

A gyógyszerporbelégzés fejlődése: a Diskus[®] helye a szárazporbelégzők között

Dr. Rónai Zoltán, Arany Kehely Egészségcentrum, Pécs

Az inhalációs gyógyszerbevitel modernkori történetében viszonylag későn jelentek meg a gyógyszerporok bejuttatására szolgáló eszközök. *Stuart* kvarcpor-ártalom kezelésére szánt, 1939-ben szabadalmaztatott alumíniumporbelégzője és *Fields* 1949-ben bejegyzett *Aerohalor*[®]-a után az 1971-ben megjelent *Spinhaler*[®] jelentett némi előrelépést. Amikor bebizonyosodott, hogy a hagyományos adagolás aeroszolok klórfluorokarbon (CFC) hajtógáza károsítja az ózonréteget, megindult az alternatív megoldások keresése, és ez jelentős lendületet adott a szárazporbelégzők fejlesztésének is.

Az új korszak a *Turbuhaler*[®] (AstraZeneca) megjelenésével indult 1988-ban. Miután kiderült, hogy ez kétszer akkora tüdődepozíciót képes létrehozni, mint az adagolás aeroszol, a többi gyógyszergyár is hozzáfogott saját szárazporbelégző kifejlesztéséhez. A *Diskus*[®] (GlaxoSmithKline) 1997-től van forgalomban.

A legújabb porbelégzők az egyszerű használat, a gyógyszerfogyás jelzése és a magas tüdődepozíció következtében az adagolás aeroszolok komoly piaci vetélytársai. Bár a gyártók a szárazporbelégzőket kezdetben a régi adagolás aeroszolok CFC-mentes alternatíváiként pozícionálták a piacon, a mai eszközökben rejlik lehetőségek ennél sokkal nagyobbak.

A porok szerkezete

A tüdődepozíció szempontjából a részecske mérete a döntő: minél kisebb a részecske, annál nagyobb eséllyel jut az alsó légutakba. Ebből logikusan következne, hogy a porbelégző gyógyszerzemcséit minél kisebb méretűvé kell tenni. A belégzés szempontjából ideális mérettartományban azonban a Van der Waals-féle erők és az elektrosztatikus hatások következtében a részecskék összetapadnak, illetve kitapadnak a készülék belső felszínére, ami a gyártás során számos problémát okozna és a pontos adagolás sem lenne megoldható.

A gyógyszerbelégzéshez viszont nagyon kicsi gyógyszer mennyiségeket kell nagyon pontosan kimérni (5 µg-tól akár 500 µg-ig), ezért speciális gyógyszer technológiai megoldásokra van szükség olyan szabadon ömleszthető porok előállításához, melyekkel megoldható a pontos adagkimérés.

A szárazporbelégzőkben jelenleg két porformulációt alkalmaznak: hordozókristályos rendszereket (ún. adhezív keveréket), illetve agglomerált rendszereket.

Hordozókristályos rendszerek

A szárazporbelégzők többségében hordozókristályos formuláció van. Ezzel széles dózistartományban valósítható meg a pontos adagolás. A hetvenes években *Hersey* volt az első, aki kis részecskéket nagyokkal összekeverve azt feltételezte, hogy rendezett, adhezív keverék jön létre. A teóriát később *Staniforth* továbbfejlesztette, és máig ez képezi a szárazporbelégzőkben használt formulációk elméleti alapját. A módszer lényege, hogy a nagyméretű (50–150 µm-es), többnyire α-laktóz-monohidrát kristályokat mikronizált gyógyszer részecskékkel keverik. Az eljárást a szárazporbelégzők mellett kisdózisú hatóanyagok tablettázásakor is alkalmazzák. A gyógyszer hozzátapad a hordozókristályhoz, ún. adhezív keveréket képez és jól ömleszthetővé válik. A hordozórészecskékhez való kötődés a 2 µm feletti mérettartományban még nem túl erős, ezért a dezintegráció során a hatóanyag le tud válni. Bár a hatóanyag részecskék eloszlása a hordozókristály felszínén nem egyenletes, az egyenlőtlen ségek a keveréken belül kiegyenlítődnek, ami pontos adagolást tesz lehetővé. Ugyanez érvényes nagyobb dózisok mellett is. A dózis reprodukálhatósága szempontjából fontos a hatóanyag és a hordozókristály fizikokémiai paramétereinek viszonylagos állandósága változó környezeti körülmények (hőmérséklet, relatív páratartalom) között is.

