1, 11).

Električni privlak

Kapljice ali delci aerosola se ob nastanku pogosto naelektrijo, vendar naboj kasneje nevtralizirajo ioni iz okolice. Nabiti delec sicer lahko inducira nastanek nasprotnega naboja v steni zračne poti in med njima zavladata elektrostatski privlak. Kljub temu gre za manj zastopan mehanizem odlaganja pri aerosolih za zdravljenje v dihalnih poteh (1, 11).

Zelo pomembno je poznati stanje oz. prehodnost bolnikovih dihalnih poti (11), na odlaganje učinkovine pa vplivata tudi hitrost in globina vdih (tabela 1) (10). Hiter in plitek vdih pospeši proksimalno nalaganje učinkovine, medtem ko vodi počasen in globok vdih do nalaganja na distalne dihalne površine. Pomembni sta tudi hitrost dihanja in volumen vdihanega zraka, ki določata zadrževanje učinkovine v pljučih, torej razdobje, ko je učinkovina izpostavljena dihalnim

površinam. V trenutku po vdihu nastopita predvsem usedanje in difuzija (1).

Če lahko bolnik vdihuje počasi in zadrži vdih do 10 sekund, se prenos učinkovine v distalna področja pljuč občutno izboljša. Vprašanje, ki pri tem nastane, pa je, ali je sploh možno, da bolnik diha počasi in zadrži vdih med astmatičnim napadom. Astmatični bolniki se lahko naučijo pravilnega vdihovanja in s tem izboljšajo zdravljenje. Naloga zdravnika in farmacevta je, da nudita bolniku ustrezna navodila za pravilno jemanje zdravila.

Tabela 1. Glavni dejavniki, ki vplivajo na nalaganje delcev v dihalnih.

Lastnosti delcev	Premer Gostota Oblika Naboj Kemična sestava, ki vpliva na topnost, higroskopičnost idr.
Lastnosti aerosola	Koncentracija Distribucija velikosti delcev Hitrost razprševanja Izparevanje pottisnega plina
Lastnosti dihalne poti	Geometrija Bolezen Vlaga
Način dihanja	Volumetrična hitrost toka Čas zadrževanja Dihanje skozi nos ali usta

FARMACEVTSKE OBLIKE ZA INHALIRANJE PO EVROPSKI FARMAKOPEJI

Oficinalne farmacevtske oblike za prenos zdravilnih učinkovin v pljuča opisuje Evropska farmakopeja v poglavju Farmacevtske oblike za inhaliranje (angl. *Preparations for inhalation*, lat. *Inhalanda*) (19), ki jih v skrajšani obliki predstavljamo v tem poglavju.

To so tekoče ali trdne oblike za dajanje v obliki pare ali aerosolov v pljuča z namenom, da bi dosegli lokalni ali sistemski učinek. Vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin, raztopljenih ali drugače razpršenih v ustreznem nosilcu. Pomožne snovi ne smejo imeti neželenega učinka na sluznico dihalnih poti ali na epitelne migitalke. Farmacevtske oblike

za inhaliranje so na voljo v večodmernih ali enoodmernih vsebnikih. Farmacevtske oblike z odmernim ventilom morajo imeti označen dostavljen odmerek, po potrebi število iztisov iz inhalatorja, potrebnih za minimalen priporočeni odmerek, število iztisov na inhalator in ime vsakega dodanega konzervansa.

Farmacevtske oblike, ki jih dajemo v obliki aerosolov, apliciramo z eno od naslednjih naprav: nebulator, inhalator pod tlakom z odmernim ventilom, inhalator za suhe praške. Velikost delcev aerosola za inhaliranje moramo kontrolirati zato, da zagotovimo, da se dovolj velik delež delcev odloži v pljučih. Lastnosti drobnih delcev farmacevtskih oblik za inhaliranje določamo z metodo Aerodinamično določanje drobnih delcev.

Tekoče farmacevtske oblike za inhaliranje

Razlikujemo tri vrste tekočih farmacevtskih oblik za inhaliranje:

- farmacevtske oblike, ki se razpršijo v meglico,
- tekoče farmacevtske oblike za nebuliranje,
- odmerne farmacevtske oblike pod tlakom za inhaliranje.

Tekoče farmacevtske oblike za inhaliranje so raztopine, emulzije ali suspenzije. Emulzije in suspenzije se s stresanjem zlahka redispersirajo in ostanejo dovolj časa stabilne, da omogočijo pravi odmerek.

Farmacevtske oblike, ki se razpršijo v meglico

Farmacevtske oblike, ki se razpršijo v meglico, so raztopine, katere koli druge disperzije ali trdni pripravki. Običajno jih dodajamo vroči vodi in vdihnemo nastalo paro.

