

Ar sausųjų miltelių inhaliatoriai, turintys itin smulkias aerozolio daleles, gali pagerinti vaisto depoziciją plaučiuose?

CAN DRY POWDER AEROSOLS, WHICH CONTAIN EXTRA-FINE DRUG PARTICLES, IMPROVE DRUG DEPOSITION IN THE LUNGS?

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Siekiant kuo geresnės astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) kontrolės, vis labiau didėja susidomėjimas itin smulkių dalelių aerozoliais, kurie nukreipti į smulkiuosius kvėpavimo takus. Įvertinus anksčiau paskelbtus vaistų depozicijos plaučiuose tyrimų duomenis, buvo pradėta aiškintis, ar dalelės, kurių skersmuo mažesnis nei 1 μm, gali pagerinti vaisto depoziciją periferiniuose kvėpavimo takuose. A. H. Boer apžvalgoje, įvertinus daugelį tyrimų bei palyginus Symbicort® TurbuHaler®, Seretide Diskus® ir Foster® NEXThaler® sausųjų miltelių inhaliatorius, įrodyta, kad 1–3 μm dalelės yra daug veiksmingesnės depozicijai plaučiuose.

Reikšminiai žodžiai: smulkieji kvėpavimo takai, smulkiųjų dalelių aerozoliai, depozicija plaučiuose, sausųjų miltelių inhaliatoriai.

Summary. There is increasing interest in the use of extra-fine particles aerosols to target the small airways in the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Using previously presented deposition data, it was unclear, whether particles less than 1 μm, can increase drug deposition in smaller airways. A. H. Boer manuscript summarizes and compares Symbicort® TurbuHaler®, Seretide Diskus®, and Foster® NEXThaler® dry powder inhalers, and proved that particles in 1–3 μm diameter have significant deposition in lungs.

Keywords: small airways, small particles aerosols, deposition in the lungs, dry powder inhalers.

ĮVADAS

Astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai obstrukcinės kvėpavimo takų ligos, kurioms būdingas lėtinis kvėpavimo takų uždegimas. Dėl naujų vaistų bei jų derinių sukūrimo, įkvėpimui skirtų prietaisų naujovių, šių ligų kontrolė pastaraisiais metais žymiai pagerėjo. Įkvepiamieji gliukokortikoidai (IGK) yra kertinis astmos gydymo pagrindas. Tuo tarpu LOPL medikamentinio gydymo pagrindas – įkvepiamieji ilgo veikimo β₂ agonistai (IVBA), o IGK pridedami prie IVBA derinyje, esant dažniems ligos paūmėjimams. Dėl to kuriama vis daugiau IGK/IVBA vaistų derinio inhaliatorių. Kadangi sukuriama vis naujesni inhaliatoriai, dažniau diskutuojama bei atliekama mokslinių tyrimų apie smulkiųjų kvėpavimo takų svarbą sergant astma ir LOPL.

SMULKIŲJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ SVARBA GYDANT OBSTRUKCINES PLAUČIŲ LIGAS

Smulkieji kvėpavimo takai – tai kvėpavimo takai, kurių diametras yra mažesnis nei 2 mm. Manoma, kad siekiant paveikti smulkiuosius kvėpavimo takus ir pasiekti geresnį vaistų pasiskirstymą visame bronchų medyje, gali prireikti smulkesnių dalelių aerozolių. Ši

prielaida paskelbta dar 1990 m., kurioje chlorofluorokarbono (CFC) nešiklius turintys suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriai (angl. *pressurized metered dose inhalers*, pMDI), kurių sudėtyje yra beklametazono dipropionatas (BDP), buvo pakeisti hidrofluoroalkano (HFA) nešiklius turinčiais pMDI, didėjant susirūpinimu aplinkos tarša (plonėjant ozono sluoksniui). Buvo įrodyta, kad HFA pMDI reikia tik pusės BDP dozės, lyginant su CFC pMDI, siekiant veiksmingesnio vidutinio sunkumo astmos gydymo. Šis rezultatas buvo priskirtas žymiai smulkesnėms HFA pMDI aerozolio dalelėms, kurių atitinkamas vidutinis aerodinaminis skersmuo (angl. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) yra 1,1 μm, lyginant su CFC pMDI dalelėmis, kurių MMAD – 3,5–4 μm.

