



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΦΟΡΗΤΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

υπό
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΠΛΑΪΪΝΟΥ

Διπλωματική Εργασία

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για
την απόκτηση του Διπλώματος Μηχανολόγου Μηχανικού

Βόλος, 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΦΟΡΗΤΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

υπό
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΠΛΑΪΪΝΟΥ

Διπλωματική Εργασία

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για
την απόκτηση του Διπλώματος Μηχανολόγου Μηχανικού

Βόλος, 2020

© 2020 Κωνσταντίνος Εμμανουήλ Πλαϊνός

Η έγκριση της διπλωματικής εργασίας από το Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών της Πολυτεχνικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Πρώτος Εξεταστής (Επιβλέπων) Δρ. Βασίλειος Μποντόζογλου
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Δεύτερος Εξεταστής Δρ. Νικόλαος Ανδρίτσος
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τρίτος Εξεταστής Δρ. Νικόλαος Πελεκάσης
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου καθηγητή κ. Βασίλειο Μποντόζογλου, για τις συμβουλές, την πολύτιμη καθοδήγηση και την υπομονή του κατά την επίβλεψη αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Είμαι επίσης ευγνώμων στου καθηγητές κ. Νικόλαο Ανδρίτσο και κ. Νικόλαο Πελεκάση, οι οποίοι συμφώνησαν να συμμετάσχουν στην τριμελή εξεταστική επιτροπή αξιολόγησης της εργασίας.

Ευχαριστώ τους κοντινούς μου φίλους, χωρίς τους ευχάριστους περισπασμούς των οποίων αυτή η εργασία θα είχε τελειώσει πολύ νωρίτερα ενώ η ευγνωμοσύνη μου προεκτείνεται και στους γονείς μου που, παρόλο που δεν γνωρίζουν τίποτα για την φαρμακευτική απόθεση σωματιδίων, είναι, λόγω της συνεχούς υποστήριξής τους, στον ίδιο βαθμό υπεύθυνοι με εμένα για το τελικό αποτέλεσμα.

Την εργασία αφιερώνω στην αδερφή μου που, με λίγη τύχη, φέτος θα ξεκινήσει την δική της φοιτητική πορεία.

ΦΟΡΗΤΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΠΛΑΪΝΟΣ

Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Επιβλέπων Καθηγητής: Δρ. Βασίλειος Μποντόζογλου

Καθηγητής Φυσικών Διεργασιών

Περίληψη

Οι φορητές συσκευές χορήγησης φαρμακευτικών ουσιών μέσω της αναπνευστικής οδού είναι μία τεχνολογία που εξελίσσεται εδώ και περίπου έξι δεκαετίες. Οι πιο συνηθισμένες κατηγορίες των εν λόγω συσκευών είναι οι εισπνευστήρες ξηράς σκόνης (DPI) και οι εισπνευστήρες υπολογισμένης δόσης υπό πίεση (pMDI), οι οποίες αποτελούν το αντικείμενο της παρούσας εργασίας.

Στο πρώτο μέρος της εργασίας θα πραγματοποιηθεί μία σύντομη μελέτη την ανατομίας του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος καθώς και των χαρακτηριστικών ροής της διαδικασίας της αναπνοής.

Θα ακολουθήσει, για τις δύο συσκευές και τις περισσότερες υποκατηγορίες τους, περιγραφή των επιμέρους μηχανικών τεχνικών εξαρτημάτων και φαρμακευτικών συστατικών που τις απαρτίζουν. Θα αναλυθούν επίσης οι ρευστομηχανικές διαδικασίες και τα φαινόμενα μεταφοράς μάζας στο εσωτερικό των συσκευών και του ανθρώπινου οργανισμού κατά την διάρκεια της ενεργοποίησης των εισπνευστήρων και τα κριτήρια ώστε η χορήγηση της φαρμακευτικής ουσίας στην περιοχή των πνευμόνων να είναι αποτελεσματική.

Η εργασία θα κλείσει με μία σύγκριση των δύο συσκευών με γνώμονα παράγοντες όπως η αμεσότητα της επίδρασής τους, η συνολική φαρμακευτική απόθεση στο αναπνευστικό σύστημα, η αξιοπιστία τους σε μη ιδανικές συνθήκες και η άνεση στον χειρισμό τους.

Λέξεις Κλειδιά: DPI, pMDI, πνευμονική απόθεση, φαρμακευτική ουσία, έκδοχο, προωθητικό, αναπνευστικό δέντρο, αεροθάλαμος, βρογχοδιασταλτικές ουσίες, άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), πρόσκρουση, καθίζηση, διάχυση, τύρβη, δυνάμεις προσκόλλησης

PORTABLE INHALER DEVICES

KONSTANTINOS EMMANOUIL PLAINOS

Department of Mechanical Engineering, University of Thessaly

Supervisor: Dr. Vasileios Bontozoglou

Professor of Transport Processes

Abstract

Drug administration through the respiratory tract with the use of portable inhaler devices is a pharmaceutical application that has been developing for approximately six decades. The two most common devices for such applications are the dry powder inhaler (DPI) and the pressurized metered dose inhaler (pMDI), which constitute the subject of the current thesis.

During the first part of the thesis a brief anatomical study of the human respiratory system and the flow characteristics of the breathing process will take place.

The next chapters include a description of the mechanical parts and pharmaceutical ingredients which have to be combined for each device to be functional, covering most subcategories of the two inhalers. In addition, this part includes a study of the fluid mechanics and the mass transport phenomena inside the devices and the respiratory system during the actuation of the inhaling process as well as the requirements for an effective drug administration to the lungs.

The thesis will be concluded with a comparison between the DPI and the pMDI in respect to various criteria, such as their ability to grant patients immediate relief, the total deposition of pharmaceutical substances achieved in the respiratory tract, their effectiveness in non-ideal conditions and the convenience of their usage.

Key Words: DPI, pMDI, lung deposition, pharmaceutical substance, excipient, propellant, respiratory tree, spacer, bronchodilators, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), impaction, sedimentation, diffusion, turbulence, adhesive/cohesive forces

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 Κίνητρο και υπόβαθρο	1
1.2 Οργάνωση της διπλωματικής εργασίας	1
Κεφάλαιο 2. ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	3
2.1 Ανατομική Περιγραφή.....	3
2.2 Επιπλέον Κατηγοριοποίηση και Συμπεριφορά Ροής	6
2.3 Μηχανισμοί Εναπόθεσης.....	11
Κεφάλαιο 3. ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΗΡΕΣ ΞΗΡΑΣ ΣΚΟΝΗΣ (DPI)	16
3.1 Εισαγωγή και βασικές Έννοιες	16
3.2 Το χορηγούμενο μίγμα	20
3.2.1 Φαρμακευτικά σωματίδια.....	20
3.2.2 Τα σωματίδια-μεταφορείς ή έκδοχα.....	21
3.3 Η συσκευή	26
3.4 Η σκόνη και οι σωματιδιακές αλληλεπιδράσεις	30
3.4.1 Το μίγμα σκόνης.....	30
3.4.2 Διασωματιδιακές Δυνάμεις	32
3.4.3 Λεπτά Έκδοχα.....	36
3.5 Ρευστοποίηση Φαρμακευτικού Μίγματος	37
3.6 Ενεργητικοί DPI	45
3.7 Αποσυσσώματωση	48
3.8 Η φαρμακευτική ουσία στο αναπνευστικό σύστημα	56
3.8.1 Η εξέταση των περιπτώσεων	56
3.8.2 Αεροδυναμική στο Αναπνευστικό Σύστημα	57
Κεφάλαιο 4. ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΗΡΕΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ ΥΠΟ ΠΙΕΣΗ (pMDI).....	63
4.1 Περιγραφή της διάταξης.....	63
4.1.1 Κάνιστρο (Container).....	64
4.1.2 Μετρητική Βαλβίδα (Metering Valve)	64
4.1.3 Ενεργοποιητής (Actuator).....	65
4.1.4 Αεροθάλαμος (Spacer)	66
4.2 Το φαρμακευτικό διάλυμα	68
4.2.1 Προωθητικό Ρευστό	68

4.2.2 Φαρμακευτική ουσία	70
4.2.3 Επιφανειοδραστικά και συνδιαλύτες (έκδοχα)	71
4.3 Η φαρμακευτική Χορήγηση	74
4.3.1 Συστήματα Αιώρησης και Διάλυσης.....	75
4.3.2 Ενεργοποίηση συσκευής και ψεκασμός.....	77
4.3 In vivo μελέτη.....	89
4.4 Αεροθάλαμοι.....	92
4.5 Η αντιμετώπιση της συσκευής από τον ασθενή.....	95
Κεφάλαιο 5. ΣΥΓΚΡΙΣΗ.....	97
5.1 Πνευμονική Απόθεση	98
5.2 Φαρμακοκινητική.....	102
5.3 Αντιμετώπιση του Ασθενούς.....	105
Κεφάλαιο 6. Γενικά Συμπεράσματα και Προτάσεις	106
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	107

Κεφάλαιο 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε αυτό το κεφάλαιο θα παρουσιαστούν πληροφορίες σχετικά με το κίνητρο της συγγραφής της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας. Θα ακολουθήσει μια σύντομη περιγραφή του κάθε κεφαλαίου για την απόδοση των βασικών ιδεών που αυτά πραγματεύονται.

1.1 Κίνητρο και υπόβαθρο

Η αξιοποίηση των μηχανολογικών γνώσεων, που περιλαμβάνουν μηχανική ρευστών και φαινόμενα μεταφορά μάζας, στο τομέα της ιατρικής και της εμβιομηχανικής είναι ένας κλάδος με έντονη ερευνητική και εμπορική παρουσία που αναπτύσσεται συνεχώς.

Οι φορητοί εισπνευστήρες DPI και pMDI που θα αναλυθούν στο πλαίσιο της εργασίας είναι ευρέως χρησιμοποιούμενοι από εκατομμύρια χρήστες σε όλο τον κόσμο. Παρόλα αυτά οι βασικές αρχές με τις οποίες το φάρμακο χορηγείται στον ασθενή μέσω της χρήσης τους παραμένουν ένα πολυδιάστατο, δυσνόητο πρόβλημα που μέχρι και σήμερα δεν έχει κατανοηθεί πλήρως.

Η δυσκολίες μίας ξεκάθαρης μελέτης τους οφείλονται στα χαοτικά φαινόμενα τύρβης, στο μικρό μέγεθος και την ποικιλομορφία σε σχήμα και χημική σύσταση των εξεταζόμενων ουσιών και στην ιδιοτροπία του κάθε ασθενούς.

Στην εργασία θα παρουσιαστούν προσπάθειες κατανόησης των φαινομένων αυτών και ανάλυσης των αποτελεσμάτων τους με βάση δεκάδες προηγούμενες μελέτες.

1.2 Οργάνωση της διπλωματικής εργασίας

Ο κορμός της εργασίας αποτελείται από 5 κεφάλαια, από το Κεφάλαιο 2 μέχρι και το Κεφάλαιο 6.

Στο Κεφάλαιο 2 περιγράφεται εισαγωγικά το ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα ώστε να δοθεί το απαραίτητο βιολογικό υπόβαθρο για την μετέπειτα μελέτη των συσκευών. Θα εξεταστούν τα τμήματα του αναπνευστικού συστήματος, ιδιαίτερα το αναπνευστικό δέντρο, καθώς και η ροή του αέρα και η συμπεριφορά των σωματιδίων εντός των αναπνευστικών αγωγών. Τέλος, θα προσεγγιστεί η μορφή του με κάποια θεωρητικά μοντέλα διαθέσιμα στη βιβλιογραφία.

Η περιγραφή των DPI ξεκινάει στο Κεφάλαιο 3 όπου αναλύονται τα τεχνολογικά του εξαρτήματα, οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται εντός της συσκευής καθώς και η διαδικασία της φαρμακευτικής χορήγησης, με όλες τις φυσικοχημικές ιδιαιτερότητες που την διέπουν. Η συσκευή χωρίζεται σε κατηγορίες, για ορισμένες από τις οποίες παρουσιάζονται μελέτες απόδοσης. Χαρακτηριστικές συσκευές που είναι εμπορικά διαθέσιμες θα αναφερθούν επίσης.

Ακριβώς η ίδια ανάλυση ακολουθεί και για τις συσκευές pMDI στο Κεφάλαιο 4 με την προσθήκη ενός υποκεφαλαίου σχετικά με την σωστή αντιμετώπιση που οι συσκευές αυτές πρέπει να έχουν από τους χρήστες τους.

Στο κεφάλαιο 5 οι δύο τύποι εισπνευστήρων συγκρίνονται με κριτήρια όπως την ολική τους ικανότητα φαρμακευτικής απόδοσης, την μακροχρόνια επίδραση των φαρμακευτικών μιγμάτων τους στον οργανισμό αλλά και την ευκολία στην χρήση τους.

Τέλος, μια σύνοψη των συσκευών καθώς και τελικά συμπεράσματα και προτάσεις περιλαμβάνονται στο Κεφάλαιο 6.

Κεφάλαιο 2. ΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το αναπνευστικό σύστημα είναι ένα σύνολο οργάνων που λειτουργούν με κύριο σκοπό την επίτευξη της ανταλλαγής αερίων (είσοδος οξυγόνου και απομάκρυνση διοξειδίου του άνθρακα) από τον ανθρώπινο οργανισμό. Από ιατρική άποψη, είναι κατάλληλο για χορήγηση θεραπείας αναπνευστικών νοσημάτων όπως είναι το άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (chronic obstructive pulmonary disease-COPD). Η καταλληλότητα αυτή οφείλεται αφενός στην άμεση τοπική φαρμακευτική δράση και αφετέρου στις μειωμένες παρενέργειες σε σχέση με άλλες μεθόδους χορήγησης. Ιδιαίτερα για τις δύο ασθένειες που προαναφέρθηκαν τα αποτελέσματα είναι θετικά παρά το γεγονός ότι συνήθως λιγότερο από το 20-30 % της φαρμακευτικής ποσότητας καταλήγει στο εσωτερικό των πνευμόνων, με το υπόλοιπο να φιλτράρεται από τον στοματοφάρυγγα (Hickey,1992).

2.1 Ανατομική Περιγραφή

Η αναπνευστική οδός (ή αλλιώς αναπνευστικό δέντρο) είναι ένα σύστημα αεραγωγών που διακλαδίζεται σε γενιές ξεκινώντας από την τραχεία και καταλήγοντας στις κυψελίδες. Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν 24 γενιές (0 έως 23 με την τραχεία να αποτελεί τη μηδενική γενιά) με διαφορετική γεωμετρία και ροϊκές ιδιότητες η κάθε μία, καθώς, όσο το δέντρο διακλαδίζεται το πλήθος των αγωγών αυξάνεται και η διάμετρος του καθενός μειώνεται. Οι αγωγοί κάθε γενιάς χωρίζονται στα δύο ώστε να προκύψει η επόμενη γενιά. Για παράδειγμα, η τέταρτη γενιά θα αποτελείται από αγωγούς διπλάσιους σε αριθμό από την τρίτη και μισούς από την πέμπτη. Όλα αυτά βέβαια με την παραδοχή ενός μοντέλου συμμετρικού (οπότε και προσεγγιστικού) όπου επίσης τα δύο παρακλάδια έχουν την ίδια διάμετρο, γωνία διακλάδωσης και μήκος. Η πρώτη διακλάδωση είναι αυτή της τραχείας σε δύο κύριους βρόγχους (γενιά 1) οι οποίοι με τη σειρά τους διαιρούνται στους λοβώδεις βρόγχους (γενιές 2 και 3) οι οποίοι εισέρχονται στους πνεύμονες (3 στο δεξί και 2 στο αριστερό). Το δέντρο εντός των πνευμόνων ξεκινά με τους τμηματικούς βρόγχους της γενιάς 4 (Schlesinger, 1988).