Tekoče farmacevtske oblike za nebuliranje

Gre za tekoče farmacevtske oblike za inhaliranje, ki jih razpršimo v aerosole s pomočjo neprekinjeno delujočih nebulatorjev ali nebulatorjev z odmernim ventilom. Uporabljamo lahko ustrezna sotopila ali solubilizatorje, da povečamo topnost zdravilnih učinkovin. Koncentrate tekočih farmacevtskih oblik za nebuliranje pred uporabo razredčimo na predpisano prostornino s predpisano tekoči-

no. Tekočine za nebuliranje lahko pripravimo tudi iz praškov. Vrednost pH tekočin za uporabo v neprekinjeno delujočih nebulatorjih ne sme biti nižja od 3 in ne višja od 8,5. Vodne farmacevtske oblike za nebuliranje v večodmernih vsebnikih lahko vsebujejo ustrezen konzervans v pravi koncentraciji, razen če ima pripravek sam ustrezne protimikrobne lastnosti. Kontinuirano delujoči nebulatorji so naprave, ki spreminjajo tekočine v aerosole s pomočjo plinov pod visokim tlakom, z ultrazvočno vibracijo ali drugimi načini. Omogočajo vdihavanje odmerka z določeno hitrostjo in velikostjo delcev, kar zagotavlja odlaganje pripravka v pljučih. Nebulatorji z odmernim ventilom spreminjajo tekočine v aerosole s podobnimi mehanizmi, prostornina tekočine za nebuliranje pa je odmerjena tako, da se odmerek aerosola lahko vdihne z enim vdihom.

Odmerne farmacevtske oblike pod tlakom za inhaliranje

Odmerne farmacevtske oblike pod tlakom za inhaliranje so tekočine v posebnih vsebnikih, opremljenih z odmernim ventilom. Pod tlakom jih vzdržujemo z ustreznimi potisnimi plini ali mešanicami utekočinjenih plinov, ki so lahko hkrati tudi topila. Dodajamo lahko ustrezna sotopila, solubilizatorje in stabilizatorje.

Praški za inhaliranje

Praški za inhaliranje so na voljo v obliki enoodmernih ali večodmernih praškov. Zaradi lažje uporabe so lahko zdravilne učinkovine kombinirane s primernim nosilcem. Običajno jih dajemo z inhalatorji za suhe praške. Pri sistemih z vnaprej odmerjeno količino učinkovine je inhalator napolnjen s praški, pripravljenimi v kapsulah ali drugih ustreznih farmacevtskih oblikah. Pri napravah, ki imajo rezervoar za prašek, odmerek dobimo z odmerno napravo na inhalatorju.

Farmacevtske oblike pod tlakom

Farmacevtske oblike pod tlakom (angl. *presurised pharmaceutical preparations*, lat. *praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu*) so v posebnih vsebnikih pod tlakom

plina in vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin. Izdelek iz vsebnika iztisnemo s pritiskom na ustrezni ventil v obliki aerosola (disperzija trdnih ali tekočih delcev v plinu, velikost delcev naj bo prilagojena namenu uporabe) ali tekočega oziroma poltrdnega curka, npr. kot pena. Ustrezni potisni plini zagotavljajo tlak, primeren za razprševanje vsebine. Pršilni nastavek tesno zapira vsebnik, kadar ga ne uporabljamo, in uravnava pršenje vsebine med uporabo. Na lastnosti pršenja vpliva vrsta pršilnega nastavka. Nekateri ventili omogočajo kontinuirano sproščanje ves čas, ko tiščimo na ventil, drugi (odmerni ventili) iztisnejo določeno količino izdelka ob posameznem pritisku. Različni materiali, iz katerih je narejen ventil in so v stiku z vsebino, morajo biti kompatibilni z njo. Tovrstne farmacevtske oblike morajo imeti označen način uporabe, opozorila pri uporabi ter količino zdravilne učinkovine v posameznem odmerku za vsebnik z odmernim ventilom.

Aerodinamično določanje drobnih delcev

Farmacevtsko tehnološki postopek, opisan v Evropski farmakopeji, ni namenjen določanju aerodinamičnega premera delcev, pač pa z njim določamo delež aerosola, ki vsebuje drobne delce ali kapljice (angl. *fine-particle fraction*). Pri tem uporabljamo eno izmed štirih aparatov, opisanih v Evropski farmakopeji, ki geometrijsko simulirajo dihala. Aerosol tvorimo z napravo za izdelavo aerosola (nebulator, inhalator pod tlakom, inhalator za suhe praške). Delci ali kapljice se zaradi različne velikosti ustavljajo na različnih ravneh naprave. Posamezne elemente nato ločeno speremo z ustreznim topilom in v raztopini s primerno analitsko metodo določimo količino učinkovine. Rezultate podamo kot odstotek označenega odmerka učinkovine.

NAPRAVE IN MEHANIZMI TVORBE AEROSOLOV

Danes je na tržišču prisotna cela vrsta naprav za varno in učinkovito zdravljenje pljučnih obolenj. Izbor je tako pester, da lahko zdravnik, ki zdravilo predpisuje, doseže optimalni učinek zdravil (20). Pri tem pa je potrebno upoštevati kar nekaj dejavnikov, da je izbira

najučinkovitejša. V nadaljevanju sledi kratek opis nekaterih od njih.