Vienintelis IGK/IVBA derinys, išskiriantis smulkiąsias įkvepiamojo vaisto daleles pMDI inhaliatoriuje, o dabar ir sausųjų miltelių inhaliatoriaus (angl. *dry powder inhaler*, DPI) pagrindu, yra beklametazono dipropionato/ formoterolio (BDP/F) derinys, daugumai žinomas kaip *Foster*®. Pastebėjus didelę itin smulkių HFA pMDI įkvepiamųjų dalelių naudą, buvo tikėtasi, kad tokį pat gerą rezultatą galima pasiekti ir su sausųjų miltelių mažų dalelių inhaliatoriumi, koks yra naujasis

Farmakoterapija

Foster[®] NEXThaler[®] DPI, lyginant su kitų vaistų DPI tais pačiais deriniais. Buvo apžvelgti keli lyginamieji tyrimai su naujaisiais prietaisais bei padaryta išvada, kad gydant smulkiuosius kvėpavimo takus su mažesnėmis įkvėpiamosiomis vaisto dalelėmis, pasiekiamas geresnis rezultatas. Taip pat klinikiniais tyrimais įrodyta, kad IGK kasdienės dozės sumažinimas turėjo įtaką geresnei astmos kontrolei bei gyvenimo kokybei.

KAS YRA ITIN SMULKIOS VAISTO DALELĖS?

Pirmasis įkvėpimui skirtas vaistas, formuojantis itin smulkias vaisto daleles, buvo beklametazonas pMDI inhaliatoriuje. Vaisto dalelių dydis – 1,1 μm, o įkvėpimo frakcija (t. y. kiek vaisto dalelių gali pasiekti alveoles) – apie 60 proc. *Foster*[®] NEXThaler[®] DPI itin smulkių dalelių MMAD yra apibrėžiamas kaip 1,4–1,5 μm. Itin smulkių įkvėpiamųjų dalelių apibrėžimas mokslinėje literatūroje išplėstas iki <2 μm diametro. Tačiau yra ir prietaisų, kurie išskiria taip vadinamuosius itin smulkius aerozolius bei reikšmingas įkvėpiamųjų dalelių frakcijas, kurių dalelių diametras > 2 μm. Todėl, remiantis naujaisiu apibrėžimu (diametras <2 μm), visi šiuo metu prieinami MDI ir DPI įkvėpiamieji vaistai susideda iš itin smulkių ir ne visiškai smulkių dalelių. Skirtumas yra santykinis kiekvienos šių dalelių (itin smulkių ir didesnių dalelių) frakcijos kiekis aerozoliuose. Taigi, polidispersinių aerozolių terminas „itin smulkus“ apibrėžiamas ne tik pagal dydį, bet ir pagal kiekybinę masę šiuose aerozoliuose.

Siekiant apibrėžti smulkiųjų dalelių struktūrą, jos suskirstomos į mažesnes nei mikrometras, o didesnės nei mikrometro dalelės išskiriamos į dvi frakcijas: 1–3 μm bei 3–5 μm. Šis skirstymas suteikia daugiau informacijos apie smulkių dalelių struktūrą. 1 μm dydis pasirinktas, nes dalelių, kurių diametras <1 μm, depozicijos koncentracija yra žymiai mažesnė kvėpavimo takuose ir alveolėse atskirai, lyginant su didesnėmis nei mikrometras dydžio dalelėmis.

Depozicijai plaučiuose, lyginant skirtingus inhaliacinius prietaisus, svarbi ir kitų veiksnių įtaka. Vaisto dalelių pasiskirstymą ir depoziciją plaučiuose lemia ne tik dalelių dydis, bet ir jų greitis bei buvimo laikas plaučiuose. Skirtumas tarp BDP CFC ir BDP HFA sudėčių, anksčiau aprašytuose MDI tyrimuose, priklauso ne vien nuo dalelių dydžio, bet labiau nuo jų greičio, kuriuo aerozolis išskiriamas per kandiklį. Mažesnis HFA aerozolių srauto greitis sumažina smūgio jėgą, taip sumažindamas vaisto kaupimąsi burnaryklėje. BDP HFA inhaliatoriuje (kai MMAD yra apie 1,1 μm) depozicija burnoje buvo pastebėta žymiai mažesnė (30 proc.), lyginant su CFC prietaisu (94 proc., kai MMAD yra apie 3,5–4 μm). Taigi, galima daryti išvadą, kad žymiai didesnė dozės frakcija lieka prieinama bendrai depozicijai plaučiuose.

