



ПРЕИМУЩЕСТВА И ОСОБЕННОСТИ НЕБУЛАЙЗЕРОВ

■ **Н.В. Меньшутина**,
профессор РХТУ им. Д.И. Менделеева

НЕБУЛАЙЗЕРЫ

Первое определение небулайзера (от латинского «nebula» — туман) было дано в 1872 г. как прибора для преобразования жидкости в аэрозоль в медицинских целях, и с тех пор оно не потеряло актуальности. Небулайзеры — это приборы, применяемые для введения различных лекарственных препаратов в форме аэрозоля в дыхательные пути. Благодаря небулайзерам появилась возможность использовать в ингаляционной терапии те лекарственные препараты, аэрозоль которых нельзя получить каким-либо иным способом (антибиотики, препараты сурфактанта, мокротолитики и другие).

Небулайзеры позволяют получать аэрозоли с высокой концентрацией препарата, при этом доля частиц, диаметр которых составляет менее 5 мкм, составляет более 50%. Таким образом, применение небулайзеров обеспечивает поступление лекарственного препарата в альвеолы легких. К другим преимуществам небулайзеров относят простоту техники ингаляции, так как отсутствует необходимость координации вдоха и ингаляции, что позволяет использовать небулайзеры даже при тяжелых состояниях пациента (например, при неспособности пациента задерживать дыхание более 4 с), пожилым людям и детям, при двигательных расстройствах, при нарушениях сознания. Кроме того, небулайзеры позволяют в случае необходимости использовать кислород.

К числу недостатков применения небулайзеров для ингаляционной терапии относят:

- неэффективность образования аэрозоля из суспензий и вязких растворов;
- большой остаточный объем;
- повышение температуры лекарственного раствора во время небулайзации и вероятность разрушения структуры лекарственного препарата (для ультразвуковых небулайзеров).

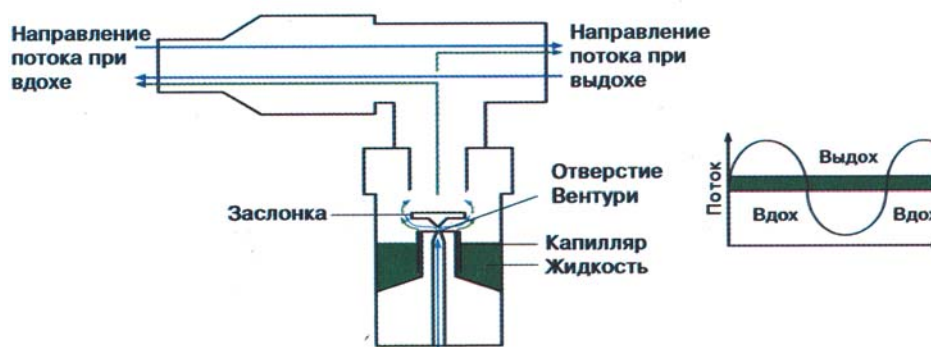


Рис. 1. Схема струйного конвекционного небулайзера с постоянным выходом аэрозоля и диаграмма формируемого потока

Эффективность получения аэрозоля при помощи небулайзера, свойства аэрозольного облака и диспозиция (место осаждения) препарата в дыхательных путях пациента зависят от типа небулайзера и его конструктивных особенностей, объема наполнения и остаточного объема, величины потока рабочего газа и ряда других параметров. В настоящее время существуют два основных вида небулайзеров: струйные (другое название — компрессорные) и ультразвуковые.

В струйных небулайзерах распыление лекарства происходит за счет сжатого воздуха или другого газа, нагнетаемого компрессором. Принцип работы основан на эффекте Бернулли и может быть представлен следующим образом. Воздух или кислород (рабочий газ) входит в камеру небулайзера через узкое отверстие Вентури (рис. 1). На выходе из этого отверстия давление падает, и скорость газа значительно возрастает, что приводит к засасыванию в эту область пониженного давления жидкости через узкие каналы из резервуара камеры. Жидкость при встрече с воздушным потоком разбивается на мелкие частицы размерами 15—500 мкм (первичный аэрозоль). В дальнейшем эти

частицы сталкиваются с заслонкой (пластинка, шарик и т.д.), в результате чего образуется вторичный аэрозоль — частицы размерами 0,5—10 мкм (около 0,5% от первичного аэрозоля), который далее поступает в легкие пациента, а большая доля частиц первичного аэрозоля (99,5%) осаждается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля.

Струйные небулайзеры в свою очередь делятся на конвекционные с постоянным выходом аэрозоля, небулайзеры, активируемые вдохом (небулайзеры Вентури), и небулайзеры, синхронизированные с дыханием (дозиметрические).