Naprave za tvorbo aerosolov so osnovane na različnih principih, zato so tudi težave, ki se pri tem pojavljajo, vezane na specifičen tip generatorja aerosola. S farmacevtskega stališča je pomembno ovrednotiti njihovo delovanje. V ta namen ugotavljamo količino učinkovine na enoto časa delovanja ali v posameznem odmerku pri vsebnikih z odmernim ventilom, porazdelitev mase učinkovine v frakcijah z različnimi aerodinamičnimi premeri ter ponovljivost odmerjanja (1, 19, 21).

Prenos učinkovin v pljuča je odvisen od načina dajanja. Poteka lahko z nebulatorjem, inhalatorjem pod tlakom z odmernim ventilom (angl. *metered dose inhaler*, MDI) ali z inhalatorjem za suhe praške (angl. *dry powder inhaler*, DPI) (1, 4, 19). Najustreznejši način narekuje narava zdravilne učinkovine in mesto, kjer naj učinkuje (21). Nebuliranje na primer zahteva, da je učinkovina dobro topna v vodnem mediju v terapevtski koncentraciji. Učinkovine, ki se uporabljajo v inhalatorjih pod tlakom z odmernim ventilom, morajo biti raztopljene ali suspendirane v mediju potisnega plina v takšni koncentraciji, da prostornina odmerne komore zagotavlja terapevtski odmerek. Ta prostornina je običajno manjša od 100 μ l. Za inhalatorje za suhe praške so primerne učinkovine s fizikalnimi lastnostmi, ki dajejo stabilne praške in tvorijo aerosole v miligramskih količinah (4).

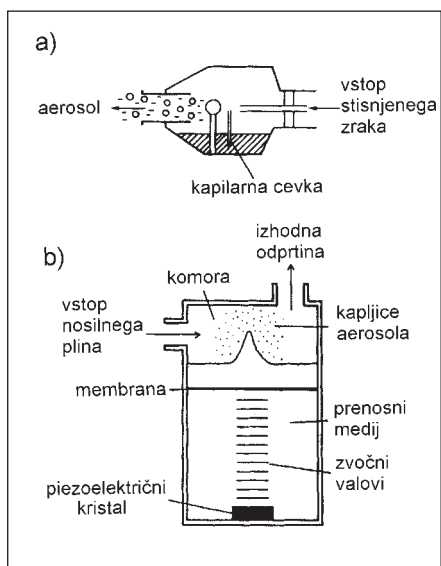
Pri izboru sistema moramo misliti predvsem na bolnika. Njegova spretnost in znanje o uporabi inhalatorskih sistemov je ključnega pomena za uspešno zdravljenje. Vedeti moramo, da posebno otroci in ostareli težko koordinirajo vdih in aktivacijo naprave, kar zahteva večina klasičnih inhalatorjev pod tlakom z odmernim ventilom (21).

Nebulatorji

Nebulatorji imajo dolgo zgodovino v dostavljanju učinkovin v pljuča. Čeprav so splošno učinkoviti, zahteva tradicionalni sistem, glede na vodotopnost učinkovine in odmerka, 10- do 20-minutno dostavljanje aerosola za želen učinek. To so drage naprave, ki navadno niso prenosljive in so pretežno vezane na bolnišnično uporabo (4). Običajno pridejo v poštev v primeru, ko za določeno učinkovino nimamo

na razpolago prenosnega sistema in kadar spodleti kakršenkoli drug način dostave aerosola (21).

Dva najpogostejše uporabljena pristopa nebuliranja v moderni inhalacijski medicini sta generiranje aerosola s pomočjo ultrazvoka ali zračnega toka (slika 4). V prvem primeru vibracija piezoelektričnih kristalov v ultrazvočnem frekvenčnem območju povzroči nastanek valovanja, ki se prenaša do membrane. Ta z ukrivljanjem omogoči nastanek aerosola iz raztopine učinkovine.



Slika 4. Generiranje aerosola z nebulatorjem na osnovi zračnega toka (a) in ultrazvoka (b).

Druga vrsta generatorja potrebuje oskrbo s stisnjanim zrakom ali kisikom s pomočjo črpalke, deluje pa na principu Venturijeve cevi: stisnjen plin, ki ga dovajamo skozi cevko, se v komori razširi, pri tem mu pade tlak (1). Padec tlaka pritegne tekočino, ki jo želimo pretvoriti v aerosol. Oblikujejo se kapljice, katerih velikost je odvisna od hitrosti zraka, gostote, viskoznosti in površinske napetosti tekočine. Ultrazvočni generatorji so dražji, dajo pa običajno večji izkoristek raztopine (1–2 g/min) kot generatorji na zračni tok (100–200 mg/min). Problem tako pridobljenih delcev aerosola je široka porazdelitev velikosti. Danes razvijajo bolj primeren prenosni sistem (angl. *hand-held system*), ki naj bi dajal tudi natančnejši odmerek (1, 22).