INHALIATORIŲ SKIRTUMAI IR TECHNINĖS SAVYBĖS

Inhaliatoriai, siekiant ištirti smulkių dalelių aerozolių naudą ir palyginti juos įvairiuose klinikiniuose tyrimuose, paprastai skiriasi ne tik išskiriamų dalelių dydžiu arba greičiu, bet ir jų tipu (DPI ar MDI), juose esančių vaistų koncentracija bei inhaliacinėmis technikomis. Daugelis klinikinių tyrimų vykdomi neatsižvelgiant į inhaliacinę techniką bei pauzių trukmę, kurių metu sulaikomas kvėpavimas. Skirtingas inhaliatoriaus pasipriešinimas oro srovei gali lemti didelius įkvėpimo vaisto skirtumus netgi esant tokiai pačiai įkvėpimo jėgai. Šis veiksnys gali būti lemiamas vaisto pasiskirstymui ir depozicijai plaučiuose, o akivaizdūs skirtumai – klinikiniam veiksmingumui, šiems aerozoliams esant visiškai tokiems patiems *in vitro*. Keli veiksniai gali būti susiję ir su pačiu pacientu. Pavyzdžiui, netaisyklingas inhaliatoriaus naudojimas, motyvacijos stygius, vaisto tinkamumas arba ligos sunkumas (nepakankamas įkvėpimas, esant prastai plaučių funkcijai). Apibendrinus visus šiuos veiksnius, yra labai sudėtinga apibrėžti, kuris yra svarbiausias siekiant gero klinikinio poveikio. Taigi, klinikiniai tyrimai pakankamai prastai rodo inhaliatoriaus savybes, kai kalbama apie aerozolio daleles ir patekimą į plaučius. Todėl reikalingas kitoks požiūris, siekiant ištirti, ar mažesnės nei mikrometro dalelės gali prisidėti prie geresnio klinikinio poveikio. Inhaliatoriaus savybės ir su pacientu susiję veiksniai, tokie kaip inhaliavimo technika, depozicija plaučiuose, aerozolio dalelių dydis ir jų pasiskirstymas skirtingose kvėpavimo takų dalyse turi būti apsvarstyti atskirai, kaip vienas kitam įtakos nedarantys veiksniai.

Vertinant inhaliatorių geriausio klinikinio poveikio aspektu, turi būti pradedama nuo aerozolio savybių, kurios turi įtakos srovės greičiui. Klinikiniais tyrimais siekiama išsiaiškinti, ar dalelės, mažesnės nei mikrometras, gali pagerinti vaisto depoziciją plaučiuose. Taip pat svarbu išsiaiškinti, kokio diapazono aerodinaminio diametro dalelės turi didžiausią depoziciją plaučiuose. Paskutinis tikslas – įvertinti išskiriamas smulkiąsias daleles jau esamuose IGK/IVBA derinių DPI inhaliatoriuose, lyginant juos su prieš tai išvardytais tikslais. Trys DPI IGK/IVBA derinių inhaliatoriai buvo testuojami trijuose slėgio taškuose, siekiant išmatuoti jų išskiriamas smulkiųjų dalelių dozes (angl. *fine particle doses*, FPD) ir jų struktūrinius savitumus srovės greičiui. Mažesnė nei 1 μm smulkiųjų dalelių frakcija (angl. *fine particle fraction*, FPF) buvo apskaičiuota siekiant išsamesnės informacijos apie mažesnių nei mikrometras dalelių buvimą ir kiekį aerozolyje. Išsami informacija apie išskiriamų FPF dalelių skirtumus (<5 μm) ir aerozolių struktūrą (FPF <1, 1–3 ir 3–5 μm), taip pat kaip ir srovės greitis, kuriuo aerozolis yra pernešamas į kvėpavimo takus, yra reikalingi tam, kad būtų galima nuspręsti, ar klinikinio poveikio skir-

tumai yra kurio nors veiksnio (arba jų derinio) rezultatas, ar gal yra kitų, mums dar nežinomų parametru, mechanizmų, kurie gali turėti tam įtakos.