Σύμφωνα με το συμμετρικό μοντέλο του Weibel (1963), από ανατομική άποψη, το ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα (το οποίο περιλαμβάνει το αναπνευστικό δέντρο) διαιρείται σε τέσσερις βασικές περιοχές:

- Η πρώτη αποτελεί τα ανώτερα τμήματα του αναπνευστικού συστήματος, τα οποία είναι η ρινική και στοματική κοιλότητα, ο φάρυγγας και ο λάρυγγας. Η περιοχή αυτή είναι υπεύθυνη μεταξύ άλλων και για την προετοιμασία του αέρα πριν εισέλθει στον οργανισμό. Κατά την είσοδό του ο ατμοσφαιρικός αέρας σε κανονικές συνθήκες έχει θερμοκρασία περίπου 22 °C και σχετική υγρασία 40 %-60 %. Στην μύτη και το στόμα θερμαίνεται στους 36-37 °C, ενώ η σχετική του υγρασία φτάνει το 99 %.
- Η δεύτερη περιοχή συνιστά το μεταφορικό τμήμα (conducting airways) αλλά και το πρώτο τμήμα του αναπνευστικού δέντρου. Αποτελείται από την τραχεία, τους βρόγχους, τα βρογχιόλια και τα τερματικά βρογχιόλια, τις πρώτες 16 γενιές του αναπνευστικού δέντρου. Πρόκειται για άκαμπτους αεραγωγούς, φτιαγμένους από σκληρό ιστό (Koning, 2001). Όπως το όνομα του υποδηλώνει, ρόλος του τμήματος αυτού είναι η μεταφορά αλλά και ο κλιματισμός του αέρα.
- Η τρίτη περιοχή περιλαμβάνει μονάχα τις γενιές 17 έως 19 και ονομάζεται μεταβατική. Εκεί βρίσκονται τα αναπνευστικά βρογχιόλια όπου εκτός από το να μεταφέρουν τον αέρα περιέχουν και ελάχιστες κυψελίδες, όπου περιορισμένη ανταλλαγή αερίων λαμβάνει χώρα.
- Η τέταρτη περιοχή είναι η αναπνευστική ζώνη. Αποτελεί τις γενιές 20 έως 23 του αναπνευστικού δέντρου και περιλαμβάνει τους κυψελιδικούς αγωγούς και τις κυψελίδες. Σε αυτή την αγγειακή περιοχή, όπου το αναπνευστικό και το κυκλοφορικό σύστημα έρχονται σε επαφή, τα ερυθρά αιμοσφαίρια αποβάλλουν το διοξείδιο του άνθρακα και εμπλουτίζονται με οξυγόνο που θα μοιραστεί στα κύτταρα ολόκληρου του οργανισμού.

Όσο οι γενιές αυξάνονται, οι αγωγοί έρχονται σε μικρότερη απόσταση μεταξύ τους και, παρόλο που ξεχωριστά η διάμετρός τους μικραίνει, η συνολική τους διατομή αυξάνεται. Εφόσον κατά την εισπνοή η συνολική παροχή του αέρα παραμένει σταθερή και η διατομή συνεχώς αυξάνεται, τότε η ταχύτητα του αέρα θα μειώνεται με κάθε γενιά, καθιστώντας την αναπνοή ένα περίπλοκο ροϊκό πρόβλημα. Η συνολική επιφάνεια ανταλλαγής αερίων μπορεί να φτάσει και τα 100 m² (Hickey, 2019).

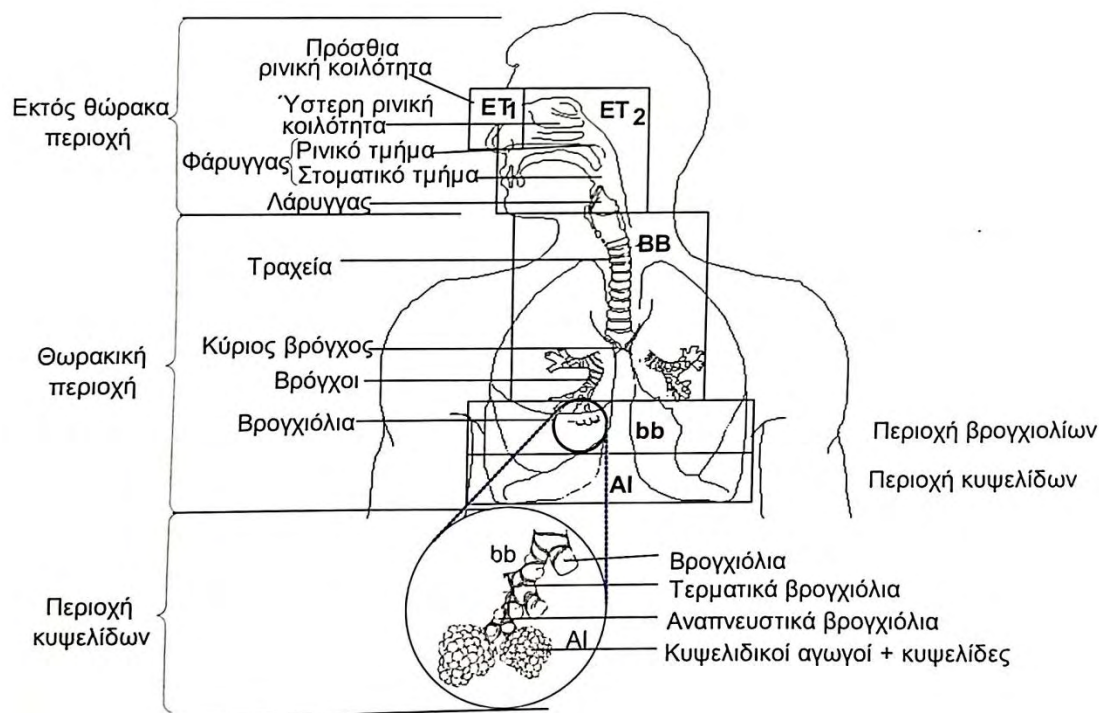
Μεταφορικό τμήμα	Γενιές Αγωγών		Διάμετρος (cm)	Μήκος (cm)	Πλήθος	Συνολική Διατομή (cm ²)	Διάμετρος Σωματιδίων που αποτίθενται
	Μεταφορικό τμήμα	Τραχεία	0	1.80	12.0	1	2.54
Βρόγχοι		1	1.22	4.8	2	2.33	2 - 10 μm
		2	0.83	1.9	4	2.13	
		3	0.56	0.8	8	2.00	
Βρογχιόλια		4	0.45	1.3	16	2.48	
		5	0.35	1.07	32	3.11	
Τερματικά Βρογχιόλια	16	0.06	0.17	6 · 10 ⁴	180.0		
Μεταβατικό και Αναπνευστικό τμήμα	Αναπνευστικά Βρογχιόλια	17	↓	↓	↓	↓	0.5 - 2 μm and < 0.25 μm
		18	↓	↓	↓	↓	
		19	0.05	0.10	5 · 10 ⁵	10 ³	
	Κυψελιδικοί Αγωγοί	20	↓	↓	↓	↓	
		21	↓	↓	↓	↓	
	Κυψελίδες	22	↓	↓	↓	↓	
		23	0.04	0.05	8 · 10 ⁶	10 ⁴	

Σχήμα 2.1: Σχηματική αναπαράσταση και γεωμετρικά χαρακτηριστικά των αγωγών του αναπνευστικού δέντρου και ενδεικτικά εύρη διαμέτρων σωματιδίων που καταλήγουν σε αυτούς (Koning, 2001)

Το σχήμα 2.1 αποτελεί μια καλή απεικόνιση της μεταβολής των γεωμετρικών χαρακτηριστικών των αγωγών κατά την διχοτόμησή τους από γενιά σε γενιά. Όπως ήταν αναμενόμενο παρατηρούμε αύξηση πολλών τάξεων μεγέθους στο συνολικό τους πλήθος και διατομή όσο κατεβαίνουμε στα κατώτερα τμήματα του δέντρου. Είναι, επίσης, ξεκάθαρο ότι τα πολύ λεπτά σωματίδια μπορούν να καταλήξουν μέχρι τις κυψελίδες ενώ εκείνα με μεγαλύτερη διάμετρο 'συλλαμβάνονται' από τα ανώτερα στρώματα όπως θα δούμε σε επόμενα κεφάλαια.

2.2 Επιπλέον Κατηγοριοποίηση και Συμπεριφορά Ροής

Για την μελέτη δοσολογίας και απόθεσης σωματιδίων στο αναπνευστικό σύστημα ο Bailey (1994) και ο Λαζαρίδης (2015) προτείνουν την διάκρισή του σε τρία μέρη (όπως φαίνεται και στο σχήμα 2.2) :



Σχήμα 2.2: Η ανατομία του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος (Λαζαρίδης, 2015)

- **Το ανώτερο αναπνευστικό ή η εκτός θώρακα περιοχή (Extrathoracic-ET)** που διαιρείται στην πρόσθια ρινική κοιλότητα (ET₁) και στην ύστερη ρινική κοιλότητα, το λάρυγγα, τον φάρυγγα και τη στοματική κοιλότητα (ET₂). Κατά την αναπνοή από την μύτη η δράση της βλέννας της ρινικής κοιλότητας συλλαμβάνει τα μεγάλα σωματίδια (διαμέτρου περίπου 15 μm και άνω) και, σε συνδυασμό με αυτή των ιγμορείων και των ρινοδακρυϊκών αδένων, κλιματίζει κατάλληλα τον αέρα. Με την είσοδο στον φάρυγγα (από το ρινικό τμήμα) και έπειτα στον λάρυγγα η πορεία του αέρα γίνεται κάθετη. Η μεταβολή αυτή της κατεύθυνσης οδηγεί σε πρόσκρουση μεγάλων σωματιδίων στα τοιχώματα λόγω της ορμής που έχουν αποκτήσει. Η αναπνοή από το στόμα οδηγεί σε παρόμοια πρόσκρουση κατά την αλλαγή κατεύθυνσης αλλά στο στοματικό τμήμα του φάρυγγα.

- **Η τραχειοβρογχική περιοχή (Thoracic Bronchial-TB)** περιλαμβάνει την τραχεία και τους πρωτεύοντες βρόγχους (BB, γενιές 0 έως 8), καθώς και τις επόμενες γενιές βρόγχων και βρογχιολίων μέχρι τα τερματικά (bb, γενιές 9 έως 15). Εδώ ο αέρας κλιματίζεται περαιτέρω και μεταφέρεται στα κατώτερα τμήματα ενώ η απόθεση σωματιδίων πραγματοποιείται λόγω πρόσκρουσης, καθίζησης και διάχυσης.
- **Η κυψελιδική περιοχή (Alveolar Interstitial- AI)** αποτελείται από τα αναπνευστικά βρόγχιόλια, τα αεροθυλάκια, τους κυψελιδικούς αγωγούς και τις κυψελίδες. Τα μικρού μεγέθους σωματίδια που καταλήγουν τόσο χαμηλά αποθέτονται λόγω καθίζησης και διάχυσης (Fung, 1990).

Προφανώς παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία και εκ γενετής χαρακτηριστικά οδηγούν σε ένα διαφορετικών διαστάσεων αναπνευστικό σύστημα για κάθε άνθρωπο. Ο πίνακας 2-1 απεικονίζει τις διαστάσεις κάθε τμήματος του αναπνευστικού συστήματος σύμφωνα με το μοντέλο του Weibel για πνεύμονα ενηλίκου με όγκο 4800 mL καθώς και τα χαρακτηριστικά της ροής σε παροχή αέρα 1 L/sec. Καθώς πρόκειται για το συμμετρικό μοντέλο του Weibel το πλήθος αυξάνεται όπως έχει προαναφερθεί και παρά το γεγονός ότι οι αγωγοί μακραίνουν σε διατομή, πολλαπλασιάζονται με τέτοιο τρόπο ώστε η συνολική διατομή που ο αέρας διέρχεται να αυξάνεται κατά τέσσερις τάξεις μεγέθους. Με σταθερή παροχή 1 L/sec βλέπουμε τι επιπτώσεις έχει η διακλάδωση αυτή στην ταχύτητα, η οποία μειώνεται κατακόρυφα. Ο αριθμός Reynolds υποδεικνύει πως πως στην είσοδο του αναπνευστικού δέντρου η ροή είναι τυρβώδης (ή έστω μεταβατική) ενώ στα τελευταία στρώματα είναι ομαλή και στρωτή. Είναι λοιπόν λογικό που στις πρώτες γενιές μεγάλο ποσοστό σωματιδίων προσκρούει και παραμένει στα τοιχώματα των αγωγών, ειδικά αν οι διαστάσεις τους (άρα και η ορμή τους) είναι σχετικά μεγάλες. Η ελαττωμένη ταχύτητα αυξάνει επίσης τον χρόνο παραμονής του αέρα στις κατώτερες γενιές αγωγών, άρα και την απόθεση μικρών σωματιδίων λόγω διασποράς και καθίζησης (Λαζαρίδης, 2015).

Πίνακας 2-1: Οι διαστάσεις των γενεών του αναπνευστικού δέντρου και τα χαρακτηριστικά ροής (Λαζαρίδης, 2015)

Γενιά Z	Πλήθος ανά γενιά n_z	Διάμετρος d_z (cm)	Μήκος l_z (cm)	Ολική Επιφάνεια S_z (cm ²)	Ολικός Όγκος V_z (cm ³)	Συνολικός Όγκος (cm ³)	Παροχή 1 lt/sec		
							Ταχύτητα (cm/sec)	Αριθμός Reynolds	Χρόνος Παραμονής (ms)
Τραχεία	1	1,8	12	2,54	30,5	30,5	393	4.350	30
BB	Κύριος Βρόγχος	1,22	4,76	2,33	11,25	41,8	427	3.210	11
	Λοβωδείς Βρόγχοι	0,83	1,90	2,13	3,97	45,8	462	2.390	4,1
		0,56	0,76	2	1,52	47,2	507	1720	
	Τριμιακός Βρόγχος	0,45	1,27	2,48	3,46	50,7	392	1.110	3,2
bb	Βρόγχοι με χόνδρους στα τοιχώματα	0,35	1,07	3,11	3,3	54	325	690	4,4
		0,28	0,90	3,96	3,53	57,5	254	434	
		0,23	0,76	5,10	3,85	61,4	188	277	
		0,186	0,64	6,95	4,45	65,8	144	164	
		0,154	0,54	9,65	5,17	71	105	99	
		0,130	0,46	13,4	6,31	77,2	73,6	60	
Τελικοί Βρόγχοι	2.048	0,109	0,39	19,6	7,56	84,8	52,3	34	7,4
bb	Βρογχόλια με μύς στα τοιχώματα	0,095	0,33	28,8	9,82	94,6	34,4	20	16
		0,082	0,27	44,5	12,45	106	23,1	11	
		0,074	0,23	69,4	16,4	123,4	14,1	6,50	
Τελικά Βρογχόλια	32.768	0,066	0,20	113	21,7	145,1	8,92	3,60	31

Ανσπνευστικά Βρογχίδια	16	65.536	0,060	0,165	180	29,7	174,8	5,40	2,00	60
	17	131,9x10 ³	0,054	0,141	300	41,8	216,6	3,33	1,10	
	18	262x10 ³	0,050	0,117	534	61,1	277,7	1,94	0,57	
Κυψελδικοί Αεραγωγοί	19	524x10 ³	0,047	0,099	944	93,2	370,9	1,10	0,31	210
	20	1,05x10 ⁶	0,045	0,083	1.600	139,5	510,4	0,60	0,17	
	21	2,10x10 ⁶	0,043	0,070	3.220	224,3	734,7	0,32	0,08	
	22	4,19x10 ⁶	0,041	0,059	5.880	350	1.084,7	0,18	0,04	
Αεροθυλάκια	23	8,39x10 ⁶	0,041	0,05	11.800	591	1675	0,09	-	550
Κυψελίδες (21 ανά αεραγωγό)		300x10 ⁶	0,028	0,023		3.200	4.800			
ΑΙ										

Η χρήση συμμετρικών μοντέλων του αναπνευστικού συστήματος (όπως, για παράδειγμα, του Weibel) απλουστεύει τη μελέτη και τους υπολογισμούς σχετικά με τη σωματιδιακή απόθεση στο αναπνευστικό σύστημα. Με τα χρόνια, όμως, έχουν αναπτυχθεί πιο ρεαλιστικές προσεγγίσεις που λαμβάνουν περισσότερες ρεαλιστικές παραμέτρους υπόψιν. Το μοντέλο του Weibel, όντας συμμετρικό, προσφέρει μία υπερβολική εκτίμηση του πλήθους των αγωγών στις μεγαλύτερες γενιές, κάτι που διορθώνουν οι Olson et al. (1970) σε ένα από τα πρώτα ολοκληρωμένα μη συμμετρικά μοντέλα που αναπτύχθηκαν. Οι Hansen και Anraya (1975) χρησιμοποίησαν τα δεδομένα του Weibel για τις πρώτες γενιές στις μελέτες τους ενώ υπολόγισαν αύξηση στις διατομές αγωγών των αναπνευστικών βρογχιολίων και στην επιφάνεια των κυψελίδων. Αργότερα, οι Yeh και Schum (1980) διατήρησαν το μοντέλο διχοτόμησης αλλά μετά από μελέτη σε καλούπι σιλικόνης που χύτευσαν σε αληθινό πνεύμονα κατέληξαν σε ρεαλιστικότερα αποτελέσματα για τις αποστάσεις και γωνίες των αγωγών (Yu & Diu, 1982).