Inhalatorji pod tlakom z odmernim ventilom

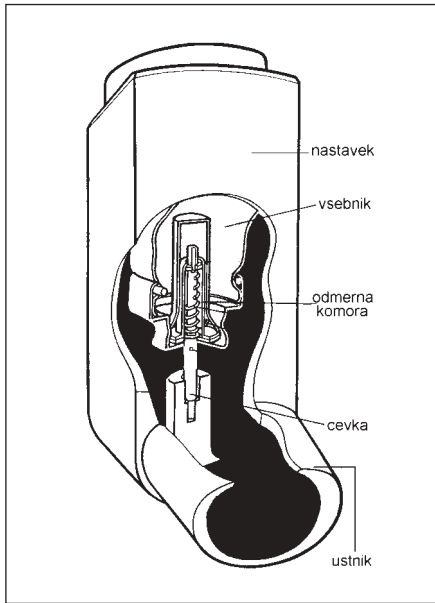
Pri zdravljenju astme in kroničnih obstruktivnih pljučnih boleznih so doslej najbolj uveljavljeni inhalatorji pod tlakom z odmernim ventilom (angl. *pressurized metered dose inhalers*, pMDI).

Bolnikom omogočajo, da si sami točno in hitro odmerjajo zdravilo, kar pomembno vpliva na kakovost njihovega življenja. Zagotavljajo 100 do 300 odmerkov in so žepnih velikosti, zaradi česar so izredno priljubljeni. Običajno mora bolnik koordinirati aktivacijo sistema z vdihom (4).

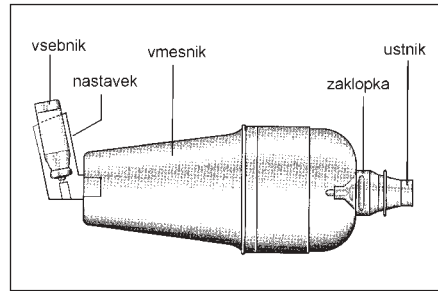
Vsebniki so kovinski (aluminij) ali stekleni, prevlečeni s plastičnimi materiali. Vsebino iztisnemo s pritiskom na ustrezen ventil. Tlak za razprševanje zagotavljajo potisni plini, kot so utekočinjeni (hidrofluoroalkani, klorofluoroogljikovodiki, propan, butan, izobutan) ali stisnjeni plini (CO_2 , N_2 , N_2O). Za prve je značilno, da je plinasta faza v ravnotežju s tekočo; pri praznjenju je tlak vedno enak, ker se izgubljeni plin nadomesti iz tekoče faze. Najučinkovitejši so klorofluoroalkani (CFC), ki so negorljivi, netoksični, brez okusa, vonja, barve, stabilni, žal pa predstavljajo nevarno pretjo ozonu, zato se po Montrealski konvenciji njihova uporaba v svetu zmanjšuje (22). Nadomestiti jih skušajo z drugimi plini, npr. z nehalogeniranimi alkani, ki pa so vnetljivi, toksični in eksplozivni. Kot nadomestek so se najbolj izkazali hidrofluoroalkani. Pri stisnjenih plinih, ki se tudi lahko uporabljajo kot pogonski plini, s praznjenjem pada tlak v notranjosti vsebnika. Po določenem številu odmerkov tlak ne zadostuje več za tvorbo ustreznega aerosola; delci so večji, odmerek pa manjši.

Vsebnik je med uporabo nameščen v pršilnem nastavku iz polietilena ali polipropilena. Oblikovan je za vdihovanje skozi usta (slika 5). Vključuje prostor za vsebnik ter odprtino za izločanje aerosola, ki ga pacient vdihne skozi ustnik. Njegova vloga je, da preprečuje stransko premikanje vsebnika in stranske pritiske na cevko odmernega ventila. Omogoči, da aerosol potuje do ustnika z minimalnim uporom.

Ob aktivaciji sistema ima aerosol zaradi moči potisnega plina na izhodu veliko hitrost, ki lahko povzroči odlaganje kapljic ali delcev



Slika 5. Inhalator pod tlakom z odmernim ventilom (prirejeno po (1)).



Slika 6. Inhalator pod tlakom z odmernim ventilom in vmesnikom.

- no opravljanje vsakodnevnih dejavnosti – če se pojavi astmatični napad, ga hitro ublažijo,
- enostavna uporaba (s pritiskom na ventil),
 - inhalator je majhen, žepnih velikosti,
 - odmerek lahko prilagodimo potrebam posameznika,
 - zaščitena vsebina pred svetlobo, kisikom, vlago, mikroorganizmi, tudi pri občasni uporabi,
 - zagotavljanje sterilnosti tudi v času uporabe, ker je izključena sekundarna kontaminacija,
 - racionalno zdravljenje s stališča časa in cene.