Atlikta įvairių DPI tyrimų *in vitro*. DPI tyrimai gali turėti labai skirtingus aerolių savybių skirtumus, tačiau daugelio tyrimų rezultatai negali būti lyginami tarpusavyje dėl skirtingų testavimo sąlygų, duomenų apdorojimo bei jų pateikimo. A. H. Boer klinikinėje apžvalgoje buvo lyginamas geriausiai į kvėpavimo takus patenkančių dalelių dydžio pasiskirstymas ir jų galima depozicija plaučiuose. Buvo ištirti trys IGK/IVBA vaisių deriniai DPI tiksliai tokiomis pačiomis sąlygomis (srauto greitis, esant 2, 4 ir 6 kPa), o duomenų pateikimui naudoti tokie patys parametrai, t. y. apskaičiuotų išskiriamų aerolių dalelių masės frakcijos dydžiai, esantys ribose <1, 1–3 ir 3–5 μm . Šiam tyrimui nebuvo vartojamas MMAD terminas, nes MMAD nesuteikia informacijos apie aerolio dydžio pasiskirstymą arba frakcijos dozės dydį (arba masę). MMAD buvo išskaičiuota tik FPF <5 μm pasiekus 4 kPa (1 lentelė).

O. S. Usmani su bendraautoriais išmatavo radioaktyviai pažymėtų monodispersinių salbutamolio dalelių depoziciją plaučiuose (1,5, 3,0 ir 6,0 μm) pacientams, sergantiems gerai kontroliuojama astma, esant skirtingiems įkvėpiamos srovės greičiams. Jie taip pat išmatavo iškvėptų dalelių masės dalį (1 pav.). Kadangi šie mokslininkai tyrė tik tris atskirus dalelių dydžius, gauta informacija yra pakankamai ribota, kai kalbama apie daleles, mažesnes nei mikrometras.

VAISTO DALELĖS DYDŽIO SVARBA

Vaisto depozicinė dozė plaučiuose priklauso nuo įkvėpiamos dozės į plaučius, kurios dalis yra prarandama jai nusėdus burnaryklėje bei iškvėpimo metu. Dalelių depozicijos tikimybė burnaryklėje gali būti apskaičiuojama poveikio parametru (angl. *impaction parameter*, IP), kuris susideda iš dalelės tankio (angl. *density*, ρ), diametro skersmens (angl. *diameter*, D) ir jos greičio (angl. *velocity*, U) matmenų. Praktikoje srovės greitis (angl. *flow rate*, Φ) gali būti naudojamas apskaičiavimams vietoje greičio matmens, kai tiems patiems eksperimentams naudojamas tas pats inhaliatorius ir išlaikomas linijinis proporcingumas tarp U ir Φ .

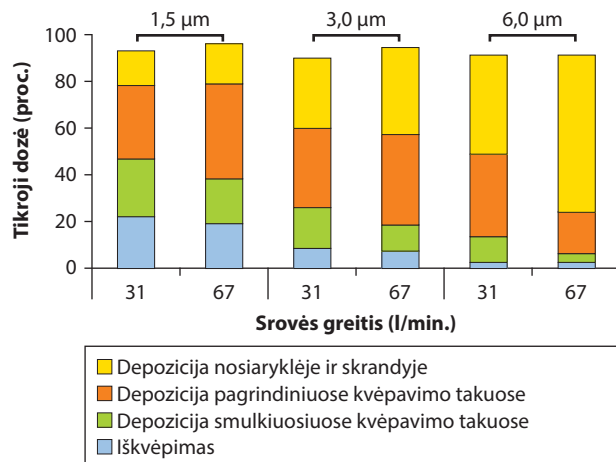
O. S. Usmani su bendraautoriais tyrimuose naudojo monodispersines daleles ($\rho = 1$), kai jų aerodinaminiai diametrai buvo 1,5, 3,0 ir 6,0 μm . Kadangi buvo pateikti vidutiniai šių dalelių įkvėpimo srautai, vidutinės jų aerolių IP reikšmės galėjo būti apskaičiuotos. Ryšys tarp apskaičiuotų IP parametru ir eksperimento metu gautos depozicijos burnaryklėje reikšmių (2 pav.) leidžia realiai įvertinti depoziciją burnaryklėje esant mažesnio skersmens dalelėms (1 pav.). Naudojant šį ryšį, depozicija burnaryklėje buvo įvertinta esant dalelių diametrai: 0,6, 0,8, 1,0 ir 1,25 μm , kai srovės greitis 31 l/min ir 67 l/min.