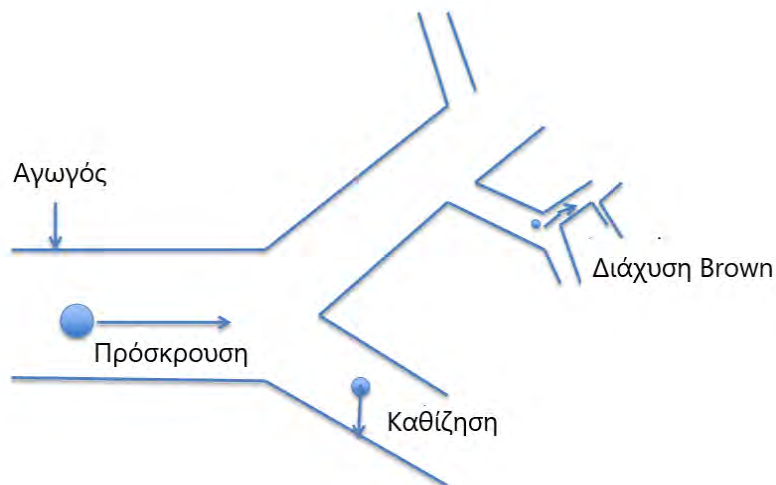
Όπως θα δούμε παρακάτω (όταν οι βασικοί μηχανισμοί εναπόθεσης σωματιδίων έχουν αναλυθεί), το κάθε μοντέλο δίνει διαφορετικά αποτελέσματα στους υπολογισμούς σχετικά με την χορήγηση σωματιδίων στο αναπνευστικό σύστημα για κάθε εύρος μεγέθους. Να σημειωθεί επίσης πως υπάρχουν πολλά περισσότερα μοντέλα που δεν αναφέρονται ώστε η περιγραφή να γίνει πιο συνοπτική.

2.3 Μηχανισμοί Εναπόθεσης

Η εναπόθεση πραγματοποιείται όταν το σωματίδιο παύει να βρίσκεται σε κατάσταση αιώρησης και καταλήγει στα τοιχώματα ενός μέρους του αναπνευστικού συστήματος. Κατά την χορήγηση φαρμακευτικής ουσίας στο συγκεκριμένο σύστημα είναι υψίστης σημασίας το να είναι γνωστοί οι μηχανισμοί εναπόθεσης, που εξαρτώνται τόσο από τα γεωμετρικά και φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των σωματιδίων, όσο και από τις συνθήκες ροής του αέρα. Οι κύριοι μηχανισμοί εναπόθεσης στο αναπνευστικό σύστημα είναι η **πρόσκρουση** (impaction), η **καθίζηση** (sedimentation) και η **διάχυση ή κίνηση Brown** (Brownian diffusion):

- Η **πρόσκρουση** πραγματοποιείται όταν τα σωματίδια αδυνατούν να ακολουθήσουν τις ροϊκές γραμμές στην αλλαγή κατεύθυνσης της ροής. Λόγω της ορμής που έχουν αποκτήσει και των φυγόκεντρων δυνάμεων που δέχονται, όταν ένας αγωγός αλλάζει κατεύθυνση ή η ροή είναι τυρβώδης (το σωματίδιο κινείται σε μία δίνη κυκλικά ή ελλειπτικά, οπότε δέχεται και τις αντίστοιχες δυνάμεις φυγοκέντρισης) συνεχίζουν την πορεία τους ανί να προσαρμοστούν στην αλλαγή των ροϊκών συνθηκών με αποτέλεσμα την πρόσκρουσή τους στα τοιχώματα των αγωγών. Τόσο η ορμή ($P = mu$) όσο και η φυγόκεντρος δύναμη ($F_{CF} = m\omega^2 r$) εξαρτώνται από τη μάζα, την πυκνότητα και (άμεσα ή έμμεσα) από την ταχύτητα του σωματιδίου (που μεταφράζεται σε ρυθμό εισπνοής και βιολογικά χαρακτηριστικά του ατόμου, όπως η χωρητικότητα των πνευμόνων). Ως αποτέλεσμα, η αύξηση των μεγεθών αυτών οδηγεί σε αυξημένα φαινόμενα πρόσκρουσης. Η πρόσκρουση κυριαρχεί ως μηχανισμός εναπόθεσης σε σωματίδια μεγαλύτερα από 5-10 μm καθώς και στον φάρυγγα (ειδικά αν πρόκειται για φαρμακευτική ουσία χορηγούμενη από το στόμα με κάποιον εισπνευστήρα) και τις πρώτες 10 γενιές του αναπνευστικού δέντρου, όπου η ροή είναι πιο διαταραγμένη (Pena & Clara, 2012)
- Κατά την **καθίζηση** οι δυνάμεις βαρύτητας που ασκούνται σε σωματίδια με διάμετρο μεγαλύτερη από 0,5 μm υπερνικούν τη ροή (άνωση και αντίσταση του αέρα) και οδηγούν τα σωματίδια στις επιφάνειες των αγωγών. Η καθίζηση είναι ανάλογη με τη μάζα (αν αυτή δεν είναι αρκετά μεγάλη για να προκαλέσει πρόσκρουση) και το χρόνο παραμονής του σωματιδίου σε μία περιοχή του αναπνευστικού δέντρου (οπότε αντιστρόφως ανάλογη της ταχύτητας). Οπότε ο μηχανισμός αυτός κυριαρχεί στις τελευταίες 5 γενιές όπου, όπως έχουμε δει, η ταχύτητα του αέρα ελαττώνεται σημαντικά (Pena & Clara, 2012)

- Η **διάχυση Brown** είναι η τυχαία κίνηση πολύ μικρών σωματιδίων μέσα σε ένα ρευστό όταν βομβαρδίζονται από τα μόρια του εν λόγω ρευστού. Το ρευστό εδώ είναι ο αέρας, του οποίου τα μόρια χτυπούν συνεχώς σωματίδια της τάξης των 0,2 μm και αλλάζουν την πορεία τους συνεχώς προκαλώντας κάποιες φορές την κατάληξή τους στα τοιχώματα των αγωγών. Η διάχυση αποτελεί σημαντικό μηχανισμό εναπόθεσης τόσο στις αρχικές γενιές, όσο και στα βρογχιόλια και την κυψελιδική περιοχή (Λαζαρίδης, 2015)



Σχήμα 2.3: Απεικόνιση των βασικών μηχανισμών εναπόθεσης (Dhanani et al.,2016)

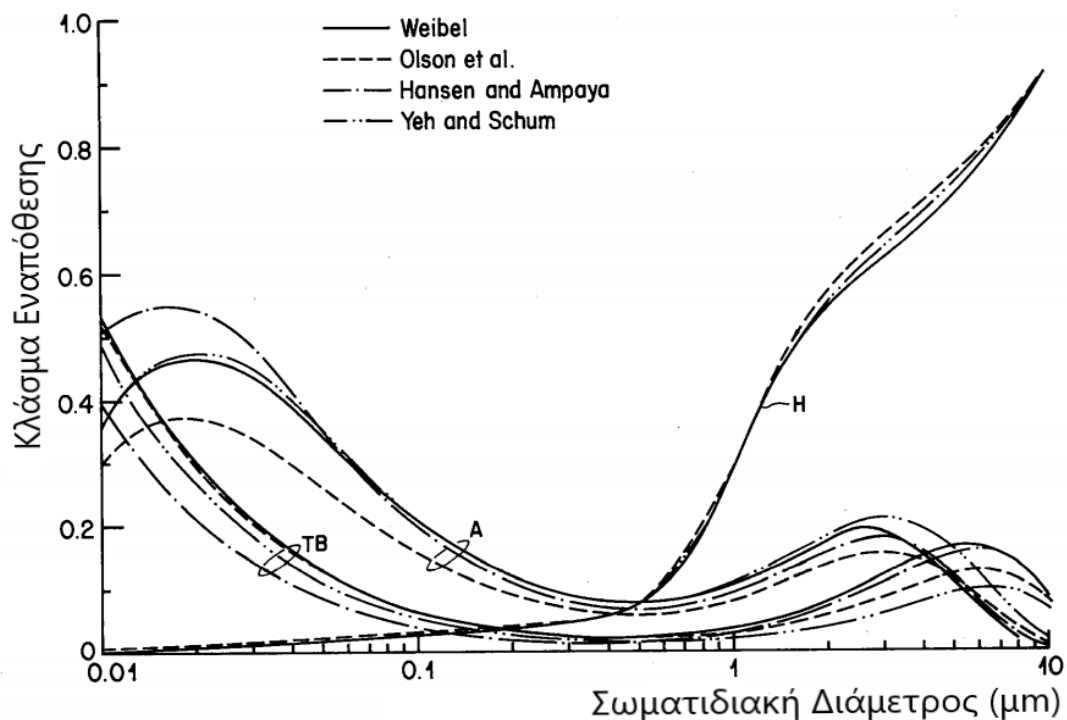
Στις αρχικές γενιές έχει παρατηρηθεί πως η συνεισφορά της πρόσκρουσης και της καθίζησης είναι περίπου ίση. Παρόλα αυτά οι δύο μηχανισμοί διαφέρουν στο μέρος της εναπόθεσης καθώς ο πρώτος οδηγεί τα σωματίδια στις διακλαδώσεις ενώ ο δεύτερος σε όλο το μήκος των αγωγών (Λαζαρίδης, 2015). Στην κυψελιδική περιοχή η πρόσκρουση δεν έχει συνεισφορά, ενώ κυριαρχούν η διάχυση και η καθίζηση λόγω χαμηλών ταχυτήτων αέρα. Για φαρμακευτική χορήγηση απαιτείται αφενός το σωματίδιο να έχει ικανοποιητική μάζα για αποτελεσματική δράση και αφετέρου να μπορεί να φτάσει η κατάλληλη ποσότητα από αυτό στις κατώτερες γενιές. Στόχος, λοιπόν, είναι στο αεροζόλ να υπάρχουν σωματίδια της τάξεως των 2 έως 5 μm (Dhanani et al., 2016).

Οι Yu & Diu (1982) στα σχήματα 2.3 και 2.4 απεικονίζουν το ποσοστό των σωματιδίων που εναποτίθενται στο αναπνευστικό σύστημα συναρτήσει της διαμέτρου τους, για όλα τα αναφερθέντα αναπνευστικά μοντέλα. Στο σχήμα 2.3 η εισπνοή του αεροζόλ γίνεται από τη μύτη ενώ στο σχήμα 2.4 από το στόμα. Έτσι απεικονίζονται πληροφορίες που συνοψίζουν όλες τις έννοιες του κεφαλαίου σε τρεις κατηγορίες συναρτήσεων. Για την κυψελιδική περιοχή (Alveolar-A), για την τραχειοβρογχική περιοχή (Tracheobronchial-TB) και για τα τμήματα πάνω από την τραχεία που βρίσκονται στο εσωτερικό του κεφαλιού, όπως, για παράδειγμα, ο φάρυγγας (Head-H).

Τα δεδομένα έχουν προσαρμοστεί για κάθε μοντέλο στις ίδιες συνθήκες ώστε η σύγκριση να γίνει σωστά. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν:

- Μοναδιαία σωματιδιακή πυκνότητα
- Ίδιος ρυθμός αναπνοής: 15 κύκλοι ανά λεπτό
- Όγκος εισερχόμενου αέρα: 1000 cm^3
- Όγκος πνευμόνων (που θεωρούνται ίσοι σε μέγεθος): 3000 cm^3
- Ίδιο χρονικό διάστημα εισπνοής και εκπνοής

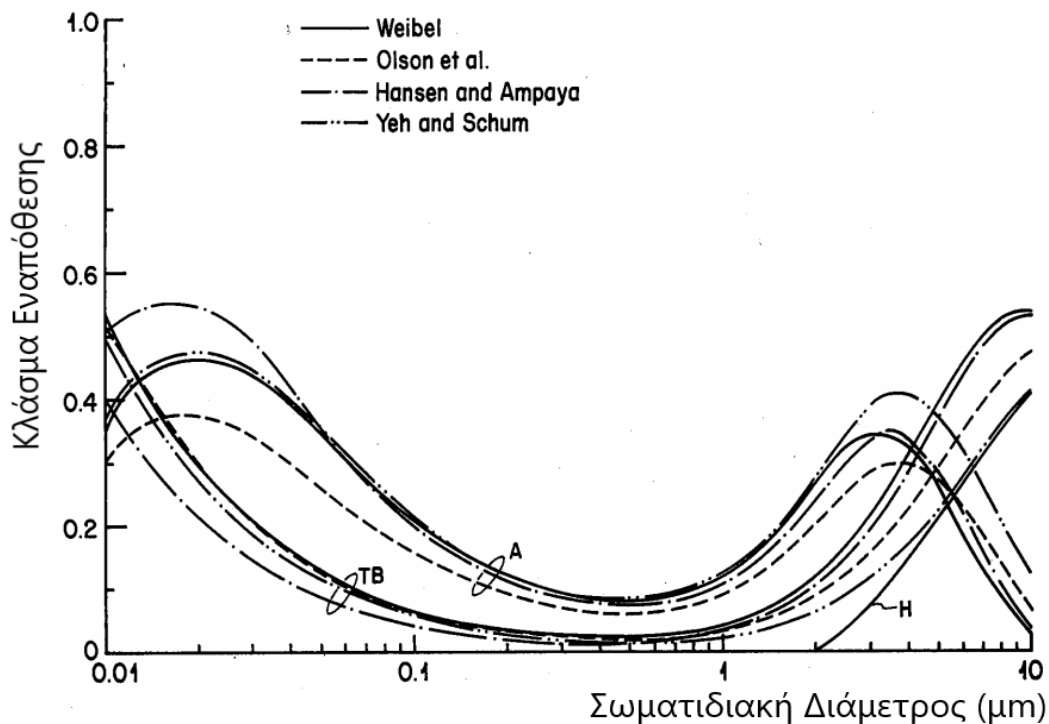
Αρχικά, και για τα δύο διαγράμματα παρατηρούμε ότι για κάθε μοντέλο η απόθεση στα τμήματα του κεφαλιού αυξάνεται κατακόρυφα όσο μεγαλώνει η διάμετρος των σωματιδίων λόγω της εντονότερης παρουσίας της πρόσκρουσης. Στην αναπνοή από τη μύτη, μάλιστα, βλέπουμε ότι η σύλληψη των μεγάλων σωματιδίων ξεκινά νωρίτερα και αυξάνεται πιο έντονα λόγω των φίλτρων βλένας της ρινικής κοιλότητας, ένας από τους λόγους που η φαρμακευτική χορήγηση γίνεται από το στόμα και καθιστούν το δεύτερο διάγραμμα περισσότερο ενδιαφέρον στη συγκεκριμένη μελέτη.



Σχήμα 2.4: Το ποσοστό εναπόθεσης κάθε μεγέθους σωματιδίων στα αντίστοιχα τμήματα του αναπνευστικού συστήματος για εισπνοή από τη μύτη (Yu & Diu, 1982)

Μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι τα μοντέλα τοπικά μπορεί να διαφέρουν αλλά όσον αφορά τη συνολική απόθεση καταλήγουν σε παρόμοια μεγέθη, καθώς η ποσότητα χορηγούμενων σωματιδίων δεν διαφέρει. Οι μικρές αλλαγές οφείλονται στον νεκρό όγκο που σε μελέτες του αναπνευστικού συστήματος ορίζεται ως ο όγκος του αναπνευστικού δέντρου που δε συμμετέχει σημαντικά στην ανταλλαγή αερίων και λειτουργεί σαν μεταφορικό τμήμα (Fowler, 1948).

Για σωματίδια μικρότερα σε διάμετρο από 5 μm , όπου η διάχυση κυριαρχεί, τα μοντέλα παρουσιάζουν τις μεγαλύτερες αποκλίσεις. Στων Hansen & Ampaya βλέπουμε την μικρότερη απόθεση στους μεταφορικούς αγωγούς και την μεγαλύτερη στο αναπνευστικό (κυψελιδικό) τμήμα. Αυτό συμβαίνει καθώς το μοντέλο τους βελτιστοποιεί τον χώρο μικραίνοντας τις διατομές των τραχειοβρογχικών αγωγών και αυξάνοντας εκείνες των αναπνευστικών. Οι Olson et al. αντιθέτως, που στο μοντέλο τους έχουν το μεγαλύτερο νεκρό χώρο λόγω αύξησης διαμέτρου των βρόγχων και τη μικρότερη κυψελιδική περιοχή, παρουσιάζουν ακριβώς την αντίθετη συμπεριφορά από τους Hansen & Ampaya ενώ έχουν και τη μικρότερη συνολική απόθεση.



Σχήμα 2.5: Το ποσοστό εναπόθεσης κάθε μεγέθους σωματιδίων στα αντίστοιχα τμήματα του αναπνευστικού συστήματος για εισπνοή από το στόμα (Yu & Diu, 1982)

Βλέπουμε πως και για τα άλλα εύρη διαμέτρων, όπου συμμετέχουν και η καθίζηση και η διάχυση, τα μοντέλα αποκλίνουν με παρόμοιο τρόπο. Η πιο σημαντική πληροφορία είναι ότι επιβεβαιώνεται η προτίμηση σε μέγεθος φαρμακευτικών σωματιδίων που διατυπώθηκε παραπάνω. Κορύφωση στην κυψελιδική εναπόθεση παρουσιάζουν τα σωματίδια της τάξεως των 2 με 5 μm με το μοντέλο των Yeh & Schum, ως πιο σύγχρονο, να είναι κατάλληλα σχεδιασμένο για τη βέλτιστη θεωρητική εναπόθεση. Κορύφωση υπάρχει, φυσικά και στις μικρότερες διαμέτρους (0,01 έως 0,03 μm) όμως τα συγκεκριμένα σωματίδια δεν έχουν αρκετή μάζα για αποτελεσματική φαρμακευτική δράση.