Струйные конвекционные небулайзеры с постоянным выходом аэрозоля являются наиболее распространенными. Они производят аэрозоль с постоянной скоростью. Аэрозоль поступает в дыхательные пути пациента во время вдоха, а во время выдоха происходит потеря большей части аэрозоля (55—70%) (рис. 1), что значительно повышает стоимость терапии и экспозицию лекарственного препарата у медицинского персонала. Такие небулайзеры требуют относительно высоких потоков рабочего газа (более 6 л/мин).

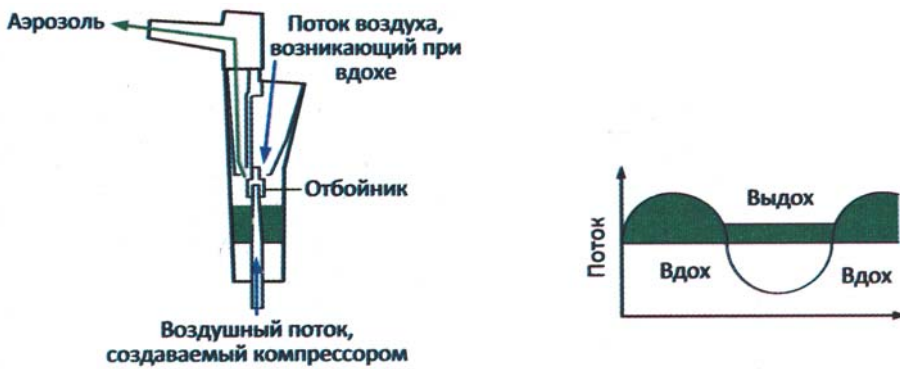


Рис. 2. Схема небулайзера, активируемого вдохом, и диаграмма формируемого потока

Струйные небулайзеры, активируемые вдохом (небулайзеры Вентури), также продуцируют аэрозоль постоянно на протяжении всего дыхательного цикла, однако высвобождение аэрозоля усиливается во время вдоха (рис. 2). Такой эффект достигается путем поступления дополнительного потока воздуха во время вдоха через специальный клапан внутрь небулайзера в область распыла, что приводит к увеличению общего потока воздуха и к росту эффективности образования аэрозоля. Во время выдоха клапан закрывается, а выдыхаемый поток направляется по отдельному пути, минуя область распыла. Таким образом, соотношение выхода аэрозоля во время вдоха и выдоха увеличивается (рис. 2), повышается количество выдыхаемого препарата, снижается потеря препарата (до 30%), а время небулизации сокращается. Небулайзеры Вентури требуют менее мощного компрессора (требуется поток 4—6 л/мин). Их недостатками являются зависимость от инспираторного потока пациента и медленная скорость продукции аэрозоля при использовании вязких растворов.

Небулайзеры, синхронизованные с дыханием (дозиметрические небулайзеры), производят аэрозоль только во время фазы вдоха. Генерация аэрозоля во время вдоха обеспечивается при помощи электронных датчиков потока либо давления (рис. 3). Основным достоинством дозиметрического небулайзера является значительное снижение потери препарата во время выдоха. Дозиметрические небулайзеры имеют неоспоримые достоинства при ингаляции дорогих препаратов. Недостатками таких систем являются более длительное время ингаляции и высокая стоимость.

Адаптивные устройства доставки также относятся к типу дозиметрических небулайзеров, хотя некоторые специалисты считают их новым классом ингаляционных устройств. Их принципиальным отличием является адаптация ритма образования и высвобождения аэрозоля с дыхательными особенностями больного. Такие небулайзеры автоматически анализируют инспираторное время и инспираторный поток больного

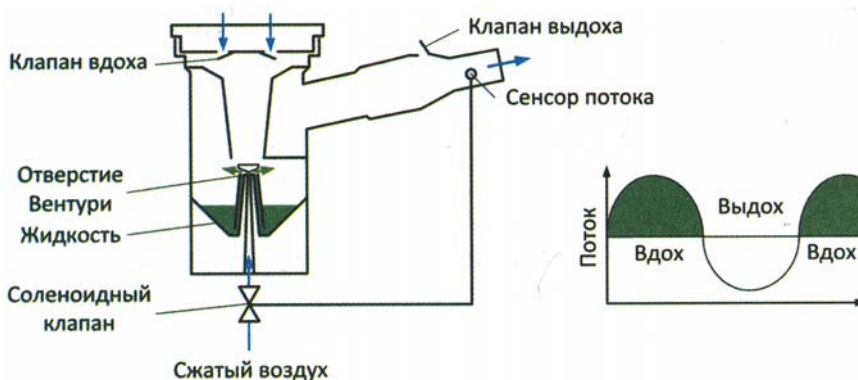


Рис. 3. Схема небулайзера, синхронизированного с дыханием, и диаграмма формируемого потока

(на протяжении 3 дыхательных циклов), и затем обеспечивают образование и высвобождение аэрозоля в течение первой половины последующего вдоха. Ингаляция продолжается до тех пор, пока не достигнется выход точно установленной дозы лекарственного вещества, после чего аппарат подает звуковой сигнал и прекращает ингаляцию. Достоинства устройства: быстрая ингаляция дозы препарата (4—5 мин) и очень высокая диспозиция аэрозоля в дыхательных путях — до 60%.