Mažos dalelės ($D < 1-2 \mu\text{m}$) pirmiausia nusėda sedi-

1 lentelė. Smulkiųjų dalelių, išskirtų dydžių frakcijomis, pasiskirstymas procentais plaučiuose, kai slėgis 4 kPa

IGK			
Frakcija	SY-TU Budezonidas	SE-DI Flutikazonas	FO-NE BDP
<1 μm	6,5	1,6	18,9
1–3 μm	29,1	13,9	22,2
3–5 μm	12,7	8,2	4,3
1–5 μm	41,8	22,1	26,5
<5 μm	48,3	23,7	45,4
MMAD (μm)	2,07	2,54	1,21
IVBA			
Frakcija	SY-TU Formoterolis	SE-DI Salmeterolis	FO-NE Formoterolis
<1 μm	6,7	1,5	15,6
1–3 μm	25,6	12,8	29,0
3–5 μm	12,2	7,3	5,7
1–5 μm	37,8	20,1	34,7
<5 μm	44,5	21,6	50,3
MMAD (μm)	1,96	2,36	1,57

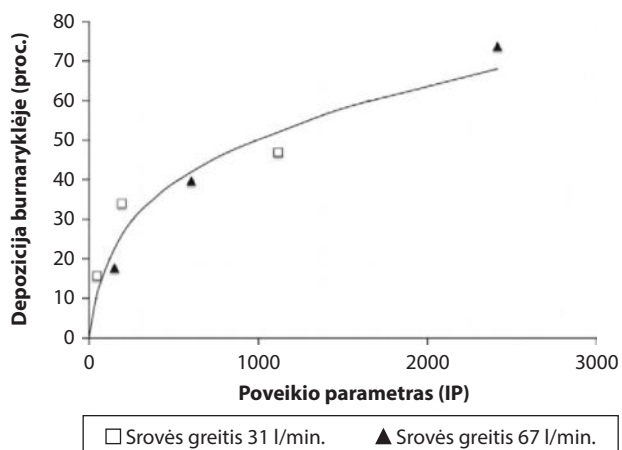
Santrumpos: BDP -beklametazono dipropianatas; FO - NE - Foster® NEXThaler®; IGK - inhaliuojamieji gliukokortikoidai; IVBA -ilgo veikimo β_2 agonistai; SE - DI - Seretide® diskas; SY - TU - Symbicort® TurbuHaler®.



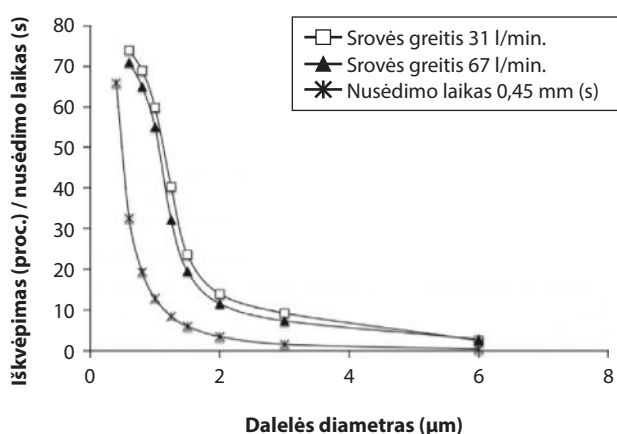
1 pav. Dalelės dydžio veiksmingumo ir įkvėpimo srovės greičio įtaka vaisto depozicijai plaučiuose, tiriant monodispersines daleles

mentacijos būdu plaučių periferijoje. Sedimentacijos tikimybė priklauso nuo galinio dalelės nusėdimo greičio (UTS), dalelės atstumo (H) iki kvėpavimo takų sienelės bei laiko, kuris skirtas nusėdimui (t). Siekiant pagerinti mažų dalelių nusėdimą kvėpavimo takuose, turi būti didinamas jų išbuvoimo laikas periferiniuose kvėpavimo takuose (pvz., prailginus kvėpavimo sulaikymo pauzę po gilaus įkvėpimo). Jei atstumas (H) yra didesnis nei laiko, skirtas dalelės nusėdimui, ir galinio nusėdimo greičio ($H > U_{TS} \times t$), dalelė gali būti ir vėl iškvėpta. Kadangi tikimybė, kad mažiausios aerolio dalelės vėl bus iškvėptos, yra atvirkščiai proporcingos depozicijai