Κεφάλαιο 3. ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΗΡΕΣ ΞΗΡΑΣ ΣΚΟΝΗΣ (DPI)

3.1 Εισαγωγή και βασικές Έννοιες

Οι εισπνευστήρες ξηράς σκόνης (Dry Powder Inhalers-DPI) είναι διατάξεις χορήγησης φαρμάκων στο αναπνευστικό σύστημα με σκοπό την αντιμετώπιση ασθενειών όπως άσθμα, βρογχίτιδα και εμφύσημα. Ο μικρός τους όγκος και το λιγστό τους βάρος τις καθιστούν φορητές και πρακτικές, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα.



Σχήμα 3.1: Συσκευές DPI (Πηγή:www.en.wikipedia.org/wiki/Dry-powder_inhaler)

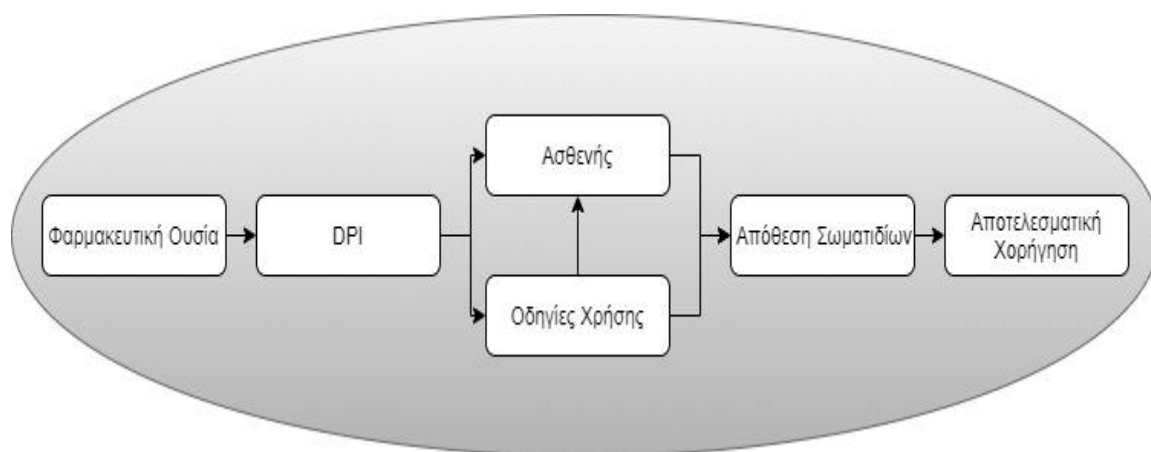
Οι DPI έκαναν για πρώτη φορά την εμφάνισή τους στην αγορά κατά τις αρχές της δεκαετίας του 1970 και απέκτησαν σημαντικό κύρος περίπου είκοσι με τριάντα χρόνια αργότερα λόγω εμφάνισης μειονεκτημάτων στις επικρατέστερες εναλλακτικές. Συγκεκριμένα οι pMDI έπρεπε να αναδιαμορφωθούν ριζικά μετά το πρωτόκολλο του Μόντρεαλ κατά τη διάρκεια του οποίου αποφασίστηκε η απαγόρευση των χλωροφθορανθράκων (η επικρατέστερη προωθητική τους ουσία) ενώ οι νεφελοποιητές (nebulizers) υπέστησαν σημαντικό περιορισμό στην χρήση τους στις περιπτώσεις οξέος αναπνευστικού συνδρόμου καθώς αποτελούσαν εν δυνάμει την αιτία μετάδοσης της ασθένειας (Frijlink, 2004).

Πρόκειται για συσκευές οι οποίες στο εσωτερικό τους εσωκλείουν την φαρμακευτική ουσία σε μορφή σκόνης, σχεδιασμένες ώστε να παρέχουν την κατάλληλη δοσολογία σε κάθε χρήση με την εισπνοή του ασθενούς.

Οι DPI αποτελούν περίπλοκες συσκευές και για την κατασκευή τους απαιτείται να ληφθούν υπόψιν πολλοί παράγοντες, οι σημαντικότεροι από τους οποίους, σύμφωνα με τον Frijlink (2004), είναι:

1. Η μηχανική διάταξη της συσκευής, με έμφαση στην αποκόλληση των φαρμακευτικών σωματιδίων κατά τη διάρκεια της ρευστοποίησης της σκόνης, φαινόμενο που θα εξηγηθεί παρακάτω
2. Το μίγμα της σκόνης εντός της συσκευής. Οι ουσίες, δηλαδή, από τις οποίες αποτελείται και η περιεκτικότητά τους ανάλογα με την επιθυμητή εφαρμογή. Απαιτείται καλή μελέτη της συμπεριφοράς των ουσιών αυτών και προεπεξεργασία τους με σκοπό να τοποθετηθούν στην συσκευή έχοντας τις βέλτιστες χημικές και αεροδυναμικές ιδιότητες
3. Η παραγόμενη παροχή αέρα εντός της συσκευής και η δυναμική και αλληλεπίδραση των σωματιδίων σε αυτές τις ροϊκές συνθήκες

Ο σχεδιασμός περιπλέκεται ακόμα περισσότερο με παράγοντες όπως η επιθυμητή δοσολογία, η περιοχή του αναπνευστικού συστήματος όπου αυτή χορηγείται (πρέπει να μεγιστοποιηθεί η απόθεση στους πνεύμονες και, ταυτόχρονα, να ελαχιστοποιηθεί η απόθεση σε άλλα σημεία όπως ο φάρυγγας) και η ευκολία χρήσης της συσκευής από τον ασθενή (στον οποίο πρέπει να δοθούν σωστές οδηγίες), που πρέπει επίσης να εξεταστούν για την αποτελεσματική λειτουργία ενός DPI.



Σχήμα 3.2: Σχεδιάγραμμα παραμέτρων αποτελεσματικής φαρμακευτικής χορήγησης για συσκευές DPI

Το σχήμα 3.2 απεικονίζει τους βασικούς παράγοντες που οδηγούν στην σωστή θεραπεία με τη χρήση ενός DPI. Οποιοσδήποτε κρίκος υπολειτουργεί ενδέχεται να καταστήσει την χορήγηση μη αποτελεσματική.

Εξετάσαμε στην αρχή του κεφαλαίου το επιθυμητό μέγεθος σωματιδίου για την επιτυχημένη απόθεσή του στο αναπνευστικό σύστημα. Η έννοια που χρησιμοποιούμε για την περιγραφή του μεγέθους είναι η αεροδυναμική διάμετρος.

Η αεροδυναμική διάμετρος D_{ae} ορίζεται με τη βοήθεια μίας διαμέτρου D_e ενός σφαιρικού σωματιδίου ίδιου όγκου με το πραγματικό. Σύμφωνα με τον Hinds, για σωματίδια με διάμετρο μεγαλύτερη από 1 μm ισχύει η σχέση:

$$D_{ae} = D_e \left(\frac{\rho_p}{\rho_o X} \right)^{1/2} \quad (3.1)$$

Όπου : ρ_o -η πυκνότητα του υποθετικού σφαιρικού σωματιδίου, ίση με 1 gr/m^3 , ρ_p -η πυκνότητα του πραγματικού φαρμακευτικού σωματιδίου και X - ο παράγοντας δυναμικού σχήματος (dynamic shape factor), ο οποίος ορίζεται ως ο λόγος ανάμεσα στην δύναμη αντίστασης που δέχεται το πραγματικό σωματίδιο και στην αντίστοιχη του υποθετικού σφαιρικού σωματιδίου.

Η χορηγούμενη δόση (Emitted Dose-**ED**) είναι το κλάσμα με αριθμητή την φαρμακευτική ποσότητα που εξέρχεται από τη συσκευή και παρονομαστή την συνολική αρχική διαθέσιμη ποσότητα. Αποτελεί, δηλαδή, μία ένδειξη για το ποσοστό του φαρμάκου που αιωρήθηκε.

Μία άλλη χρήσιμη έννοια στη μελέτη του σχηματισμού αερολύματος είναι η αναλογία των λεπτών (επιθυμητών) σωματιδίων (Fine particle fraction- FPF) και η μάζα των λεπτών σωματιδίων (Fine particle mass-FPM). Το **FPF** είναι το ποσοστό των φαρμακευτικών σωματιδίων στο μίγμα (τα οποία βρίσκονται από άποψη μεγέθους εντός του επιθυμητού εύρους) που καταλήγουν να χορηγούνται στο αναπνευστικό σύστημα και το **FPM** είναι η συνολική τους μάζα. Τα όρια του εύρους αυτού είναι συνήθως μέχρι 5 μm ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να φτάσουν και τα 6-7 μm . Στις περιπτώσεις αυτές χρειάζεται προσοχή καθώς αν τα όρια τεθούν σε υψηλές τιμές μπορεί η προβλεπόμενη απόθεση να διαφέρει από την πραγματική (Martonen et al., 1992).

Στην πράξη χρησιμοποιείται η έννοια της μαζικής μέσης αεροδυναμικής διαμέτρου (Mass median aerodynamic diameter- **MMAD** ή D_{50}), που ορίζεται ως η χαρακτηριστική διάμετρος ενός αερολύματος για την οποία ισχύει ότι το μισό πλήθος των σωματιδίων είναι μικρότερο σε μάζα και το υπόλοιπο μισό είναι μεγαλύτερο. Γενικά με D_i ($0 \leq i \leq 100$) θα συμβολίζεται η διάμετρος σωματιδίων τα οποία είναι μεγαλύτερα από το i % του συνολικού πλήθους.

Παρόλα αυτά, εκτός από το μέγεθος των σωματιδίων πρέπει οπωσδήποτε να ληφθεί υπόψιν και η διασπορά του μεγέθους τους. Για παράδειγμα, δύο δείγματα, το ένα μεγάλης MMAD και μικρής διασποράς και το άλλο μικρότερης MMAD αλλά σημαντικά μεγαλύτερης ποικιλίας στα μεγέθη είναι δυνατό να παρουσιάσουν το ίδιο FPF. Αντιθέτως, η πνευμονική τους απόθεση και, κατ' επέκταση, η θεραπευτική δυνατότητά τους θα είναι διαφορετική. Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιείται η έννοια της γεωμετρικής τυπικής απόκλισης (Geometric Standard Deviation-**GSD**), ένας αδιάστατος αριθμός μεγαλύτερος της μονάδος που συνήθως προκύπτει από το πηλίκο :

$$GSD = \frac{D_{84}}{D_{50}} = \frac{D_{50}}{D_{16}} \quad (3.2)$$

3.2 Το χορηγούμενο μίγμα

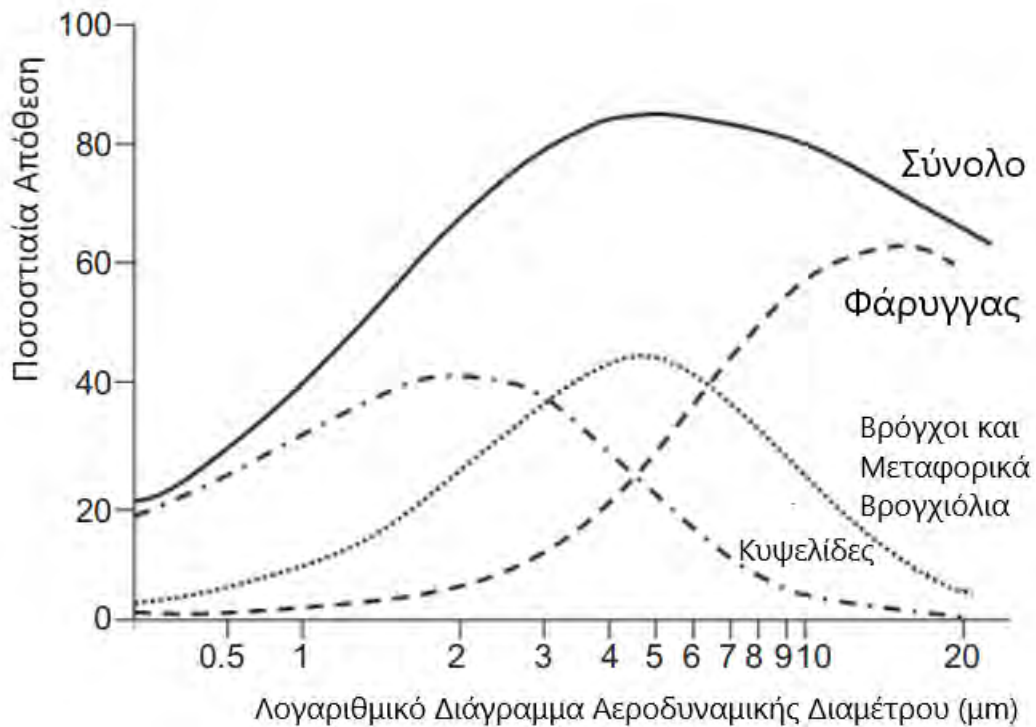
3.2.1 Φαρμακευτικά σωματίδια

Οι συσκευές απαιτείται να εισάγουν στην στοματική κοιλότητα του ασθενούς το κατάλληλο αεροζόλ που περιέχει σωματίδια φαρμακευτικής ουσίας. Οι ουσίες αυτές μπορεί να είναι β-αδρενεργικές (β-agonists) άμεσης ή μακροπρόθεσμης δράσης, κορτικοστεροειδή και αντι-χολινεργικοί παράγοντες. Ένας ακόμα λόγος για την ραγδαία αύξηση της χρήσης τους ήταν, μάλιστα, ο πρώτος συνδυασμός μιας μακράς διάρκειας β-αδρενεργικής ουσίας (σαλβουταμόλη) και ενός κορτικοστεροειδούς (προπιονική φλουτικαζόνη) σε μία εύχρηστη συσκευή (Atkins, 2005).

Όπως είδαμε στο Κεφάλαιο 2, έχουμε επιτυχή χορήγηση όταν η διάμετρος των σωματιδίων της φαρμακευτικής ουσίας είναι της τάξεως των 1-5 μm. Σε μεγαλύτερες διαμέτρους η είσοδος των σωματιδίων στο αναπνευστικό σύστημα εμποδίζεται από τον στοματοφάρυγγα και τα άνω τμήματα της αναπνευστικής οδού καθώς αυτά φιλτράρονται λόγω του μεγέθους τους. Για διαμέτρους μικρότερες των 1-2 μm τα περισσότερα σωματίδια φθάνουν στους κατώτερους αγωγούς των πνευμόνων όμως δεν εναποτίθενται. Αντιθέτως, αιωρούνται και απομακρύνονται από τον οργανισμό κατά τη διάρκεια της εκπνοής λόγω της μικρής μάζας τους.

Επιπλέον, όσα παραμένουν, είναι μη αποδοτικά λόγω του μικρού όγκου τους (που μεταφράζεται σε μικρότερη δοσολογία). Εύκολα αποδεικνύεται μαθηματικά από τον τύπο του όγκου της σφαίρας ότι θεωρητικά σφαιρικά σωματίδια διαμέτρου 0,5 μm αποθέτουν μόλις το 0,1 % της μάζας των σωματιδίων της τάξεως των 5 μm.

Όσον αφορά το επιθυμητό εύρος, τα σωματίδια της τάξεως των 3-5 μm γενικά καταλήγουν στους κεντρικούς και κατώτερους αεραγωγούς ενώ όσα έχουν διάμετρο 1-2 μm χορηγούνται στις κυψελίδες των πνευμόνων (Laube et al., 2011). Το σχήμα 3.3 είναι ένα διάγραμμα απόθεσης-μεγέθους σωματιδίου επιβεβαιώνει τα συγκεκριμένα στοιχεία. Οι βασικοί μηχανισμοί για τις παραπάνω αποθέσεις ανάλογα με το μέγεθος έχουν αναλυθεί ήδη στο κεφάλαιο του αναπνευστικού συστήματος.