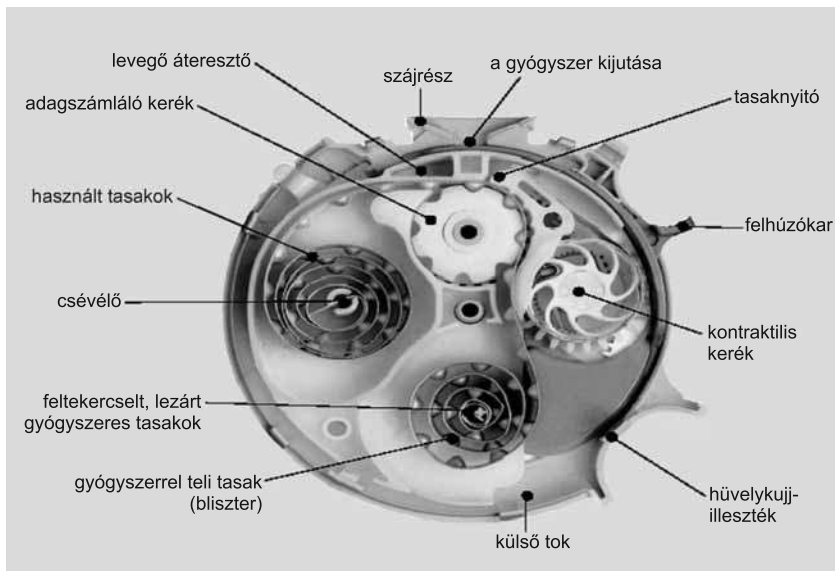
A gyógyszerészecskéknél az inhaláció során a légáramlás hatására kellő mértékben le kell válniuk a hordozókristályok felszínéről ahhoz, hogy belőlük alsólégúti depozícióra képes aeroszol keletkezzen. A hordozókristály felszínén maradt – és annak nagy méretéből adódóan a száj-garatúrnál deponálódó – hatóanyag lokális (pl. száj-garatúri candidiasist) és szisztémás mellékhatásokat okozhat. A gyógyszerbelégzést követő kötelező szájböklítéssel ezek a mellékhatások egyszerűen megelőzhetők.

Agglomerált rendszerek

Ez a technológia nem terjedt el olyan széles körben, mint a hordozókristályos rendszerek, azonban ugyanolyan sikeresen alkalmazható. Az eljárás során a mikronizált gyógyszerészecskéket vagy a gyógyszer és az excipiens keverékét – külön kötőanyag alkalmazása nélkül – sokkal nagyobb méretű gömbökbe agglomerálják, melyek nagy mennyiségben is szabadon ömleszthető – így pontosan adagolható – porként viselkednek. Néhány készítmény esetén diluensként mikronizált laktózt vagy glukózt adnak az aktív komponens mellé, de a formuláció – szemben az adhezív keverékkel – durvább hordozókristályokat nem tartalmaz.

Az agglomerátumokkal szemben elvárás, hogy egyrésztől legyenek kellően szilárdak a gyártás teljes folyamata és a dóziskimérés alatt (azaz ne essenek szét), másrésztől viszont a gyógyszerbelégzés alatt legyenek kellően lazák a hatékony deagglomeráció és az aeroszolba-vitel érdekében (azaz essenek szét). A feltételeknek leginkább megfelelő agglomerátumot az AstraZeneca kutatói fejlesztették ki, és PulmoSphere® néven szabadalmaztatták. Ez széles dózistartományban teszi lehetővé a pontos dozírozást: ilyen részecskével juttatható be pl. 100, 200 és 400 µg budezonid, illetve mikronizált laktóz excipiens hozzáadásával 4,5 µg formoterol. A szakirodalomban szférikus pellet, illetve mikroszféra névvel is utalnak az agglomerált rendszerek részecskéire.

Az agglomerátumok az inhaláció során közel teljes mértékben sokkal kisebb darabokra vagy akár primér részecskéikre is dezintegrálódnak, melyek már a légzőrendszer mélyebb szakaszaiba történő penetrációhoz szükséges mérettartományba esnek.