Farmakoterapija



2 pav. Depozicija burnaryklėje procentais, apskaičiuota poveikio parametru ($IP = \rho \times D^2 \times \Phi$)



3 pav. Iškvėpimas (proc.) ir laikas (sek.), per kurį sumažėja atstumas iki 0,45 mm (lygus bronchiolės diametru), atsižvelgiant į įkvėpiamo vaisto dalelių skersmenį

dėl sedimentacijos, iškvėpiama frakcija rodo tą pačią dalelės diametro priklausomybę kaip ir laikas, per kurį ji pasieks kvėpavimo takus. 3 µm diametro dalelėms reikia tik 1,6 sek. išgyvenamumo trukmės, kad pasiektų kvėpuojamąsias bronchioles (0,45 mm), tačiau šis laikas prailgėja iki 12,8 sek. ir 511 sek. dalelėms, kurios yra 1,0 ir 0,1 µm, atitinkamai. 3 pav. pateikiamas laikas, per kurį 0,4–0,6 µm dalelės nukeliauja atstumą, lygų kvėpuojamųjų bronchiolių diametru. Šis santykis rodo staigų mažesnių nei mikrometras dalelių padidėjimą per šį laiką. Tokioms mažoms dalelėms laikas, skirtas praeiti per kvėpuojamųjų bronchiolių skersmenį, tampa reikšmingai ilgesnis nei vidutinė kvėpavimo sulaikymo pauzė. 3 pav. taip pat rodo 1,5, 3,0 ir 6,0 µm dalelių iškvėpimo frakcijas ir santykį tarp iškvėpimo frakcijos bei dalelių diametro, kuris kryptingai panašus į šių dalelių diametro nusėdimo greitį.

SKIRTINGI INHALIATORIAI – SKIRTINGAS VAISTO PASISKIRSTYMAS PLAUČIUOSE

A. H. Boer tyrimų apžvalgoje aptariami DPI susideda iš tų pačių komponentų: IGK ir IVBA, tačiau

yra skirtingo dizaino ir skirtingų fizikinių savybių. TurbuHaler® ir NEXThaler® yra daugiadoziaziai inhaliatoriai, turintys dozės skaičiuoklę. Seretide Diskus® yra dozuotų miltelių inhaliatorius, kuriame ant folijos juostelės esančių pūslyčių yra fiksuotos vaistų dozės. NEXThaler® sudėtyje yra magnio stearato, kuris veikia kaip užpildas ir reguliuoja lipnumą. Ši medžiaga leidžia vaisto dalelėms lengviau atsiskirti nuo nešančiųjų kristalų įkvėpimo metu, o dalis šios medžiagos, kuri tirpsta vandenyje, yra įkvėpiama. Tik TurbuHaler® ir NEXThaler® inhaliatoriai turi specifinį miltelių dispersijos principą generuoti aerozolį esant įkvėpimo srovei.

DPI prietaisų pasipriešinimas oro srautui ir srovės greitis, atitinkantis slėgio kritimą iki 4 kPa, pavaizduotas 2 lentelėje. Duomenys rodo, kad TurbuHaler® ir NEXThaler® yra nuo vidutinio iki aukšto įkvėpiamo oro pasipriešinimo (esant 4 kPa, srauto greitis – 59 l/min.), tuo tarpu kai Seretide Diskus® (75,2 l/min.) yra vidutinio pasipriešinimo. Vis dėlto šie pasipriešinimo skirtumai tarp visų prietaisų yra santykinai maži ir beveik neturi jokios įtakos vienodo dydžio dalelių nusėdimui (depozicijai).

Dozės, patenkančios į plaučius, proporcija yra labai svarbi, tačiau $FPF < 5 \mu m$ patenkančioje dozėje laikoma tiesioginiu inhaliatoriaus matavimo vienetu depozicijai plaučiuose. 4 pav. pateikiama procentinė IGK ir IVBA vaisto frakcijos išraiška (remiantis vaisto charakteristikų santrauka) atitinkamai su didžiausių ir mažiausių reikšmių pasiskirstymo reikšmėmis. Diskus®, TurbuHaler® ir NEXThaler® rodo beveik nepriklausomą nuo slėgio kitimą smulkiosioms dalelėms. Priešingai, didėjant TurbuHaler® įkvėpimo pastangoms, didėja smulkiųjų dalelių frakcija. Padidėjimas yra ryškiausias tarp 2 ir 4 kPa, todėl yra pageidautinas siekiant kompensuoti vaisto nusėdimą burnaryklėje bei nusėdimą pagrindiniuose kvėpavimo takuose esant didesniai srautui.