В ультразвуковых небулайзерах для получения аэрозоля используют энергию высокочастотной вибрации пьезокристалла (рис. 4). Вибрация от кристалла передается на поверхность раствора, где происходит формирование «стоячих» волн. При достаточной частоте ультразвукового сигнала на перекрестке этих волн происходит обрыв капель. Размер частиц обратно пропорционален частоте сигнала. Как и в компрессорном небулайзере, частицы аэрозоля сталкиваются с заслонкой, более крупные возвращаются обратно в раствор, а более мелкие — ингалируются. Продукция аэрозоля в ультразвуковом небулайзере практически бесшумная и более быстрая по сравнению со струйными. Однако их недостатками являются: неэффективность производства аэрозоля из суспензий и вязких растворов; как правило, больший остаточный объем; повышение температуры раствора во время небулизации с возможностью разрушения структуры лекарственного препарата.

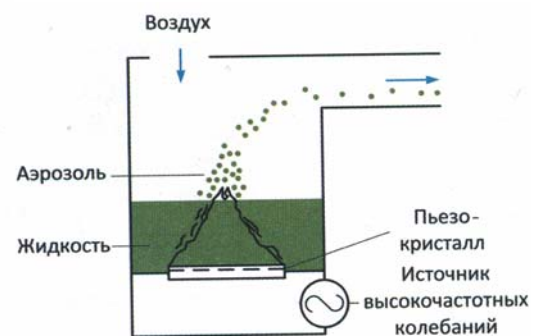


Рис. 4. Схема ультразвукового небулайзера

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ДОЗИРОВАННЫЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ

Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) являются наиболее известными и распространенными в мире системами индивидуальной доставки лекарственных аэрозолей. Первый ДАИ Medihaler™ был изготовлен в 1956 г. в стеклянном корпусе, а в 1963 г. появились первые ДАИ, выполненные в алюминиевом корпусе. Достоинствами ДАИ является их удобство, портативность, быстрота выполнения процедуры, низкая стоимость. Высвобождаемая из ДАИ доза препарата хорошо воспроизводима.

Существующие дозированные аэрозольные ингаляторы можно разделить на:

- классические ДАИ;
- ДАИ, содержащие в качестве пропеллента фреон;
- бесфреоновые ДАИ;
- ДАИ, активируемые вдохом;
- ДАИ, комбинированные со спейсером.

На рис. 5 представлена схема классического дозированного аэрозольного ингалятора. Он состоит из баллона, содержащего микронизированный препарат в виде суспензии или раствора и пропеллент, клапан, при нажатии на который происходит высвобождение аэрозоля, и мундштук. Для предотвращения расслаивания суспензии в состав аэрозоля вводят поверхностно-активные вещества. Для индивидуальных дозированных ингаляторов характерно, что лишь 30-40% частиц аэрозоля имеют размеры менее 5 мкм.



Рис. 5. Схема (1) и внешний вид (2) классического индивидуального дозированного аэрозольного ингалятора:
А — баллон; В — клапан; С — мундштук

При использовании в качестве пропеллента фреонов генерируется высокоскоростное аэрозольное облако (более 30 м/с) в течение короткого отрезка времени. Высокая скорость аэрозоля приводит к осаждению большей доли препарата на задней стенке глотки (около 80%), в то время как в легкие пациента проникает не более 10% от отмеренной дозы (еще около 10% дозы остается в ингаляторе). Другим недостатком, связанным с фреоном, является его низкая температура при испарении (до -30°C), что при его контакте с мягким небом может приводить к рефлекторному прерыванию вдоха — так называемый эффект холодного фреона. К недостаткам ДАИ относятся также постепенное снижение эффективности препарата по мере его хранения и непредска-

зуемые колебания содержимого дозы после использования заданного количества доз.

Для замены фреонов были предложены другие пропелленты — гидрофторалканы. В бесфреоновых ДАИ лекарственный препарат содержится не в виде суспензии, а в виде раствора (для его стабилизации используется этанол, олеиновая кислота или цитраты). Достоинством бесфреоновых ДАИ является создание низкоскоростного облака аэрозоля, что приводит к значительно меньшему осаждению препарата в ротоглотке и меньшему риску развития эффекта холодного фреона (температура облака около 3°C); они генерируют частицы меньшего размера и могут функционировать даже при низких температурах окружающей среды.