Tárolás, adagolás, dezintegráció

1. ábra:
A Diskus® szerkezete

A por tárolási módja alapján az eszközöket két csoportba soroljuk: az egy- és a többadagos szárazporbelégzők csoportjába. Az egyadagos eszközök közé tartozik a ma használtak közül a HandiHaler® és a Breezhaler®.

A többadagos porbelégzők csoportján belül megkülönböztetünk sorozat adagolás és rezervoár rendszerű eszközöket. A sorozat adagolás eszközökben a pontosan kimért adagokat külön rekeszekben tárolják. Szemléletes példa erre a Diskhaler® és a Diskus®. A Diskhaler®-ben a gyógyszeradagok (készítménytől függően 4 vagy 8) egy alumíniumkorong (Rotadisk®) fólia-rekeszeiben, ún. bliszterekben vannak, míg a Diskus®-ban egy csigavonalban feltekert, keskeny műanyagzalag 60 bliszterjében helyezkednek el (1. ábra). A gyógyszerbelégzés előtt a blisztert átlyukasztják (Rotadisk®), vagy lehúzzák a fedőfóliáját (Diskus®), így téve szabaddá a benne lévő egy adagnyi gyógyszert.

Rezervoár rendszerű eszköz a Turbuhaler® és az Easyhaler®, melyekben egy közös tartály osztatlanul tartalmazza a por teljes mennyiségét, és ebből az adagokat egy – az adott porbelégzőre jellemző – speciális alkatrész térfogatméréses módszerrel adagolja ki.

Az eszközben tárolt por még nem különálló, belégzésre alkalmas porszemekből áll, hanem ún. adhezív keverék vagy szférikus pelletek halma. Ezzel a keverékkel, illetve a pelletekkel valósítható meg a pontos adagkimérés, azonban a részecskeméretük túlságosan nagy ahhoz, hogy lejutassanak az alsó légutakba. Ezért a keveréket, illetve a pelleteket a dezintegráció

során olyan aeroszollá kell alakítani, amiben nagy arányban vannak jelen finom részecskék, azaz 5 µm-nél kisebb, belégzésre alkalmas, nem összetapadt gyógyszerészecskék.

A por dezintegrációja

Számos erő befolyásolja a belégzésre szánt por dezintegrációját: Van der Waals-féle erők, elektrosztatikus erők, kapilláris és frikciós erők. A száraz gyógyszerporon belül a Van der Waals-féle erők dominálnak. Speciális helyzetekben azonban, például amikor a környező levegő relatív

2. ábra:
A Diskus®

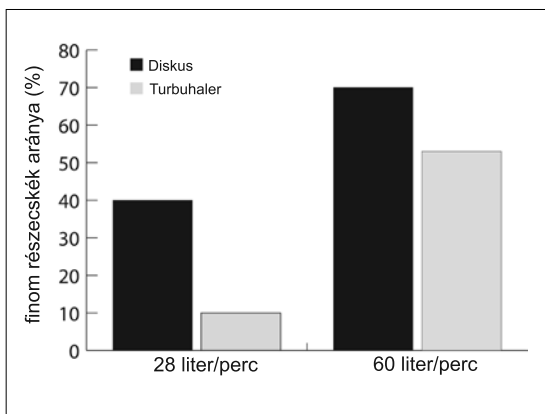


nedvességtartalma meghaladja a 65%-ot, a kapilláris erők lényegesen nagyobbak lehetnek a Van der Waals-féle erők-nél. Ilyenkor a kondenzálódó víz nagy felületi feszültségű hidakat hoz létre az egyes részecskék között. Elektrosztatikus hatások elsősorban a különálló kisebb részecskék-nél generálódnak. A frikciós erők

főként a nagy hordozóanyag részecskék és a kis gyógyszerészecskék között jelentősek.

A dezintegrációra számos módszer alkalmazható az egyszerű ráctól (Rotahaler®, Diskhaler®), az erős turbulencián át (Easyhaler®) a szembeütköztetett turbulens áramlási csatornáig (Turbuhaler®). A technológia meghatározza az eszköz belégzési ellenállását is. Azok a készülékek, melyek a port diszperzióval csupán belekeverik az áramló levegőbe, a légáramlást mint energiaforrást nem használják ki optimálisan. Ezekben ún. nem-specifikus dezintegrációs módszert alkalmaznak, és a készülékek többsége kis ellenállású. A készülék kis ellenállása miatt a beteg belégzési csúcsáramlása széles tartományban változhat, azonban a finom részecske

3. ábra:
A Diskus® (flutikazon propionát 250 µg) és a Turbuhaler® (budezonid 200 µg) finom részecske aránya különböző belégzési áramlási értékek esetén



frakció aránya többékevésbé állandó alacsony szinten marad a belégzési áramlás egy széles tartományán belül.