Σχήμα 3.3: Η ποσοστιαία φαρμακευτική απόθεση συναρτήσει της διαμέτρου των σωματιδίων για κάθε περιοχή του αναπνευστικού συστήματος (Laube et al., 2011)

3.2.2 Τα σωματίδια-μεταφορείς ή έκδοχα

Στους DPI η κινητήρια δύναμη για την αιώρηση και την κίνηση της φαρμακευτικής ουσίας προέρχεται από τον αέρα της εισπνοής του ασθενούς εντός της συσκευής. Παρόλα αυτά η αναπνευστική δύναμη του χρήστη δεν επαρκεί για την παραγωγή αρκετής άνωσης με σκοπό την έναρξη ροής των σωματιδίων στο εσωτερικό του εισπνευστήρα λόγω της μικρής διαμέτρου τους, η οποία μεταφράζεται και σε μικρή ενεργή αεροδυναμική επιφάνεια. Μια άλλη σημαντική αιτία είναι η μεγάλη ελεύθερη ενέργεια επιφάνειάς τους η οποία οδηγεί στην μεταξύ τους συσπείρωση ή στην προσκόλλησή τους σε οποιαδήποτε άλλη επιφάνεια. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιούνται έκδοχα (excipients), δηλαδή μεγαλύτερα, αδρανή σωματίδια-μεταφορείς τα οποία αναμιγνύονται με το φάρμακο αποτελώντας μέχρι και το 99% του μίγματος.

Παρέχουν, λοιπόν, τον απαιτούμενο όγκο και φυσικομηχανικές ιδιότητες επιτυγχάνοντας για το μίγμα:

1. Ικανοποιητική ρευστότητα εξασφαλίζοντας άνωση
2. Παρεμπόδιση της συσπείρωσης των φαρμακευτικών σωματιδίων με την κατάληψη των θέσεων υψηλής ενέργειας των επιφανειών τους (Telko & Hickey, 2005)
3. Αραίωση του φαρμάκου για την βελτίωση της ακρίβειας της δοσολογίας (Kaialy et al., 2012)

Η χρήση των μεταφορικών αυτών σωματιδίων είναι δυνατή σε τόσο μεγάλη αναλογία μόνο επειδή για την αντιμετώπιση αναπνευστικών ασθενειών δεν απαιτούνται παρά λίγα mg φαρμάκου σε κάθε δόση.

Η ευαισθησία των εσωτερικών τοιχωμάτων των πνευμονικών αγωγών περιορίζει σημαντικά τις υποψήφιες ουσίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως έκδοχα. Η επικρατούσα επιλογή είναι η λακτόζη εκτός από περιπτώσεις δυσανεξίας (Robles, 2014). Είναι μάλιστα η μόνη εμπορική επιλογή στην αγορά των Ηνωμένων Πολιτειών, ενώ στην Ευρώπη χρησιμοποιείται η γλυκόζη (Steckel, 2004).

Τα έκδοχα, λοιπόν, σχηματίζουν συσσωματώματα με το φάρμακο, μεγάλης διαμέτρου, κάτι που επιτρέπει την αποκόλλησή τους από τα τοιχώματα της συσκευής. Όπως θα δούμε παρακάτω, τα εν λόγω συσσωματώματα δεν μπορούν εξαιτίας του μεγέθους τους να περάσουν τα φίλτρα της στοματικής κοιλότητας. Πρέπει, λοιπόν, να αποσπαστούν εγκαίρως ώστε το φάρμακο να συνεχίσει την πορεία του προς τους αεραγωγούς και τα έκδοχα να συλληφθούν στα τοιχώματα του στοματοφάρυγγα και να απομακρυνθούν με τη διαδικασία της κατάποσης. Οι μέθοδοι για την επίτευξη αυτής της απόσπασης αποτελούν έναν από τους πιο βασικούς παράγοντες του σωστού σχεδιασμού ενός DPI.

Τα μεταφορικά και φαρμακευτικά σωματίδια είναι απαραίτητο να αλληλοεπιδρούν με συγκεκριμένο τρόπο. Οι δυνάμεις προσκόλλησής τους πρέπει να είναι αφενός αρκετά ισχυρές για την εξασφάλιση της ομογενοποίησης και ρευστότητας του μίγματος και αφετέρου αρκετά ανίσχυρες ώστε η απόσπαση να πραγματοποιηθεί. Για τον λόγο αυτό, παρά τις περιορισμένες επιλογές, η σωστή επιλογή μεταφορικού σωματιδίου είναι ζωτικής σημασίας.

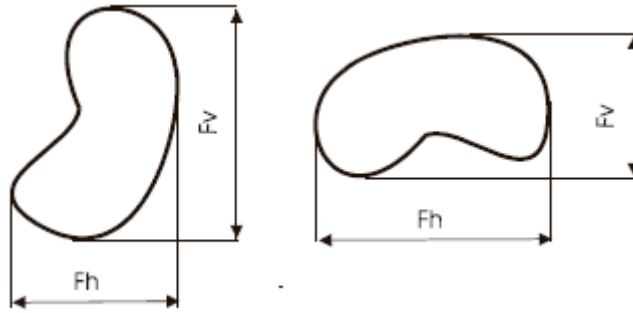
Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί κυρίως στο μέγεθός του εκδόχου, το σχήμα του και την τραχύτητα της επιφάνειάς του καθώς και η αλληλεπίδραση των χαρακτηριστικών αυτών με τα αντίστοιχα του φαρμακευτικού σωματιδίου (Peng et al., 2015). Ακολουθεί πιο αναλυτική περιγραφή των εν λόγω χαρακτηριστικών για τα μεταφορικά σωματίδια και της επίδρασής τους στην απόδοση του DPI.

Το μέγεθος σωματιδίων

Παρά το γεγονός ότι είναι γνωστό ότι το συγκεκριμένο μέγεθος έχει σημαντικότερη επίδραση στην χορήγηση των βρογχοδιασταλτικών, ο τρόπος που επιδρά σε αυτήν παραμένει απρόβλεπτος λόγω της αλληλεπίδρασης πολλών παραμέτρων και ιδιοτήτων του φαινομένου της ρευστοποίησης της σκόνης (Peng et al., 2015). Τα έκδοχα χαρακτηρίζονται συνήθως από διαμέτρους της τάξης των 50-200 μm (Zellnitz et al, 2013). Οι Kaialy et al. μελέτησαν το 2012 την χορήγηση in vitro βουδεσονίδης με λακτόζη ως έκδοχο και παρατήρησαν ότι η μείωση του μεγέθους των σωματιδίων της λακτόζης οδήγησε σε πιο ασθενείς δυνάμεις ανάμεσα στους δύο τύπους σωματιδίων, καλύτερη μεταφορά φαρμάκου εκτός της συσκευής και σημαντική αύξηση του FPF, όλα θετικά αποτελέσματα για την λειτουργία της συσκευής. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκε και μεγαλύτερη απόθεση βουδεσονίδης στον στοματοφάρυγγα (κάτι που αυξάνει τον κίνδυνο για τοπικές παρενέργειες) αλλά και μείωση της ομοιογένειάς της εντός της συσκευής με αρνητικές συνέπειες στην επίτευξη μιας σχετικά σταθερής δοσολογίας. Παρουσιάζεται, λοιπόν, η ανάγκη μίας ενδιάμεσης επιλογής που λαμβάνει υπόψιν τους παράγοντες κάθε χορήγησης ξεχωριστά.

Η μορφολογία και το σχήμα των σωματιδίων

Η αεροδυναμική των μεταφορικών σωματιδίων (και ως συνέπεια η τελική ταχύτητα που αποκτούν κατά την εισπνοή και η τελική τους θέση στο αναπνευστικό σύστημα) επηρεάζεται άμεσα από το σχήμα τους καθώς αυτό καθορίζει την αντίστασή τους (drag force) στην ροή του αέρα. Ευρέως χρησιμοποιούμενος όρος είναι ο λόγος επιμήκυνσης (Elongation Ratio- ER), δηλαδή το κλάσμα μεταξύ της μέγιστης και ελάχιστης διαμέτρου Feret στο σωματίδιο. Διάμετρος Feret μπορεί να οριστεί ως η απόσταση ανάμεσα σε δύο παράλληλα μεταξύ τους επίπεδα τα οποία εφάπτονται στα άκρα του σωματιδίου. Στο σχήμα 3.4 φαίνονται οι ακραίες τιμές των διαμέτρων Feret για δύο θεωρητικά, μη σφαιρικά σωματίδια.



Σχήμα 3.4: Διάμετρος Feret σωματιδίου τυχαίου σχήματος
(Πηγή: www.azom.com/article.aspx?ArticleID=2841)

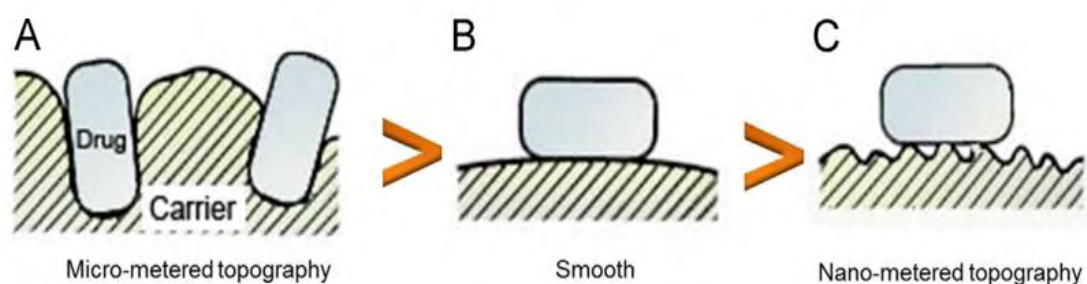
Οι Kaialy et al. σε μία διαφορετική μελέτη του 2012 εξέτασαν τις επιδόσεις ενός DPI για διαφορετικές τιμές του ER (μέχρι την τιμή 6). Στο παρακάτω σχήμα 3.5 παρουσιάζονται φωτογραφίες διαφορετικών κρυστάλλων εκδόχων ποικίλου λόγου επιμήκυνσης. Για $ER \approx 5$ τα αποτελέσματα έδειξαν μεγαλύτερη απόθεση φαρμάκου στους κατώτερους αεραγωγούς. Παρόλα αυτά η μεγάλη αύξηση του ER δυσχεραίνει την ρευστότητα της σκόνης, προκαλεί μεγάλη απώλεια φαρμάκου και αυξάνει την ποσότητα της απόθεσής του στον στοματοφάρυγγα, φαινόμενα μη επιθυμητά στην λειτουργία του DPI.



Σχήμα 3.5: Οι διαφορετικές γεωμετρίες στα χρησιμοποιούμενα έκδοχα (Kaialy et al., 2011)

Η τραχύτητα της επιφάνειας των σωματιδίων

Η μορφή της επιφάνειας επαφής φαρμάκου-μεταφορέα είναι πολύ σημαντική παράμετρος για την σωστή προσκόλληση και αποκόλληση των σωματιδίων. Τα περισσότερα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στους DPI έχουν μία ορισμένη τιμή τραχύτητας στην επιφάνειά τους (Hassan, 2011). Οι Kawashima et al. κατατάσσουν αυτές τις πιθανές τιμές σε τρεις κατηγορίες όπως φαίνεται στο σχήμα 3.6.



Σχήμα 3.6: Έκδοχα με τρεις διαφορετικούς βαθμούς τραχύτητας επιφάνειας. (A) Τοπογραφία Μικρομέτρων, (B) Λεία Επιφάνεια, (C) Τοπογραφία Νανομέτρων (Peng et al., 2016)

Τα μεταφορικά σωματίδια τοπογραφίας μικρομέτρων (micrometer topography) διαθέτουν μεγάλη επιφάνεια επαφής για την προσκόλληση μικρότερων σωματιδίων με αποτέλεσμα μεγάλες ελκτικές δυνάμεις, άρα και μικρότερες επιδόσεις του αεροζόλ λόγω της δυσκολίας αποκόλλησης. Ο εγκλωβισμός του φαρμάκου σε κοιλότητες της επιφάνειας του μεταφορέα δυσχεραίνει περαιτέρω το φαινόμενο αυτό.

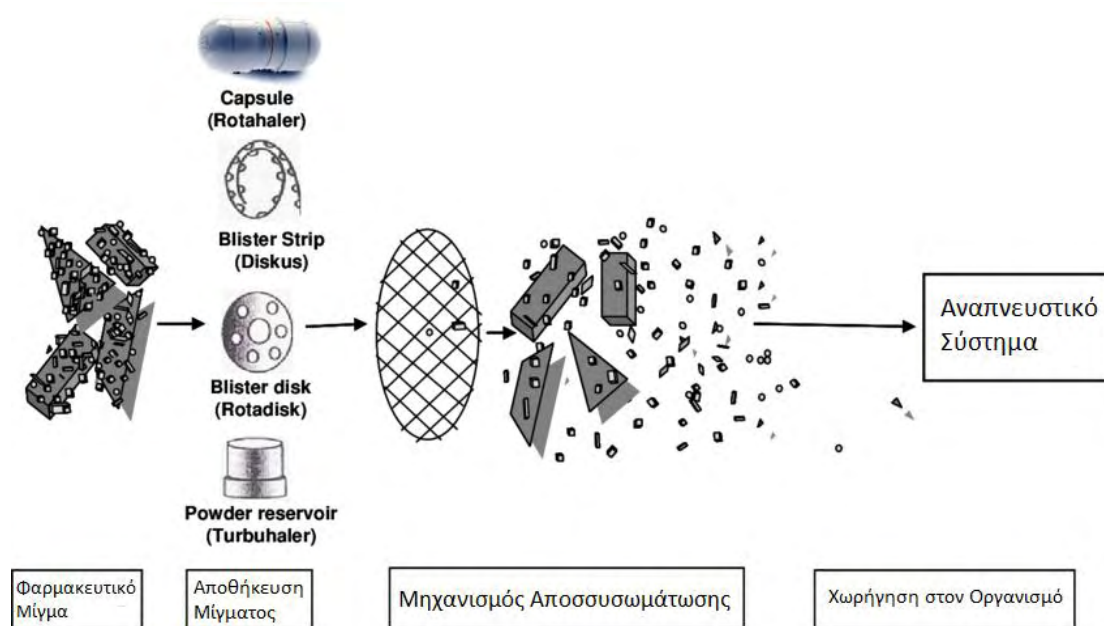
Τα μεταφορικά σωματίδια τοπογραφίας νανομέτρων (nanometer topography) παρέχουν στα φαρμακευτικά σωματίδια θέσεις προσκόλλησης κατάλληλες για την έγκαιρη απομάκρυνσή τους. Ως αποτέλεσμα, η χρήση τους ως έκδοχα μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλο ποσοστό χορήγησης φαρμάκου στον επιθυμητό προορισμό.

Τέλος, τα μεταφορικά σωματίδια με λεία επιφάνεια εμφανίζουν το ίδιο πρόβλημα με αυτά της τοπογραφίας μικρομέτρων λόγω μεγάλης επιφάνειας επαφής.

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι απαιτείται συγκεκριμένη επιφανειακή τραχύτητα για την εύρεση ισορροπίας ανάμεσα στις δυνάμεις προσκόλλησης και αποκόλλησης φαρμάκου και εκδόχου.

3.3 Η συσκευή

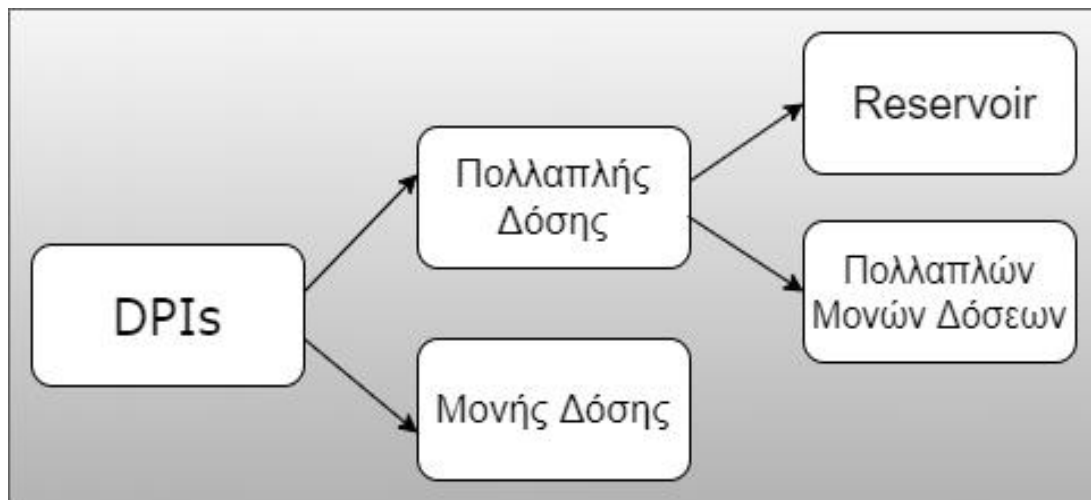
Οι συσκευές DPI κυκλοφορούν στο εμπόριο σε διάφορες γεωμετρίες και με ποικίλους εσωτερικούς μηχανισμούς όμως τα βασικά τους στάδια είναι πάντα ίδια. Αποτελούνται από το δοχείο που φυλάσσεται η σκόνη, το σύστημα δοσολογίας, τον μηχανισμό αποσυσσωμάτωσης (που όταν επιτευχθεί η ροή διασπάει το συσσωμάτωμα σε έκδοχα και φαρμακευτικά σωματίδια) και το στόμιο. Ο σωστός σχεδιασμός του DPI είναι πολυδιάστατο πρόβλημα με πολλά διαδοχικά στάδια που πρέπει να επιλεγθούν και να λειτουργούν με το βέλτιστο τρόπο.