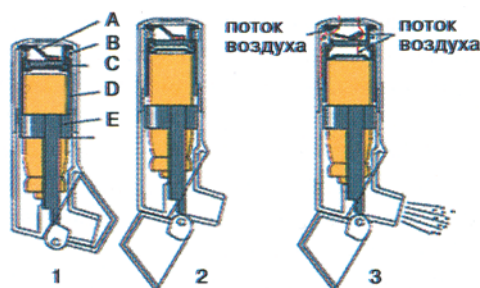


Рис. 6. Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом:
А — клапан; В — пружина; С — диафрагма;
D — пусковое устройство;
Е — держатель баллончика

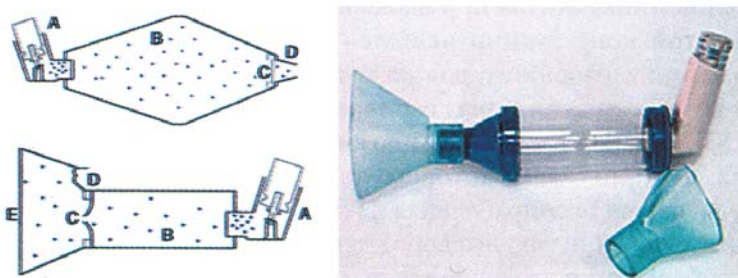


Рис. 7. Схемы и внешний вид спейсера:
А — дозированный аэрозольный ингалятор;
В — камера спейсера; С — однонаправленный клапан;
D — загубник; Е — маска

Дозированные аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом, были созданы для преодоления проблемы координации вдоха и активации ингалятора. Их главным отличием является пружинный механизм (рис. 2). В ответ на вдох пациента в течение 0,2 с происходит высвобождение дозы препарата. Проникновение препаратов в легкие в случае применения ДАИ, активизируемых вдохом, достигает значений в 2 раза больших по сравнению с обычными ДАИ.

Дозированные аэрозольные ингаляторы, комбинированные со спейсерами, позволяют устранить большую часть недостатков дозированных ингаляторов и увеличить степень проникновения аэрозоля в легкие. Спейсер представляет собой пустотелую систему, устанавливаемую между аэрозольным баллончиком и полостью рта, с одной стороны которой находится отверстие для присоединения ингалятора, а с другой — мундштук, через который пациент вдыхает препарат. Спейсеры позволяют разделить процессы выпуска аэрозоля из баллончика и непосредственно самой ингаляции. Это особенно важно при терапии взрослых пациентов (особенно пожилого возраста), которые не могут достичь правильной синхронизации дыхания и распыления аэрозоля из баллончика, а также у детей дошкольного возраста, которые не могут правильно выполнить маневр вдоха. Спейсеры снижают раздражение слизистой оболочки рта холодными газами из баллончика, а также уменьшают осаждение аэрозоля на слизистой ротоглотки, что особенно важно для пациентов, получающих большие дозы ингаляционных стероидов.

Спейсеры стали активно использоваться с 70-х годов XX в. В настоящее время спейсеры, форма которых соответствует аэродинамической форме струи аэрозоля, снабжены клапанами вдоха и выдоха, могут иметь дополнительные сигнальные устройства, контролирующие правильность проведения ингаляции. При помощи современных спейсеров можно провести ингаляцию пациентам со спонтанным дыханием. Основным недостатком спейсеров является их относительная громоздкость, что затрудняет их применение вне дома.

В книге приведены основные классификации и понятия технологии получения различных лекарственных препаратов. Рассмотрены основные технологии и оборудование для получения твердых, мягких, жидких и газообразных лекарственных форм, представлено как классическое, так и инновационное оборудование ведущих фармацевтических машиностроительных компаний, а также очерчены современные мировые тенденции в данной области. Рассмотрены основные вопросы подготовки воды и воздуха на фармацевтических предприятиях. Приведено современное аналитическое оборудование, используемое для контроля качества исходного сырья, промежуточных материалов и готового продукта. Рассмотрены основные аспекты GMP стандартов. Большое внимание уделено использованию в фармацевтике современных информационных технологий и методов компьютерного моделирования, а также показана перспективность использования нанотехнологий в фармацевтике, биотехнологии и медицине.



Издательский Дом предлагает
«Медицинский бизнес»



КНИГА

«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ОБОРУДОВАНИЕ»

Вы можете заказать эту книгу по безналичному расчету.
Получатель: ООО «Медицинский бизнес», ИНН 7722100656, КПП 772201001, Р/Сч. № 40702810500010000927.
Банк получателя: Банк «КредитМосква» (ОАО) г. Москва БИК 044583501, Кор./Сч. № 30101810700000000501
Контактные телефоны: (495) 672-60-10, 790136-99.
E-mail: medbus@mail.ru www.medbusiness.ru