Čprav inhalatorje pod tlakom z odmernim ventilom še vedno najpogosteje predpisujejo, imajo vrsto pomanjkljivosti, zaradi katerih je njihova prihodnost omejena:

- kapljice, ki zapuščajo odprtino nastavka za inhaliranje, so pogosto prevelike in imajo zelo visoko hitrost, zato se odlagajo v ustih in grlu,
- odlaganje razpršenega odmerka poteka večinoma s pomočjo vitalne kapacitete namesto normalnega ritmičnega dihanja; poleg tega naj bi imelo vsaj 50 % odraslih bolnikov težave pri uporabi navadnih inhalatorjev, zaradi česar razvijajo različne pripomočke in inhalatorje, ki se sprožijo z vdihom,
- polemike o varnosti potisnih plinov so še vedno aktualne, ker le-ti lahko povzročijo neenakomerno dihanje in paradoksalno bronhokonstrikcijo,
- dimenzije odmernega ventila in odprtine nastavka za inhaliranje omogočajo dostavo največ 1 mg učinkovin v enem odmerku,
- porabo klorofluorogljikovodikov moramo omejiti zaradi uničevanja ozonske plasti.

v ustni votlini in predvsem v žrelu. Zato se je pokazala potreba po nadzoruvanju hitrosti aerosola. V ta namen so razvili vmesnike, posebne elemente, ki jih namestimo med nastavke in ustnik (slika 6). Lahko so vrečaste, cevaste ali bučaste oblike. Aerosol se ob sprožitvi najprej razprši v komoro vmesnika. Hitrost delcev (kapljic) se med potovanjem skozi vmesnik zmanjša, večji delci pa se odložijo v komori. Poleg tega ima potisni plin več časa za izhlapevanje, na račun tega pa se delci zmanjšajo. Z vmesnikom torej ne nadzorujemo le hitrosti aerosola, temveč tudi velikost delcev. Na ta način aerosol ustrežneje nadaljuje pot v dihalne poti. Za bolnika je to ugodno, ker dihalne poti doseže več učinkovine in se je manj odloži v zgornjih dihalnih poteh. Posebno zaželena je uporaba vmesnikov pri dajanju kortikosteroidov, saj se lahko ob njihovem prekomernem odlaganju v ustih razvijejo glivična obolenja.

Prednosti odmernih farmacevtskih oblik za inhaliranje pod tlakom pred konvencionalnimi oblikami zdravil so:

- natančno odmerjanje,
- hiter terapevtski učinek in razpoložljivost teh oblik omogočata astmatikom normal-

Navedena dejstva so razlog, da bo razvoj inhalatorjev verjetno potekal v smeri ozonu prijaznih potisnih plinov oziroma oblikovanja alternativnih inhalatorjev brez potisnega plina, kot so opisani v nadaljevanju (22, 23).

Inhalatorji za suhe praške

Inhalatorji za suhe praške (angl. *dry powder inhalers, DPIs*) ne vsebujejo potisnega plina in so enostavni za uporabo. Bolnik jih aktivira z vdihom, tako da ni potrebna koordinacija sprožitve inhalatorja in vdiha, poleg tega so relativno poceni (23). Priljubljenost praškov za inhaliranje je v posameznih državah zelo različna. V nordijskih državah jih uporabljajo veliko, v ZDA pa ne. Trenutno razviti inhalatorji za suhe praške še niso prava zamenjava za inhalatorje pod tlakom. Lastnost, da se aktivirajo z vdihom, je tudi ena od slabosti, saj zahtevajo pretok vdihanega zraka s hitrostjo vsaj 30l/min oziroma po nekaterih podatkih 60l/min, tako močnega vdiha zraka pa astmatiki, predvsem otroci, ne dosežejo vedno (24). Tak pretok je potreben zato, da med razprševanjem zagotovi potrebno energijo za razpad aglomeriranih mikroniziranih delcev. Odmerki, ki so potrebni v inhalatorjih suhih praškov, so večji kot v primeru inhalatorjev pod tlakom. Pri inhalatorjih za suhe praške pogosto poteka razvoj farmacevtske oblike vzporedno z razvojem vsebnika za določeno učinkovino (4, 25, 26, 27).