Σχήμα 3.7: Τα στάδια της φαρμακευτικής χορήγησης με χρήση του DPI (Islam & Rahman, 2008)

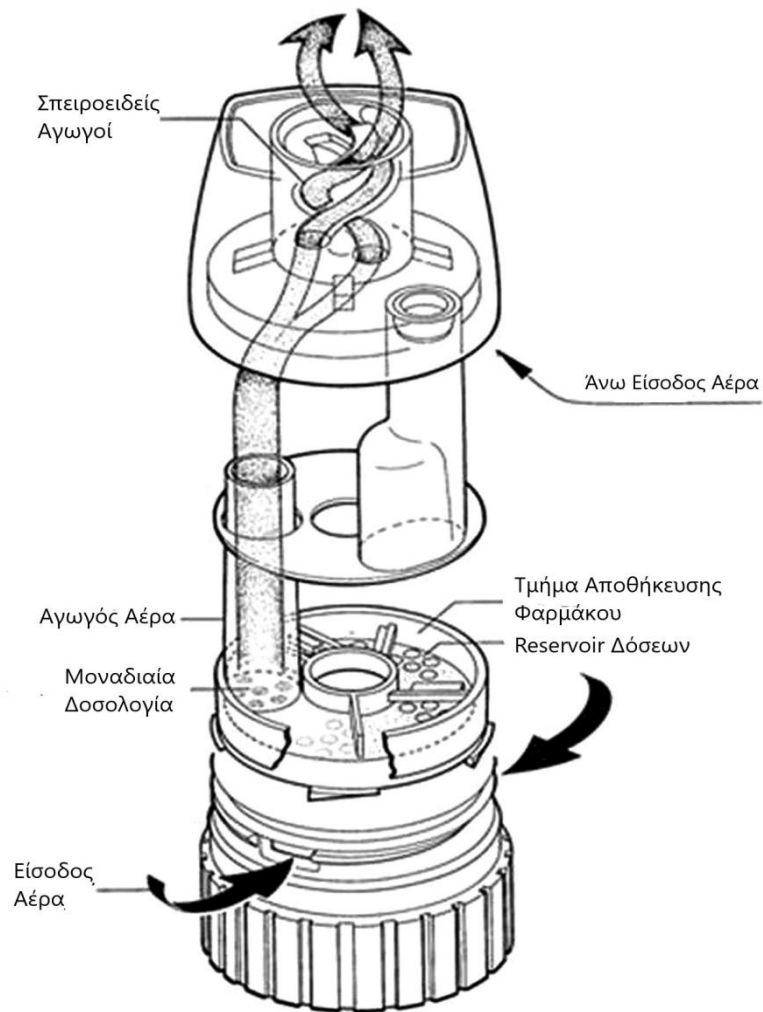
Αναλόγως με τους μηχανισμούς και τον τρόπο χορήγησης οι DPI διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες, τους μονής και πολλαπλής δόσης. Στην πρώτη περίπτωση χορηγούνται κάψουλες μίας χρήσης (που περιέχουν το μίγμα) σε ειδική υποδοχή της συσκευής. Κατά τη διάρκεια της χρήσης οι κάψουλες καταστρέφονται ώστε η σκόνη να απελευθερωθεί στην συσκευή και μετά την χρήση πρέπει να αντικατασταθούν. Παρά την ικανοποιητική τους απόδοση κλινικά, η χρήση τους δεν ενδείκνυται για ασθενείς που μπορεί να δεχτούν απότομη ασθματική προσβολή καθώς η διαδικασία της τοποθέτησης της κάψουλας στην συσκευή μπορεί να είναι χρονοβόρα ή να απαιτεί ακριβείς ενέργειες που ένα άτομο σε επείγουσα κατάσταση δεν έχει την ψυχραιμία να πραγματοποιήσει. Η ανάγκη για άμεση φαρμακευτική τοποθέτηση και χρήση καθιστά τέτοιες συσκευές ακατάλληλες και για υπερήλικες ασθενείς. Οι συσκευές, λοιπόν, που χορηγούν βρογχοδιασταλτικά άμεσης δράσης συνήθως δεν εντάσσονται στην συγκεκριμένη κατηγορία (Atkins, 2005).

Όπως υποδηλώνει το όνομά τους, οι DPIs πολλαπλής δόσης είναι ικανοί να καλύψουν αρκετές χρήσεις με κάθε γέμισμα. Διακρίνονται σε δύο υποκατηγορίες τα συστήματα με reservoir και τις συσκευές πολλαπλών μονών δόσεων.



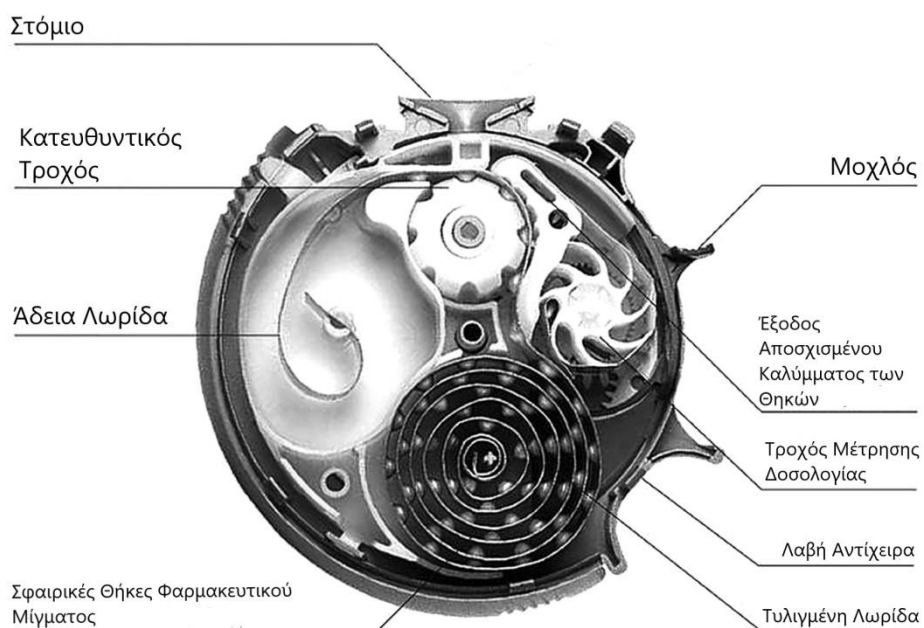
Σχήμα 3.8: Κατηγορίες DPI ανάλογα με τον τρόπο δοσολογίας

Στα συστήματα με reservoir όλο το μίγμα αποθηκεύεται σε ένα δοχείο και με κάθε χρήση ξεχωρίζεται (με έναν ειδικό μηχανισμό δοσομέτρησης) μία ποσότητά του για να εισέλθει στην αναπνευστική ροή. Στο Turbuhaler της εταιρίας AstraZeneca, που απεικονίζεται στο σχήμα 3.9, η δοσολογία επιτυγχάνεται με την περιστροφή του κατώτερου δίσκου (ο οποίος επανέρχεται στη θέση του) και πρέπει να συγχρονιστεί σωστά με την αναπνοή. Η συσκευή χρησιμοποιείται και με μέσους ρυθμούς ροής ενώ μπορεί να περιέχει είτε μίγματα με βάση τη λακτόζη είτε αποκλειστικά τη φαρμακευτική ουσία χωρίς χρήση εκδόχου (Wetterlin, 1988).



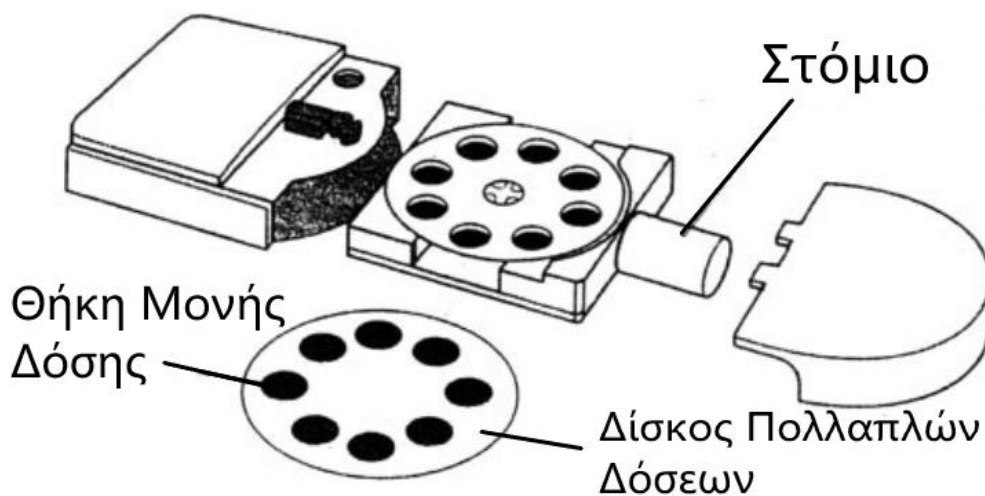
Σχήμα 3.9: Οι διατάξεις του εισπνευστήρα Turbuhaler της εταιρίας AstraZeneca (Basheti, 2014)

Όταν μια συσκευή με ένα γέμισμα είναι ικανή να παρέχει αρκετές μονές δόσεις (μια σε κάθε χρήση) οι οποίες είναι ατομικά συσκευασμένες σε μια διάταξη τότε ανήκει στην κατηγορία των DPIs πολλαπλών μονών δόσεων. Το πλεονέκτημα των συσκευών αυτών έναντι εκείνων με reservoir είναι ότι το μίγμα είναι σφραγισμένο μέχρι τη χρήση του σε μία προεξοχή πάνω στην διάταξη και, έτσι, να αποφεύγεται η επαφή του με οποιαδήποτε μορφή υγρασίας που θα επιδρούσε αρνητικά στις αεροδυναμικές του ιδιότητες. Ωστόσο ένα σημαντικό μειονέκτημα είναι ότι με τις συσκευές αυτές είναι εύκολο από λάθος του χρήστη να προετοιμαστεί διπλή δοσολογία κατά την ενεργοποίηση της συσκευής όπου η προεξοχή με κάποιο τρόπο καταστρέφεται και η σκόνη απελευθερώνεται (Young et al., 2007). Οι πιο δημοφιλείς εμπορικά διατάξεις είναι οι λωρίδες (strips) και οι δίσκοι (disks). Η λωρίδα της συσκευής Diskus της GlaxoSmithKline που απεικονίζεται στο σχήμα 3.10 περιέχει στις προεξοχές της μοναδιαίες φαρμακευτικές δόσεις. Όσο περισσότερο γίνεται χρήση της συσκευής, η λωρίδα ξετυλίγεται και γίνεται διάτρηση στα καλύμματα των προεξοχών που απομακρύνονται.



Σχήμα 3.10: Οι διατάξεις του εισπνευστήρα Diskus της εταιρίας GlaxoSmithKline (Basheti, 2014)

Το σχήμα 3.11 απεικονίζει με απλοποιημένο τρόπο τις διατάξεις μίας συσκευής που ονομάζεται Diskhaler και παράγεται επίσης από την εταιρία GlaxoSmithKline. Η συγκεκριμένη συσκευή χρησιμοποιεί έναν περιστρεφόμενο δίσκο 4-8 δόσεων ώστε να προσφέρει κάθε φορά καινούρια μονή δόση στον χρήστη. Κατά την ενεργοποίηση, η συσκευή τρυπάει τη μικρή θήκη από αλουμίνιο πάνω στο δίσκο και το περιεχόμενό της καταλήγει στο θάλαμο δοσολογίας (Atkins, 2005).



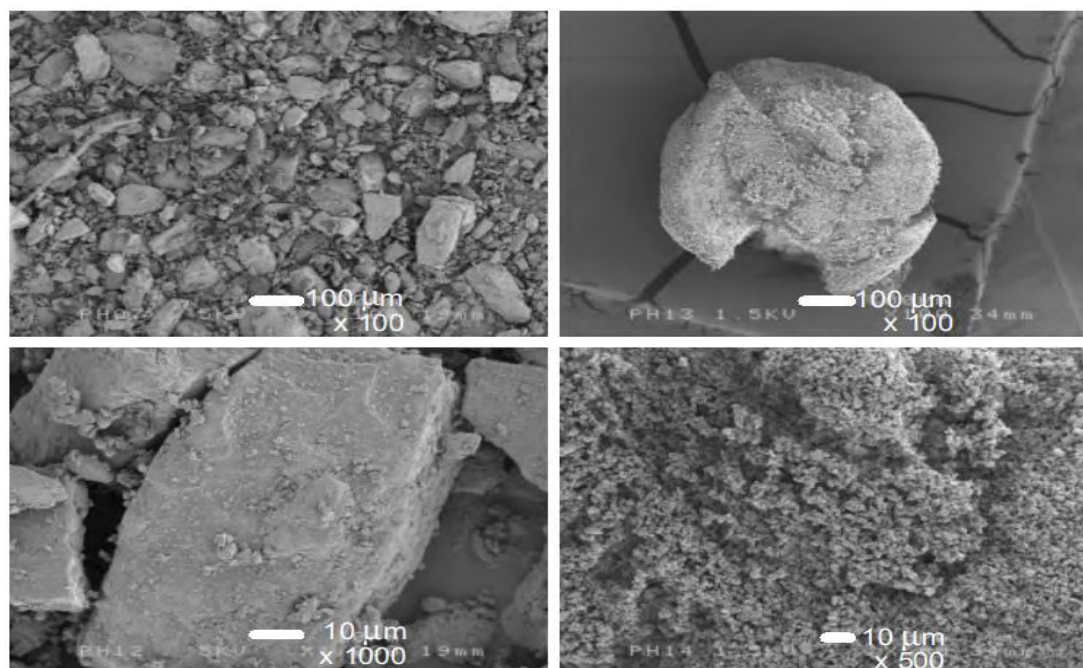
Σχήμα 3.11: Σχεδιάγραμμα της συσκευής Diskhaler της εταιρίας GlaxoSmithKline (Atkins, 2005)

3.4 Η σκόνη και οι σωματιδιακές αλληλεπιδράσεις

3.4.1 Το μίγμα σκόνης

Εντός της συσκευής η φαρμακευτική ουσία και το έκδοχο συνυπάρχουν ως μίγμα σε μορφή σκόνης. Η σκόνη αποτελεί ένα πολύπλοκο διφασικό σύστημα αερίου-στερεού, δυσκολότερο στη μελέτη του από συστήματα αερίων ή υγρών καθώς δεν βρίσκεται σε ισορροπία με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται για την μελέτη του εμπειρικές εξισώσεις ή παραδοχές. Σε στατική κατάσταση η σκόνη συμπεριφέρεται ως στερεό ενώ όταν εκτίθεται σε ροή ρευστοποιείται, παίρνοντας το σχήμα του μέσου στο εσωτερικό του οποίου κινείται (Pell et al, 1999). Οι ιδιότητες της σκόνης, και ιδιαίτερα η αεροδυναμική της συμπεριφορά, μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με τις φυσικοχημικές ιδιότητες, το μέγεθος, τη μορφολογία και την διαφορά μεγέθους των σωματιδίων που την απαρτίζουν (Telko & Hickey, 2005).

Εκτός από τα **μίγματα προσκόλλησης** (δηλαδή την φαρμακευτική ουσία προσκολλημένη πάνω σε λεπτά ή, κυρίως, μεγάλα έκδοχα) υπάρχει άλλη μια δημοφιλής μέθοδος προετοιμασίας της σκόνης χωρίς μεταφορικά σωματίδια. Περιλαμβάνει τον σχηματισμό **σφαιριδίων** εξ ολοκλήρου από φαρμακευτικά σωματίδια (ή με την προσθήκη ελάχιστων λεπτών εκδόχων, τα οποία θα περιγράψουμε παρακάτω) που συγκεντρώνονται με τους ίδιους μηχανισμούς που αναλύθηκαν ήδη. Η προσκόλλησή τους είναι ικανοποιητική για τον τεχνικό χειρισμό της συσκευής αλλά αρκετά ανίσχυρη ώστε να επιτυγχάνεται σχεδόν πλήρης αποκόλληση κατά την ενεργοποίηση (Hartmann et al., 2011)



Σχήμα 3.12: SEM φωτογραφία φαρμακευτικών μιγμάτων από δύο DPI. Diskus (αριστερά) και Turbuhaler (δεξιά) (Koning, 2001)

Στο σχήμα 3.12 απεικονίζεται μία φωτογραφία ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης (scanning electron microscope-SEM) από μίγματα σκόνης για DPI. Αριστερά βλέπουμε το περιεχόμενο ενός Diskus όπου απεικονίζεται ένα μίγμα μονοένυδρης α-λακτόζης (έκδοχο) με φλουטיκαζόνη(φάρμακο). Στην κάτω εικόνα, με κοντινότερη εστίαση, διακρίνονται τα σωματίδια φλουטיκαζόνης προσκολλημένα πάνω στη λακτόζη. Στη δεξιά πλευρά διακρίνουμε τα σωματίδια βουδεσονίδης ενός Turbuhaler τα οποία αν εστιάσουμε παρατηρούμε πως έχουν σχηματίσει ένα σφαιρικό συσσωμάτωμα χωρίς την προσθήκη εκδόχου (Koning, 2001).