Skirtumai tarp inhaliatorių egzistuoja ne tik dėl bendros $FPF < 5 \mu m$, tačiau ir dėl pačios šių dalelių frakcijos struktūros. Didžiąją NEXThaler® dalį sudaro dalelės $< 1 \mu m$ (5 pav.), trečdalį sudaro $FPF < 5 \mu m$, prisidedančios prie šio prietaiso išskiriamos aerozolio mažo MMAD. Kituose inhaliatorių aerozoliuose dalelių, mažesnių nei mikrometras, frakcija yra daug mažesnė, o aerozoliuose, pvz., Diskus® ši dalis beveik nereikšminga. $FPF < 5 \mu m$ skirtumai tarp inhaliatorių ypač atsispindi frakcijos 1–3 µm skirtumuose. Šios frakcijos daliai, tiesiogiai susijusiai su depozicija plaučiuose, TurbuHaler® ir NEXThaler® rezultatai yra geriausi. Mažiausiai ryškūs skirtumai stambiausios, t. y. 3–5 µm dalelių frakcijos. Tai yra svarbiau IVBA nei IGK vaisto komponentui, nes žinoma, kad tokio diametro dalelės turi geresnį bronchus plečiamąjį poveikį esant nedideliame įkvėpimo srautui.

FPF skirtumai daro didesnę įtaką vaisto pasiskirsty-

2 lentelė. Pasipriešinimas oro srautui ir srovės greitis (esant 5 kPa slėgiui)

DPI	Pasipriešinimas oro srovei (0,5 kPa min. L ⁻¹)			Srovės greitis, esant 4 kPa (min. L ⁻¹)		
	Vidurkis	Mažiausia reikšmė	Didžiausia reikšmė	Vidurkis	Mažiausia reikšmė	Didžiausia reikšmė
SY-TU	0,0340	0,0338	0,0343	58,8	58,3	59,2
SE-DI	0,0266	0,0240	0,0295	75,2	83,8	67,8
FO-NE	0,0339	0,0334	0,0345	59,0	59,9	58,0

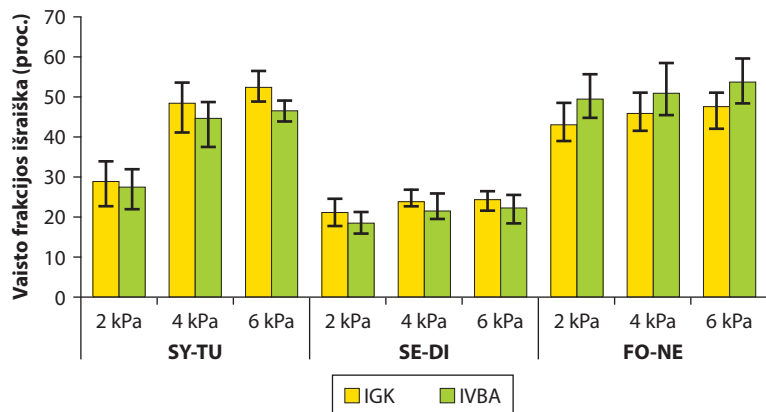
Santrumpos: DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius; FO-NE – *Foster*[®] NEXThaler[®]; SE-DI – *Seretide*[®] diskas; SY-TU – *Symbicort*[®] TurbuHaler[®].

mui kvėpavimo takuose, įskaitant ir burnaryklę. NEXThaler[®] didžiąją dalį sudaro vaisto dalelės, mažesnės nei mikrometras. Aerosolio dalelės <1 μm veiksmingai praeina per burnaryklę ir nukeliauja į bronchų medį. Tačiau šios dalelės turi labai mažą depozicijos tikimybę, nes yra vėl iškvėpiamos dėl eksponentiškai mažėjančio nusėdimo greičio mažėjant aerodinaminiam dalelės skersmeniui. 1–3 μm dalelės turi didesnę ryšį bendrai depozicijai plaučiuose ir šie akivaizdūs šio skersmens dalelių dydžiai tarp skirtingų inhaliatorių, kurių pasipriešinimą oro srovei galima palyginti, galėtų būti geras rodiklis, renkantis inhaliatorių.