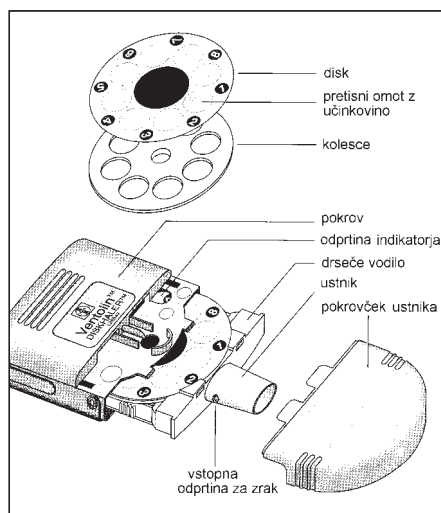
Enoodmerni inhalatorji za suhe praške

Zanje je značilno, da sta učinkovina in nosilec za izboljšanje pretočnih lastnosti (običajno laktoza) napolnjena v trdi želatinski kapsuli. Kapsulo pred uporabo vstavimo v inhalator, nato pa se naprave razlikujejo glede na to, kako ob aktivaciji inhalatorja sprostimo učinkovino iz kapsule. Pri inhalatorju Spinhaler®, ki je v uporabi že od leta 1971, majhni igli preluknjata kapsulo, vdihan zrak pa odmerek dispergira iz vrteče se kapsule. Leta 1977 je na tržišče prispel inhalator Rothaler®, ki z vrtenjem notranjih in zunanjih delov zdrobi kapsulo, odmerek pa potuje z vdihanim zrakom prek sita (24). Pri omenjenih napravah se pojavljajo vprašanja o možnosti inhaliranja želatine in njenih nedavno odkritih škodljivih učinkih, vendar klinične

značilnosti tega pojava doslej niso dokazane. Težaven je tudi dokaj neroden način polnjenja inhalatorja, kar je posebej neugodno med astmatičnim napadom (24, 26).

Večodmerni inhalatorji za suhe praške

Turbuhaler® je prvi večodmerni inhalator, ki se je na tržišču pojavil konec 80-ih let. Učinkovina je shranjena v posebnem rezervoarju, iz katerega jo dispergiramo z vrtenjem baze inhalatorja. Opremljen je tudi z indikatorjem števila odmerkov. Za Turbuhaler je značilno, da ne vsebuje nosilca učinkovine (24). Diskhaler® v obliki ploščate škatlice vsebuje krožni disk, v katerem je določeno število (4 ali 8) ločenih odmerkov (slika 7). Pri aktivaciji inhalatorja prebodemo aluminijasti pretisni omot in odmerek je razpoložljiv za inhaliranje. Ker so posamezni odmerki do uporabe shranjeni v pretisnem omotu, je učinkovina zaščitena pred vlago. Tudi Diskhaler® vsebuje indikator preostalih odmerkov. Pri jemanju treba paziti, da je sistem v vodoravnem položaju in da ne zatiskamo odprtine za vstop zraka (24).

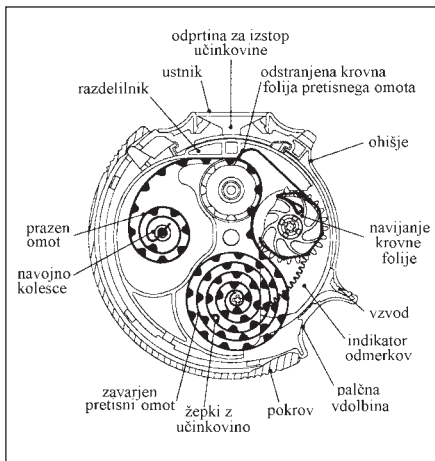


Slika 7. Diskhaler® inhalator za suh prašek.

Servent Diskus Inhaler® (slika 8) prav tako vsebuje odmerke v pretisnem omotu, vendar njihovo število zadošča vsaj za mesec dni zdravljenja (27). Ime je dobil po svoji značilni obliki. Njegovo rokovanje s samo tremi

potezami je zelo enostavno. Inhalator držimo v vodoravnem položaju in s polkrožnim zasukom v desno odstranimo pokrovček z ustnika. Napnemo vzvod, pri tem pa se odlušči pokrivna folija z enega od odmerkov na pretisnem omotu. Prašek z nosilcem in učinkovino je na razpolago za vdihovanje; po inhalaciji ustnik ponovno pokrijemo (24, 27).

Novejša inhalacijska tehnologija, imenovana Taifun[®], je zanimiva zaradi svojih aerodinamičnih lastnosti. Podobno kot Turbohaler[®] vsebuje rezervoar učinkovine in odmerno napravo. Sušilno sredstvo v rezervoarju skrbi za nadzor vlage, s čimer je zagotovljena stabilnost praška, natančna naprava za odmerjanje pa omogoča enakomerne odmerke neodvisno od hitrosti vdihanega zraka. Inhalator aktiviramo z zasukom pokrovčka ustnika; pri tem se iz rezervoarja v posebno komoro odmeri določena količina praška. Med vdihom potuje zrak po enosmerni poti skozi zaklopko, ki povzroči nastanek močnega spiralnega toka. Ta odnese prašek, zaradi učinka ciklona pa se na poti v pljuča delci učinkovine ločijo od nosilca (28). Raziskave so pokazale, da je relativna moč odmerka albuterola, merjena kot sprememba FEV₁ (forsiran ekspiratorni volumen v eni sekundi) v odstotkih, pri vdihovanju učinkovine s Taifunom[®] skoraj dvakrat večja kot s Turbohalerjem[®] oz. trikrat večja kot pri uporabi inhalatorja pod tlakom z odmernim ventilom (29).