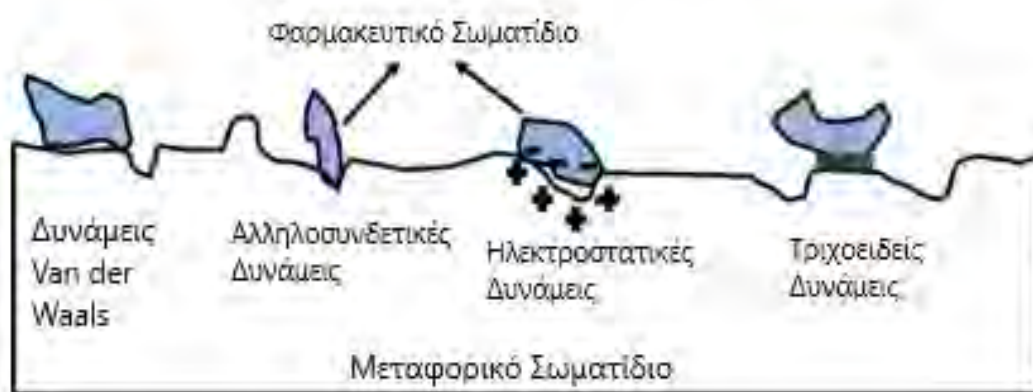
Έχοντας αναλύσει τα βασικά στοιχεία της συσκευής και του μίγματος ενός DPI παρουσιάζουμε στον πίνακα 3-1 δημοφιλείς εμπορικά συσκευές και πληροφορίες για το σύστημα δοσολογίας και τη μορφή του χορηγούμενου μίγματος.

Πίνακας 3-1: Συνηθισμένοι DPI στο εμπόριο (Deb et al. 2020)

Συσκευή	Κατασκευαστής	Μηχανισμός Δόσης	Φαρμακευτικό Μίγμα
Μονής Δόσης			
Spinhaler	Rhône-Poulenc Rorer	Κάψουλα (Spincaps)	Σφαιρίδια
Rotahaler	GlaxoSmithKline	Κάψουλα (Rotacaps)	Μίγμα Προσκόλλησης
Πολλαπλής Δόσης			
Πολλαπλών Μονών Δόσεων			
Diskhaler	GlaxoSmithKline	Δίσκος (Rotadisk)	Μίγμα Προσκόλλησης
Diskus	GlaxoSmithKline	Λωρίδα	Μίγμα Προσκόλλησης
Reservoir			
Turbuhaler	AstraZeneca	Ελεύθερο Μίγμα	Σφαιρίδια
Easyhaler	Orion	Ελεύθερο Μίγμα	Μίγμα Προσκόλλησης

3.4.2 Διασωματιδιακές Δυνάμεις

Δύο είναι οι σημαντικές κατηγορίες σωματιδιακών δυνάμεων που πρέπει να ληφθούν υπόψιν στον σωστό σχεδιασμό ενός DPI, οι δυνάμεις προσκόλλησης μεταξύ φαρμακευτικών σωματιδίων (drug-drug cohesive forces) και οι δυνάμεις προσκόλλησής τους με τα έκδοχα (drug-carrier adhesive forces). Όπως αναφέρθηκε ήδη, μια ισορροπία πρέπει να βρεθεί σε αυτές τις δυνάμεις ώστε τα έκδοχα να μεταφέρουν τα φαρμακευτικά σωματίδια εκτός της συσκευής αλλά και να τα αποχωρίζονται όταν εισέλθουν στον οργανισμό, οπότε ο σωστός υπολογισμός τους είναι απαραίτητος για την απόθεση ικανοποιητικού αριθμού φαρμακευτικών σωματιδίων στους πνεύμονες. Για τη δεύτερη κατηγορία δυνάμεων ισχύει η μελέτη που αφορά τις δυνάμεις ανάμεσα σε μικρά σωματίδια και μεγάλες επιφάνειες (καθώς η διάμετρος του εκδόχου είναι πολύ μεγαλύτερη). Οι δυνάμεις που κυριαρχούν είναι οι Van der Waals, οι αλληλοσυνδετικές δυνάμεις (interlocking forces), οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις (electrostatic forces) και οι τριχοειδείς δυνάμεις (capillary forces).



Σχήμα 3.13: Οι βασικές κατηγορίες δυνάμεων υπεύθυνες για την προσκόλληση των φαρμακευτικών σωματιδίων στα έκδοχα (Peng et al., 2016)

- Οι δυνάμεις **Van der Waals** είναι αδύναμες αλλά σημαντικές διασωματιδιακές δυνάμεις που οφείλονται στις ατομικές ιδιότητες των δύο ουσιών. Εξαρτώνται πάρα πολύ από το σχήμα (άρα και την τραχύτητα) των σωματιδίων καθώς και από την μεταξύ τους απόσταση. Λαμβάνονται υπόψιν μόνο σε πάρα πολύ μικρές αποστάσεις και φθίνουν απότομα όταν τα σωματίδια απομακρύνονται μεταξύ τους (Finlay, 2011).
- Οι **αλληλοσυνδετικές** δυνάμεις εμφανίζονται όταν τα μικρά σωματίδια παγιδεύονται σε κοιλότητες του εκδόχου μετά από έντονη επαφή (Pilcer et al., 2012)
- Οι **ηλεκτροστατικές** δυνάμεις προκαλούνται από δύο διαφορετικά φορτισμένες επιφάνειες που έρχονται σε επαφή (Pilcer et al., 2012)

- Οι **τριχοειδείς** δυνάμεις εμφανίζονται όταν υπάρξει μία ‘γέφυρα’ υγρού ανάμεσα στα δύο σωματίδια, η οποία τα συγκρατεί ενωμένα και η μορφή της επηρεάζεται έντονα από την τοπική υγρασία (Young & Price, 2004)

Οι Van der Waals είναι ασθενείς ηλεκτρομαγνητικές δυνάμεις που προκύπτουν από τις μοριακές ηλεκτρομαγνητικές ιδιότητες ενός σωματιδίου και δεν θα αναλυθούν εκτενώς. Η τιμή τους είναι σημαντική μόνο όταν μικρά σωματίδια βρίσκονται σε απόσταση ίδια τάξης μεγέθους με μία μοριακή διάμετρο (0,2-10 nm) (Visser, 1989). Επίσης, όταν πρόκειται για μικρά σωματίδια, η τιμή τους επηρεάζεται σχεδόν εξ ολοκλήρου από ένα επιφανειακό τμήμα του σωματιδίου και όχι ολόκληρο τον όγκο του, με αποτέλεσμα να είναι σχεδόν αδύνατο αυτή να υπολογιστεί αναλυτικά σε πραγματικές συνθήκες με τραχιά και άμορφα σωματίδια που η γεωμετρία τους είναι τυχαία και όχι σφαιρική (Finlay, 2001). Παρόλα αυτά, για την απόκτηση μίας θεωρητικής γενικής εικόνας, ο Tadmor το 2001 κατέληξε μετά από θεωρητική μαθηματική ανάλυση σε μία σχέση που εκφράζει την ελκτική δύναμη Van der Waals ανάμεσα σε δύο σώματα με τελείως σφαιρικό σχήμα. Η σχέση (3.3) δεν χρησιμοποιείται πρακτικά και φέρει διαφορετικά αποτελέσματα από πραγματικά δεδομένα (αν και στην ίδια τάξη μεγέθους) λόγω της απλοποίησης της γεωμετρίας των σωμάτων.

$$F_{VW}(r) = A \frac{R_1 R_2}{6r^2(R_1 + R_2)} \quad (3.3)$$

Όπου: R_1, R_2 - οι ακτίνες των σωμάτων, r - η απόσταση μεταξύ των επιφανειών των σφαιρών και A - η σταθερά του Hamaker.

Σύμφωνα με τη σελίδα Wikipedia η σταθερά του Hamaker υπολογίζεται από τη σχέση:

$$A = \pi^2 C \rho_1 \rho_2 \quad (3.4)$$

Όπου: ρ_1, ρ_2 - οι πυκνότητες των σωμάτων και C - ένας συντελεστής διασωματιδιακής επίδρασης διαφορετικός σε κάθε εφαρμογή

Στην ίδια πηγή αναφέρεται πως οι δυνάμεις Van der Waals έχουν ισχύ μόνο σε απόσταση κάποιων εκατοντάδων angstrom (10^{-10} m) καθώς η δύναμη είναι αντιστρόφως ανάλογη του r σε μεγάλο βαθμό.

Μπορούμε επίσης χρησιμοποιώντας θεωρητικές σχέσεις να εξηγήσουμε γιατί αυτή η δύναμη είναι σημαντική μόνο σε μικρά σωματίδια. Θα χρησιμοποιήσουμε τη σχέση του Finlay (2001) αλλά αυτή τη φορά για την δύναμη ανάμεσα σε σφαίρα και άπειρη επίπεδη επιφάνεια (που στην περίπτωση μας μπορεί να αποτελέσει προσέγγιση για τα τοιχώματα της συσκευής, την επιφάνεια του στρώματος σκόνης, ακόμα και για ένα πολύ μεγάλο σωματίδιο μεταφοράς):

$$F_{VW}(r) = A \frac{R}{6r^2} \quad (3.5)$$

Όπου: R- Η ακτίνα της σφαίρας, r- η απόσταση μεταξύ των επιφανειών σφαίρας και τοίχου και A- η σταθερά του Hamaker

Για την βαρυτική δύναμη σφαίρας με σταθερή πυκνότητα ρ εύκολα προκύπτει:

$$W = mg = \rho Vg = 4\pi\rho g \frac{R^3}{3} \quad (3.6)$$

Όπου: R- Η ακτίνα της σφαίρας, g- η τοπική επιτάχυνση της βαρύτητας, m- η μάζα της σφαίρας και V- ο όγκος της σφαίρας

Από την σχέση (3.5) παρατηρούμε πως με σταθερή την απόσταση των σωματιδίων r οι δυνάμεις Van der Waals αυξάνονται γραμμικά με την ακτίνα του σωματιδίου. Από τη σχέση (3.6), όμως παρατηρούμε πως το βάρος είναι ανάλογο με την τρίτη δύναμη της ακτίνας, άρα παρουσιάζει πιο απότομες αυξήσεις σε μεγαλύτερων διαστάσεων σφαίρες. Για μεγάλα, λοιπόν, σωματίδια οι δυνάμεις Van der Waals γίνονται αμελητέες μπροστά σε άλλες δυνάμεις, όπως οι βαρυτικές και ο προσδιορισμός τους δεν έχει νόημα. Γενικά η επιρροή τους περιορίζεται σε σωματίδια μικρότερα από 10 μm σε διάμετρο (Visser, 1989).

Όταν το ρευστό είναι αέρας οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις μπορούν επίσης να αποτελέσουν σημαντικό παράγοντα προσκόλλησης σωματιδίων. Σύμφωνα με τον Visser (2001) αυτό μπορεί να συμβεί είτε με τριβοηλεκτρική φόρτιση είτε με τη δημιουργία διαφοράς δυναμικού όταν σώματα με διαφορετικό έργο εξαγωγής έρχονται σε επαφή. Οι σχέσεις για την πρώτη και την δεύτερη περίπτωση είναι οι (3.7) και (3.8) αντίστοιχα. Η πρώτη αφορά τριβοηλεκτρική δύναμη ανάμεσα σε ένα φορτισμένο και ένα μη φορτισμένο σωματίδιο (και τα δύο σφαιρικά) ενώ η δεύτερη την δύναμη από τη διαφορά δυναμικού ανάμεσα σε σφαιρικό σωματίδιο και ένα σώμα από διαφορετικό υλικό.

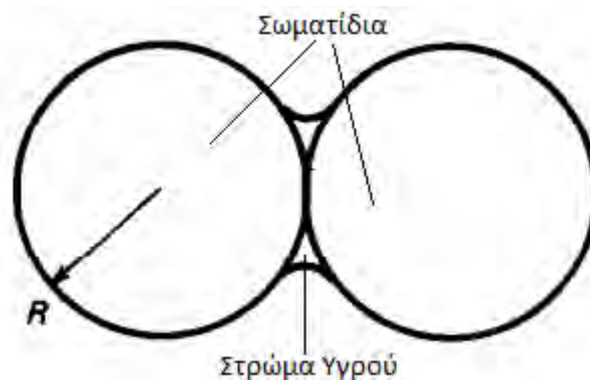
$$F_C = Q^2 \times \frac{1 - \frac{H}{\sqrt{R^2 + H^2}}}{16\pi\epsilon_0 H^2} \quad (3.7)$$

$$F_W = \pi\epsilon_0 \frac{(\Delta U)^2}{H} \quad (3.8)$$

Όπου: R-η ακτίνα της σφαίρας, H- η απόσταση των σωμάτων, Q-το ηλεκτρικό φορτίο και ϵ_0 - η διαπερατότητα κενού

Με την αύξηση της υγρασίας μπορεί οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις να γίνονται αμελητέες αλλά οι τριχοειδείς μπορεί να επηρεάσουν αρκετά την σωματιδιακή προσκόλληση. Ιδιαίτερα για σχετική υγρασία με τιμή μεγαλύτερη του 60 % δημιουργείται ανάμεσα στα σωματίδια ένα στρώμα υγρού που δυσκολεύει την μεταξύ τους απομάκρυνση. Η ελκτική δύναμη που ασκείται σε δύο πανομοιότυπα σφαιρικά σωματίδια ακτίνας R λόγω του στρώματος υγρού επιφανειακής τάσης γ είναι (Finlay, 2001):

$$F_W = 2\pi\gamma R \quad (3.9)$$



Σχήμα 3.14: Το στρώμα υγρού που ενισχύει την προσκόλληση των σωματιδίων μεταξύ τους σε περιπτώσεις μεγάλης υγρασίας (Visser, 1989)

3.4.3 Λεπτά Έκδοχα

Είδαμε ότι τα δυαδικά συστήματα φαρμάκου-εκδόχου παρέχουν ευκολότερη ρευστοποίηση και, κατ' επέκταση, καλύτερο FPF. Πολλές παρασκευές όμως, για τη βελτίωση της λειτουργείας του DPI, χρησιμοποιούν τριαδικό μίγμα με πρόσθετο συστατικό τα λεπτά έκδοχα. Πρόκειται για έκδοχα επεξεργασμένα σε μικρό μέγεθος. Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία για τις ακριβείς διαστάσεις τους αλλά συνήθως αυτές κυμαίνονται στην ίδια τάξη μεγέθους με τα φαρμακευτικά σωματίδια (Peng et al., 2016). Γενικά από μελέτες έχει προκύψει ότι το μέγεθος πρέπει να κυμαίνεται σε τιμές από 5 έως 8 μm (Jones & Price, 2006).