IŠVADOS

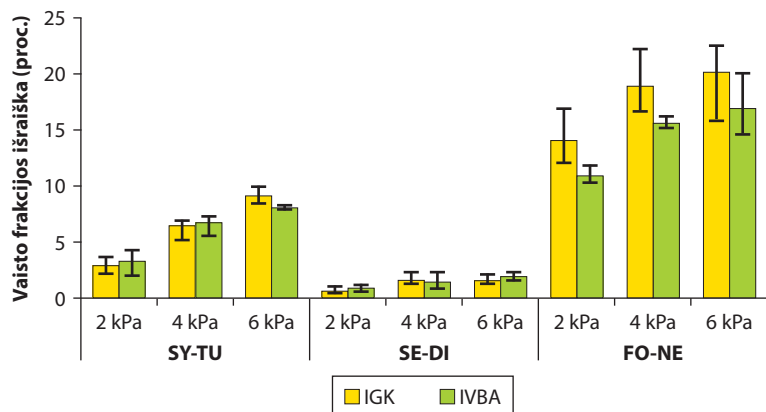
Staugus iškvėpimo frakcijos didėjimas, mažėjant dalelių diametru iki mažesnio diametro nei 1 μm, rodo, kad tokio diametro dalelės nėra tinkamos inhaliacijai. Didelės masės dalelių, t. y. mažesnių nei mikrometras, frakcijos prisideda prie mažesnio aerosolio MMAD, tačiau tokios dalelės taip pat yra iškvėpiamos pakartotinai. Tokią išvadą galima daryti iš *in vivo* monodispersinių dalelių depozicijos klininių tyrimų. Vertinant atliktus tyrimus, apibrėžimas „mažesnis nei mikrometras“ yra kiek tikslesnis ir aiškesnis nei terminas „itin smulkus“. Depozicija plaučiuose išreikšta procentais, vertinant įvairius depozicijos plaučiuose modelius, įrodė, kad dalelės, kurių dydis yra 1–3 μm, yra labiausiai tinkamos bendrajai depozicijai plaučiuose, kai jos yra įkvėpiamos vidutiniu srovės greičiu (vidutiniškai – 30–60 l/min.) ir turi pakankamai laiko nusėsti periferiniuose kvėpavimo takuose.

Tarp išskiriamų smulkiųjų dalelių frakcijų (FPF <1 μm) ir kiek reikšmingesnių 1–3 μm skersmens dalelių yra didelis skirtumas. Apžvelgus daugelį veiksmių, TurbuHaler[®] ir NEXThaler[®] yra daug pranašesni, lyginant su Diskus[®]. Priešingai, didžioji 3–5 μm frakcijos dalis yra panašios reikšmės. Atsižvelgiant



4 pav. Patenkančių smulkiųjų dalelių vaisto frakcijos išraiška (proc.) (FPF <5 μm) trijuose skirtinguose DPI, esant skirtingiems slėgiams. Pasiskirstymo stulpeliai rodo mažiausią ir didžiausią reikšmes

Santrumpos: FO-NE – *Foster*[®] NEXThaler[®]; FPF – smulkiųjų dalelių frakcija; IGC – inhaliuojamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; SE-DI – *Seretide*[®] diskas; SY-TU – *Symbicort*[®] TurbuHaler[®].



5 pav. Dalelių, mažesnių nei mikrometras, frakcijos dalis skirtinguose inhaliatoriuose (proc.) (FPF <1 μm)

Santrumpos: FO-NE – *Foster*[®] NEXThaler[®]; FPF – smulkiųjų dalelių frakcija; IGC – inhaliuojami gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; SE-DI – *Seretide*[®] diskas; SY-TU – *Symbicort*[®] TurbuHaler[®].

į šiuos smulkiųjų dalelių skirtumus, būtų galima tikėtis reikšmingo skirtumo depozicijai plaučiuose ir vaisto pasiskirstymo kvėpavimo takuose, kai inhaliatoriai naudojami taisyklingai.

Parengta pagal straipsnį: Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Henderik W. Can 'extrafine' dry powder aerosols improve lung deposition? Eur J Pharm Biopharm. 2015;96:143-51.