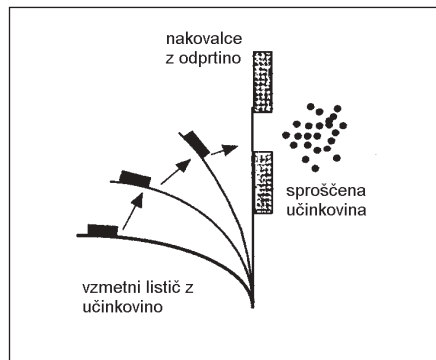


Slika 8. Shema notranjosti Servent Diskus Inhalerja[®] (prirejeno po 27).

Pri razvoju inhalatorjev za suhe praške moramo upoštevati naslednje lastnosti:

- preprosta uporaba (aktivacija z eno samo enostavno operacijo),
- dobro razprševanje ob minimalnem naporu astmatika,
- točnost in ponovljivost odmerjanja, če se le da, brez uporabe nosilcev,
- minimalne izgube zaradi odlaganja delcev v ustih in grlu, v sami napravi ter z izdihanim zrakom,
- fizikalno-kemijska stabilnost praškov,
- zaščita pred slučajnim prevelikim odmerjanjem,
- večodmerni sistem z volumetričnim odmerjanjem in z mehansko podporo ima prednost pred vstavljanjem kapsul v inhalator,
- kompaktna in ekonomična izdelava,
- prilagojenost za slepe in slabovidne bolnike,
- prozornost rezervoarja z učinkovino, da lahko spremljamo število preostalih odmerkov (4, 25).

Od pojava prvega sistema za inhaliranje praškov na tržišču je minilo že pol stoletja (4). Zgodnje naprave se aktivirajo mehansko in z bolnikovim vdihom, novejši sistemi pa so zasnovani izključno na mehanski aktivaciji. Primer tovrstnega inovativnega pristopa je Delsyjev inhalator. Odmerek praškaste učinkovine je s pomočjo šibkih elektrostatskih sil pritrjen na vzmetni listič. S tem, ko vzmetni listič dokaj močno udari ob nakovalce, se učinkovina skoraj popolnoma sprosti skozi odprtine nakovalca (slika 9). Mehanska sila



Slika 9. Sprostitev učinkovine z udarcem vzmetnega lističa (prirejeno po 30).

Tabela 2. Nekateri najnovejši sistemi za inhaliranje praškov (prirejeno po 4).

Zaščiteno ime	Proizvajalec	Shranjevanje, odmerjanje	Vir energije
Pulvinal	Chiesi	Rezervoar	Mehanski, vdih bolnika
Easyhaler	Orion	Rezervoar	Mehanski, vdih bolnika
Clickhaler	ML Labs	Rezervoar	Mehanski, vdih bolnika
Discus	Glaxo	Večodmeren pretisni omot	Mehanski, vdih bolnika
Monohaler	Astra	Enoodmerne	Mehanski, vdih bolnika
AIR ^a	Alkermis	Enoodmerne	Mehanski, vdih bolnika
Spiros ^a	Dura	Večodmeren pretisni omot	Mehanski, brez vdih bolnika
TM PDS ^a	Inhale	Enoodmerne	Mehanski, brez vdih bolnika

Opomba: ^a – v kliničnem preizkušanju.

razbije skupke učinkovine. Nastane aerosol z zelo majhnimi delci, kar omogoča učinkovit prenos in pljuča. Naprava je žepne velikosti, z njo pa naj bi bilo mogoče doseči 95 % sproščanje učinkovine neodvisno od hitrosti vdihanega zraka, dostaviti 70 % delcev, manjših od 6,5 µm, in zagotoviti 30 odmerkov od 35 do 500 µg učinkovine (7, 30).

Večina novejših naprav je še vedno namenjena lokalni dostavi nizkomolekularnih učinkovin v prevodne dihalne poti (tabela 2). Poudariti moramo, da so v kliničnem preizkušanju inhalatorji za sistemsko dostavo makromolekul – beljakovin in peptidov kot npr. inzulin (3). V prihodnosti je pričakovati, da bo inhalacija suhih praškov postala splošno sprejet in učinkovit način dostave antibiotikov, analgetikov, protiteles, hormonov in proteinov (4).

SKLEP

V tekmi z inhalatorji za suhe praške naprave pod tlakom z odmernim ventilom počasi izgubljajo bitko, kljub nadomeščanju kloriranih potisnih plinov z okolju prijaznejšimi. Praški za inhaliranje so zelo obetavna farmacevtska oblika, vendar bo pri njihovem izpopolnjevanju potrebno še veliko sodelovanja različnih strok. V načrtovanju novih inhalatorskih sistemov igra pomembno vlogo združevanje farmacevtske oblike, naprave in manevra dihanja, s čemer naj bi izboljšali natančnost odmerjanja zdravilne učinkovine. Cilji so jasni: poleg učinkovitejšega zdravljenja pljučnih bolezni želimo stopiti tudi korak dlje v sistemski dostavi, ki velja za neinvazivno alternativo injekcijam pri vnosu peptidov ali drugih labilnih molekul. Hiter nastop učinkov kot prednost pri tovrstnem dajanju velja izkoristiti v primerih lajšanja bolečin. Izredno aktualno področje predstavlja priprava suhih nanodelcev, ki bi jih lahko zelo uspešno uporabljali v ta namen.