A specifikus dezintegrációs rendszerek a belégzési áramlást hatékonyabban használják ki energia-

forrásként a részecskék felaprításához és a finom részecskék áramlásba viteléhez. Ez a készülék nagyobb ellenállásában is megmutatkozik. Az ilyen eszközöknél a leadott finom részecske frakció nagy mértékben függ a beteg belégzési teljesítményétől: a finom részecskék aránya áramlásfüggő. Emellett a nagyobb ellenállás felülről behatárolja a létrehozható maximális belégzési áramlást, és az ily módon korlátozott részecskesebesség kisebb szájgaratúri depozíciót hoz létre, ezzel is csökkentve a szisztémás mellékhatások kockázatát.

Diskus®

A Diskus® a GlaxoSmithKline harmadik generációs szárazporbelégzője, kifejlesztése hatéves kutatás eredménye. A korábbi készüléken (Diskhaler®) számos és jelentős változtatást hajtottak végre, míg eljutottak ehhez a minden igényt kielégítő, sok szempontból egyedülálló készülékhez. Az eszköz a formáját tekintve is különleges, és egyáltalán nem hasonlít a megszokott gyógyszeradagolókhöz (2. ábra). Nemcsak a technológiai fejlesztéseknek járó Angol Királynői Nagydíjat (Queen's Award for Enterprise) nyerte el 1999-ben, hanem az angol Design Tanács is kiemelkedő elismerésben részesítette¹. A Diskus® a Millennium Terméke minősítést is megkapta, és bekerült a londoni Millennium Házba. A Diskus®-t kétezer termék közül a legjobb angol terméknek választották.

A Diskus®-nak számos előnyös tulajdonsága van: egyszerű a használata, külön fóliába zárt, pontosan kimért gyógyszeradagokat tartalmaz, egyhavi terápiához elegendő gyógyszer mennyiséget biztosít, az adagkijelzőről leolvasható a készülékben még rendelkezésre álló gyógyszeradagok száma. Megjelenésekor a korábbi készülékekhez képest jelentős előrelépést jelentett a belégzés sebességétől független hatékonysága és a por pára elleni védelme.

A Diskus® szerkezete és működése

A Diskus® esetén a hatóanyagot – laktóz hordozókristályos adhezív keverék formájában – egy spirálisan feltekert kétrétegű fóliaszalag 60 tasakja (ún. bliszter) tartalmazza. Az adagolás során a szájrész felé haladó szalagon a blisztereket fedő fóliaréteg egy-egy szakasza felnyílik, és mindig egy adagnyi gyógyszer válik

szabaddá. A szabaddá tett hatóanyag felett a gyors légáramlás nyíró erős fluidizáció révén aeroszolba viszi a gyógyszert.

A külső tok kinyitásával még nincs aktiválva a szerkezet, ehhez a felhúzókar felhúzása szükséges, amit kattató hang jelez. Az eszköz egyszerű bezárásával a készülék a következő belégzéshez már előkészített, de még nem aktivált állapotba kerül. A felhúzókart felhúzva a fogaskerekek rendszere tovább szállítja és felnyitja a következő hatóanyaggal teli blisztert. Az eszközön belül a nyomás mindig kiegyenlített. Amíg a továbbított, de még zárt bliszter nincs felbontva, addig a rugalmas kerék összenyomott állapotban van, így biztosítva a nyomás állandóságát a szerkezeten belül (1. ábra).