LITERATURA

- Gonda I. Therapeutic aerosols. In: Aulton ME, ed. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998. pp. 341–58.
- Dolovich MB. Measuring total and regional lung deposition using inhaled radiotracers. *J Aerosol Med* 2001; 14 Suppl 1: 35–44.
- Clark AR. Pulmonary delivery of proteins and peptides. *Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater* 2001; 28: 47–48.
- Swarbrick J, Boylan CJ. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, volume 20: Inhalation, Dry powder. New York: Marcel Dekker; 2001. pp. 93–115.
- Hickey AJ, Thompson DC. Physiology of the airways. In: Hickey AJ, ed. *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, volume 54. New York: Marcel Dekker; 1992. pp. 1–24.
- Thompson DC. Pharmacology of therapeutic aerosols. In: Hickey AJ, ed. *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, volume 54. New York: Marcel Dekker; 1992. pp. 29–56.
- Bauer KH, Frömming K-H, Führer C. Inhalationen, Aerosole. In: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. 6th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1999. pp. 256–65.

8. Malcolmson RJ, Embleton JK. Dry powder formulations for pulmonary delivery. *Pharm Sci Tech Today* 1998; 9: 394-8.
9. Swarbrick J, Boylan CJ. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, volume 15: Topical preparations – Gases – Aerosols. New York: Marcel Dekker; 1997. pp. 236-7.
10. Finlay WH, Gehmlich MG. Inertial sizing of aerosol inhaled from two dry powder inhalers with realistic breath patterns versus constant flow rates. *Int J Pharm* 2000; 210: 83-95.
11. Gonda I. Targeting by deposition. In: Hickey AJ, editor. *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, volume 54. New York: Marcel Dekker; 1992. pp. 61-76.
12. Bolton S. Pharmaceutical statistics – Practical and clinical applications. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, volume 80. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1997. pp. 14-26.
13. Leong KH. Theoretical principles and devices used to generate aerosols for research. In: Hickey AJ, ed. *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, volume 54. New York: Marcel Dekker; 1992. p. 129-52.
14. Carslaw SK, Peter T, Clegg S. Modeling the composition of liquid stratospheric aerosols – the effect of droplet size on composition. *Rev Geophysics* 1997; 35: 125-54.
15. Hancock BC, Zografi G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J Pharm Sci* 1997; 1: 1-12.
16. Hancock BC, Shamblyn SL, Zografi G. Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures. *Pharm Res* 1995; 6: 799-806.
17. Schulz H. Mechanisms and factors affecting intrapulmonary particle deposition: implications for efficient inhalation therapies. *Pharm Sci Tech Today* 1998; 8: 336-44.
18. Lotvall J. Inhalation therapy of the future – how will it change the way we treat asthma. *J Aerosol Med* 2001; 14 Suppl 1: 45-50.
19. *European Pharmacopoeia*. 4th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2001.
20. Everard ML. Guidelines for devices and choices. *J Aerosol Med* 2001; 14 Suppl 1: 59-64.
21. Roche N, Huchon GJ. Rationale for the choice of an aerosol delivery system. *J Aerosol Med* 2000; 13: 393-404.
22. Ganderton D. Pulmonary delivery – a testing decade. *Pharm Tech Eur* 1999; 10: 52.
23. Terzano C, Colombo P. State of the art and new perspectives on dry powder inhalers. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999; 3: 247-54.
24. Müller-Goymann CC. Aerosole – Pulverinhalatoren auf dem Pharmazeutischen Markt. In: Müller RH, Hildebrand GE, eds. *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1998. pp. 47-57.
25. Timsina M. Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. *Int J Pharm* 1994; 106: 1-13.
26. Atkins PJ, Barker NP, Mathisen D. The design and development of inhalation drug delivery systems. In: Hickey AJ, ed. *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, volume 54. New York: Marcel Dekker; 1992. pp. 155-81.
27. Brindley A, Sumbly BS, Smith IJ, Prime D, Haywood PA, Grant AC. Design, manufacture and dose consistency of the Servent Diskus Inhaler. *Pharm Tech Eur* 1995; 1: 14-22.
28. TAIFUN® metered dose powder inhaler. Focus Inhalation Oy, Turku, Finska.
29. Seppälä O-P, Aalto E, Annala I, Hakonen T, Lukkari-Lax E, Jouhikainen T, et al. The efficacy of a new albuterol metered dose powder inhaler in comparison with two other inhaler devices. *Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater* 2001; 28: 139-40.
30. Friend DR, Chrai SS. Accudep((34)): A novel technique in dosage form development. *Controlled Release Society Newsletter* 2001; 1: 8-13.

Prispelo 3. 12. 2001