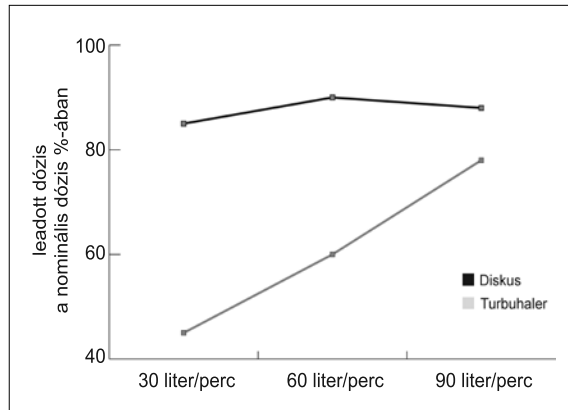
A belégzés során az eszközön átáramló levegő eljuttatja a hatóanyagot a szájrészhöz, ahol a több nyíláson keresztül beáramló levegő turbulenciát kelt, ami a hatóanyag további deaggregációját segíti elő. Ennek súlyosabb kórállapotokban, nagyobb légúti ellenállás esetén van jelentősége. A hatóanyag laktózzal kevert, a laktóz hordozókristályok a szájüregben deponálódnak, és az inhaláció ízének érzése növeli a beteg biztonságérzetét.

A Diskus® teljesítménye

Az eszköz ellenállása kicsi, és ennek köszönhetően már alacsony belégzési áramlás mellett is jelentős – flutikazon esetén mintegy 40% – a készüléket elhagyó finom részecskék aránya^{2,3} (3. ábra). A belégzési áramlás további növelésével a finom részecskék aránya a hatóanyagtól függően különböző mértékben emelkedik. Hörgőtágító esetén az emelkedés kisebb, inhalációs szteroid esetén nagyobb mértékű. A Diskus®-t elhagyó hatóanyag tüdődepozíciója viszonylag stabil, a belégzési áramlástól alig függ².

Kimutatták, hogy 30 liter/perc belégzési áramlás mellett a kimért hatóanyag több mint 80%-a eléri a szájrészt⁴ (4. ábra). A Diskus®-t elhagyó gyógyszer dózisa 30 liter/perc és 90 liter/perc áramlási tartományon belül alig változik.

Mivel a Diskus® ellenállása kicsi, az oropharynxban csekély belégzési erő kifejtés mellett is nagy áramlási sebesség alakul ki. A nagyobb belégzési áramlás mellett az impaktáció nagyobb lesz, bár ezt a nagyobb áramlás mellett megemelkedő finom részecske arány (3. ábra) rész-



4. ábra:
A Diskus® (salmeterol) és a Turbuhaler® (terbutalin) leadott dózisa a nominális dózis %-ában különböző belégzési áramlási értékek esetén

ben kompenzálja. A száj-garatúrbén lerakódó hatóanyag lokális és szisztémás mellékhatásokat válthat ki, ezért fontos, hogy a beteg minden gyógyszerbelégzés után öblítse ki a száját.

A Diskus® a mindennapi gyakorlatban

A balkezes és a jobbkezes betegek egyaránt könnyedén elsajátíthatják a Diskus® használatát. Az eszköz 60 adagot tartalmaz, ami a megfelelő hatáserősség kiválasztásával éppen egy hónapig elegendő. Az utolsó 5 adag a számlálón piros színnel jelenik meg, arra figyelmeztetve, hogy hamarosan kiürül a készülék és újat kell felírtni. A Diskus® a belégzési sebességtől és a légúti ellenállástól függetlenül mindig ugyanolyan hatékonyan juttatja be a gyógyszert a tüdőbe. A bliszterekben egymástól elkülönített hatóanyagoknak a levegő nedvességtartalmával szembeni védelme biztosított. A hatóanyag laktózzal kevert, ami segíti a beteget a dózis bevitelének ellenőrzésében. A Diskus® nem tartalmaz különálló részeket, nem veszhet el semmi a mindennapos használatnak is ellenálló külső műanyag tokról, melynek formája esztétikai szempontból is kivívta a betegek elismerését. □

Irodalom

1. <http://index.hu/tudomany/diskus/>, 2001. augusztus 16.
2. Clark AR, Bailey R. Inspiratory flow profiles in disease and their effects on the delivery characteristics of dry powder inhalers. *Resp Drug Delivery* 1996; 5: 221-230.
3. Fuller R. The Diskus: a new multi-dose powder device – efficacy and comparison with Turbuhaler. *J Aerosol Med* 1995; 8 (Suppl. 2): S11–S17.
4. Bisgaard H, Ifversen M, et al. Inspiratory flow rate through the Diskus/ Accuhaler inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma. *J Aerosol Med* 1995; 8: 100.

A közlemény megjelenését a GlaxoSmithKline Kft. támogatta.