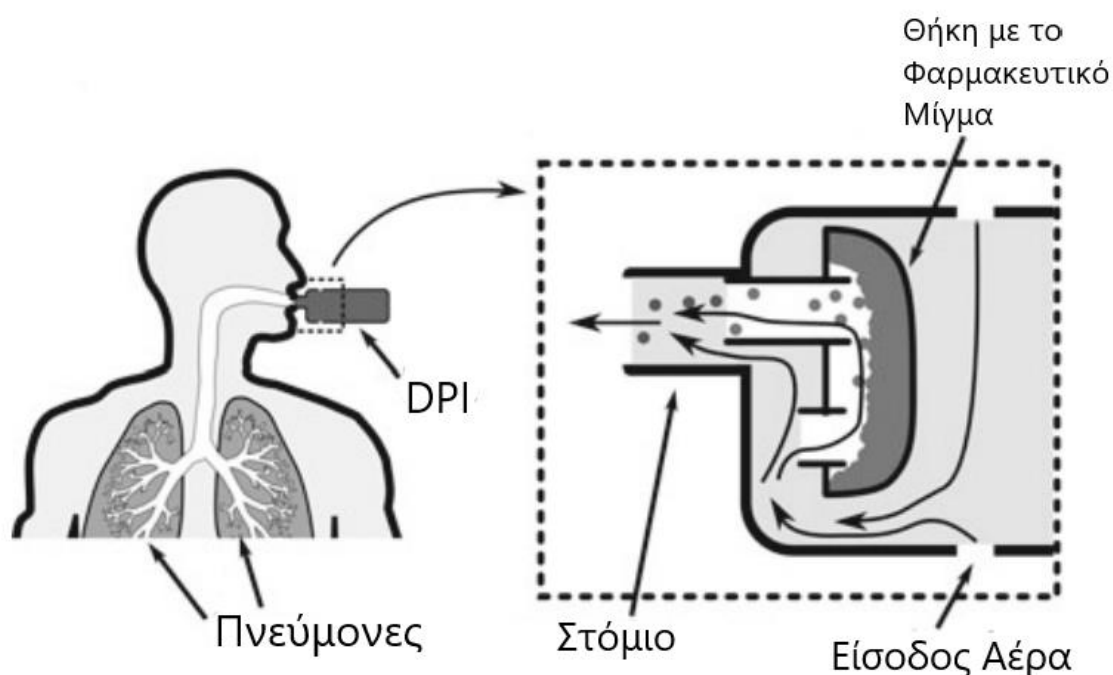
Υπάρχουν πολλές θεωρίες για τον τρόπο που τα λεπτά έκδοχα βελτιώνουν την απόδοση της συσκευής. Οι Grasmeyer et al. (2014) υποστηρίζουν ότι λόγω συγκεκριμένων φυσικοχημικών ιδιοτήτων (που προσδιορίζουν και την ισχύ διασωματιδιακών δυνάμεων που θα αναλυθούν παρακάτω) υπάρχουν περιοχές στην επιφάνεια των μεταφορικών σωματιδίων πιο ευνοϊκές για την προσκόλληση των φαρμακευτικών, κάτι που οδηγεί σε δυσκολίες όταν έρθει η στιγμή να αποσπαστούν κατά την ενεργοποίηση της συσκευής. Τα λεπτά έκδοχα καταλαμβάνουν αυτές τις θέσεις ώστε το φάρμακο να συγκεντρώνεται σε σημεία που οι διασωματιδιακές δυνάμεις είναι πιο ασθενείς. Οι Jones et al. (2008), από την άλλη, υποστηρίζουν ότι τα λεπτά έκδοχα σχηματίζουν πιο αποτελεσματικά συσσωματώματα με το φάρμακο σε ένα δυαδικό σύστημα, δηλαδή χωρίς την χρήση των μεγάλων μεταφορικών εκδόχων. Στο εμπόριο σήμερα χρησιμοποιούνται και τέτοια μίγματα.

Δυστυχώς οι συνθήκες χορήγησης διαφέρουν σε διαφορετικούς ασθενείς, συσκευές, ασθένειες και άλλους παράγοντες. Έτσι είναι πολύ δύσκολο να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης των εκδόχων από μια γενική σκοπιά. Τα περισσότερα δεδομένα προκύπτουν από *in vitro* πειράματα συγκεκριμένων συνθηκών. Ένα αξιολογικό συμπέρασμα από μελέτη των Tee et al. (2000), που μάλιστα συμβαδίζει και με τις παραπάνω θεωρίες, είναι ότι σε αντίθεση με τα μεγάλα έκδοχα-μεταφορείς, στα λεπτά η χημική σύσταση δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την βελτίωση του FPF. Τα πειράματά τους με λεπτά έκδοχα λακτόζης, μανιτόλης και σορβιτόλης έδειξαν ότι η σημαντική συνεισφορά τους οφείλεται κυρίως στο μέγεθός τους.

Υπάρχουν επίσης ισχυρισμοί ότι η χρήση εκδόχων συνεισφέρει πολύ πιο άμεσα στην βελτίωση του FPF καθώς η συμμετοχή τους στο μίγμα διευκολύνει την ρευστοποίηση του μίγματος, όπως θα δούμε παρακάτω (Shur et al., 2007).

3.5 Ρευστοποίηση Φαρμακευτικού Μίγματος

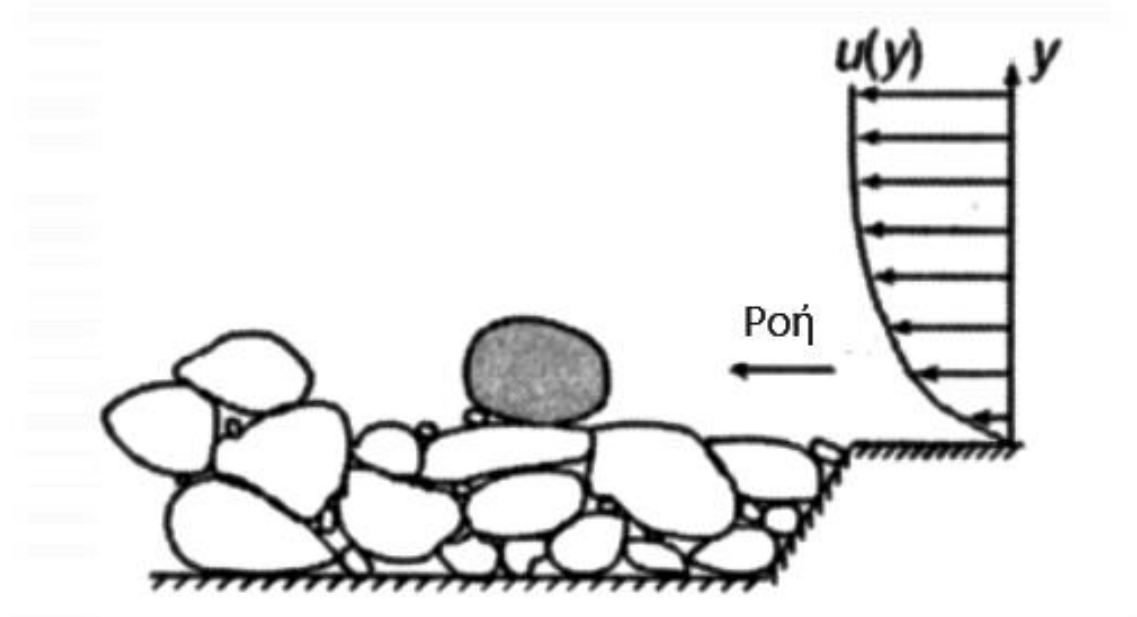
Η χρήση του DPI εφόσον όλα τα τμήματα είναι σωστά σχεδιασμένα και τοποθετημένα ξεκινάει με την διαδικασία ρευστοποίησης του μίγματος ώστε να ξεκινήσει η ροή. Με την εισπνοή του χρήστη, ο αέρας διέρχεται από το εσωτερικό της συσκευής περνώντας το εκτεθειμένο ακίνητο στρώμα (που τοποθετείται ανάμεσα στην είσοδο και την έξοδο του αέρα), όπως φαίνεται στο σχήμα 3.15, το οποίο τελικά εντάσσεται στην κίνηση του ρευστού.



Σχήμα 3.15: Η συνηθισμένη εσωτερική διάταξη για την επίτευξη ροής σε έναν τυπικό DPI (Kopsch et al., 2019)

Πρέπει, λοιπόν, να επιτευχθεί μία μετάβαση στην κατάσταση του στρώματος από στερεή σε αιωρούμενη, ώστε να αρχίσει να συμπεριφέρεται ως ρευστό. Μεγάλης σημασίας είναι ο σχεδιασμός και αναλογίες του μίγματος να είναι σε κάθε εφαρμογή κατάλληλα. Οι σημερινοί διαθέσιμοι DPIs διακρίνονται σε **παθητικούς**, όπου η ενέργεια ρευστοποίησης προσφέρεται αποκλειστικά από την δύναμη εισπνοής του ασθενούς, και **ενεργητικούς**, όπου χρησιμοποιείται μία εξωτερική πηγή ενέργειας για την πρόκληση σωματιδιακής αιώρησης (Atkins & Crowder, 2004).

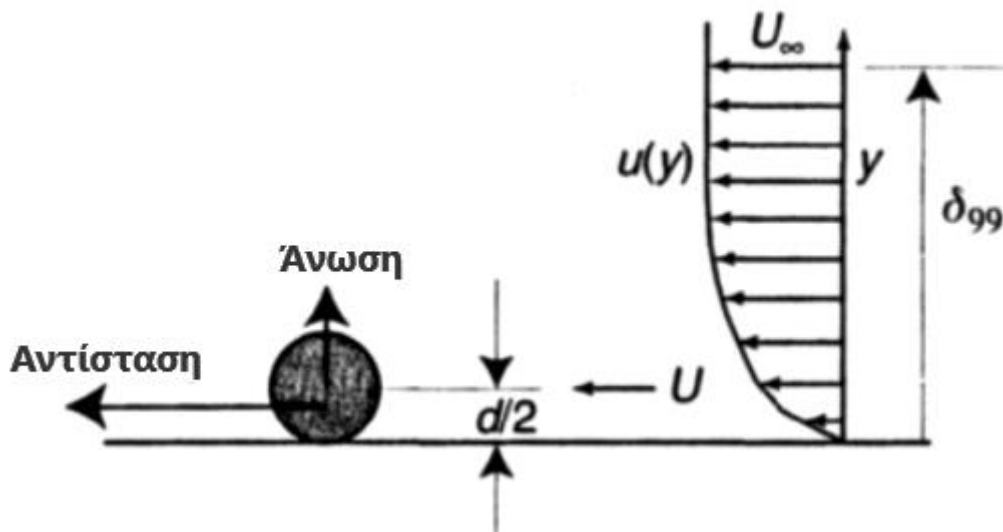
Για την ρευστοποίηση του μίγματος πρέπει οι αεροδυναμικές δυνάμεις (άνωση και αντίσταση- lift and drag) που ασκούνται πάνω στο σε ένα συσσωμάτωμα να ξεπεράσουν τις βαρυτικές δυνάμεις και τις δυνάμεις προσκόλλησης αυτού σε άλλα συσσωματώματα του στρώματος. Το σχήμα 3.16 μας προσφέρει μία ένδειξη του προβλήματος με y την κάθετη απόσταση και $u(y)$ η ταχύτητα του αέρα συναρτήσει της απόστασης αυτής.



Σχήμα 3.16: Το προφίλ της ταχύτητας του αέρα συναρτήσει του ύψους πάνω από το στρώμα της σκόνης (Finlay, 2001)

Οι λόγοι που αυτό το πρόβλημα δεν μπορεί να εξεταστεί θεωρητικά είναι η τραχύτητα της επιφάνειας και το τυχαίο σχήμα των σωματιδίων, η ροή η οποία δεν είναι στρωτή, και το στρώμα που αποτελείται από άλλα σωματίδια, άρα δεν είναι επίπεδο.

Παρόλα αυτά για να αποκτήσουμε μία ιδέα για τις τάξεις μεγέθους των δυνάμεων αξίζει μια θεωρητική μελέτη με την παραδοχή τελείως σφαιρικού σωματιδίου, επίπεδου δαπέδου (και τα δύο λείας επιφάνειας) και στρωτής ροής.



Σχήμα 3.17: Η αεροδυναμική μελέτη ενός σωματιδίου σε ιδανικές, θεωρητικές συνθήκες (Finlay, 2001)

Στο σχήμα 3.17 d είναι η διάμετρος της σφαίρας, U η ταχύτητα στο κέντρο της δ_{99} το πλάτος του οριακού στρώματος ροής (όπου η ταχύτητα γίνεται κατά 99% ίση με την ταχύτητα U_{∞} μακριά από την σκόνη).

Οι δυνάμεις άνωσης και αντίστασης στη σφαίρα είναι (Finlay, 2001):

$$L = \frac{1}{2} C_L \rho A_f U^2 \quad (3.10)$$

$$D = \frac{1}{2} C_D \rho A_f U^2 \quad (3.11)$$

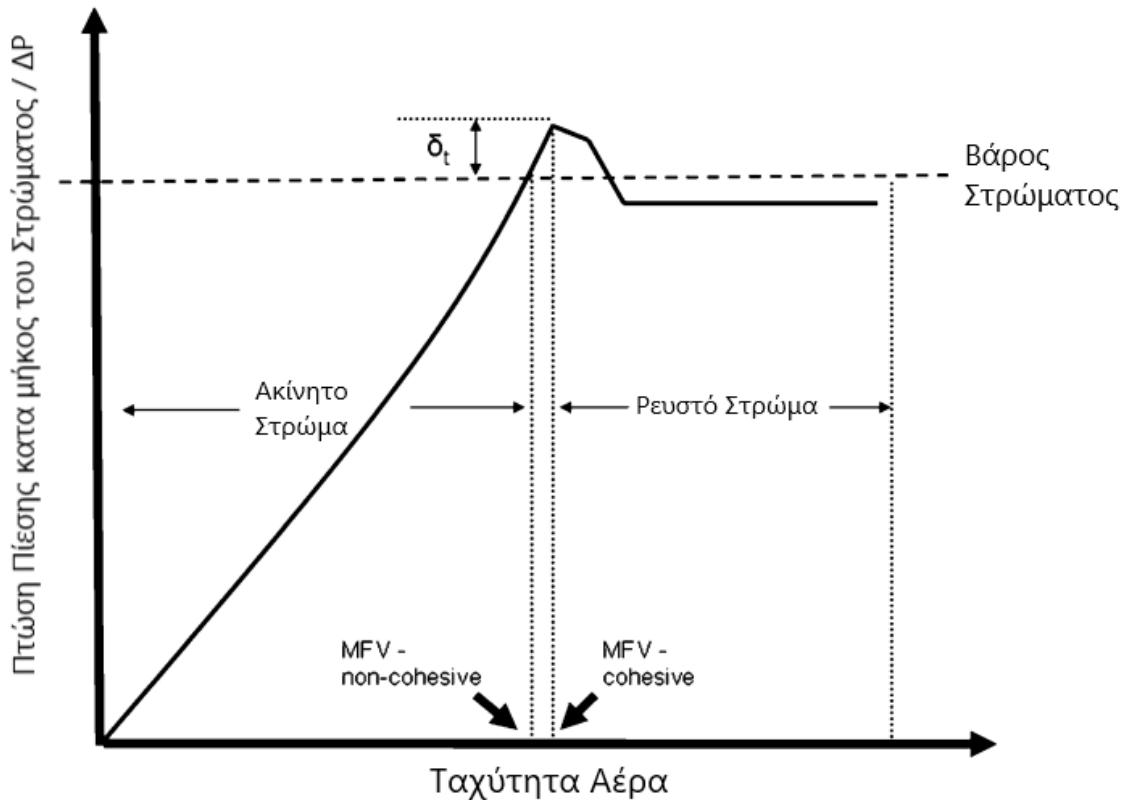
Όπου: C_L , C_D -συντελεστές άνωσης και αντίστασης, ρ - η πυκνότητα του αέρα και A_f - η αεροδυναμική επιφάνεια επαφής αέρα-σωματιδίου

Οι συντελεστές άνωσης και αντίστασης είναι αδιάστατα μεγέθη που διαφέρουν σε κάθε εφαρμογή. Η τιμή τους είναι συνάρτηση της γεωμετρίας του σωματιδίου, της ταχύτητας και των φυσικοχημικών ιδιοτήτων του αέρα, του πλάτους του οριακού στρώματος και άλλων μεγεθών (Willetts & Naddeh, 1986).

Για την επιφάνεια επαφής ισχύει:

$$A_f = \frac{\pi d^2}{4} \quad (3.12)$$

Από την εξίσωση (3.12) βλέπουμε ότι η άνωση αυξάνεται αναλογικά με το τετράγωνο της σωματιδιακής διαμέτρου. Είναι, λοιπόν, λογικό τα μεταφορικά σωματίδια να έχουν πολύ καλύτερες ανωστικές ιδιότητες από τα φαρμακευτικά.



Σχήμα 3.18: The Role of Fines in the Modification of the Fluidization and Dispersion Mechanism Within Dry powder Inhaler Formulations Jagdeep Shur

Πιο πρακτικά, με την ροή του αέρα δημιουργείται διαφορά πίεσης (ΔP) κατά μήκος του στρώματος σκόνης. Όσο μεγαλύτερη αντίσταση στη ροή (Drag) έχει το στρώμα τόσο πιο γρήγορα αυξάνεται η διαφορά αυτή. Για την επίτευξη ροής το ΔP δεν αρκεί μόνο να ξεπεράσει την πίεση που ασκεί το βάρος της σκόνης αλλά και μία επιπλέον πίεση (δ_t) που δημιουργείται από διασωματιδιακές δυνάμεις. Όπως φαίνεται στο διάγραμμα του σχήματος 3.18, αρχικά το ΔP εξαρτάται γραμμικά από την ταχύτητα του αέρα. Σε μια συγκεκριμένη τιμή επιτυγχάνεται η ελάχιστη ταχύτητα ροής (Minimum Fluidization Velocity-MFV). Η MFV είναι η ελάχιστη ταχύτητα για την επίτευξη ροής και η τιμή της διαφέρει αν η σκόνη αποτελείται από ένα μίγμα χωρίς διασωματιδιακές δυνάμεις (non-cohesive) ή από σωματίδια προσκολλημένα μεταξύ τους (cohesive). Στην πρώτη περίπτωση πρέπει να υπερνικηθεί πίεση ίση με το βάρος της σκόνης ενώ στην δεύτερη η ταχύτητα πρέπει να αυξηθεί περαιτέρω για να ξεπεραστεί και η δ_t . Αυτό συμβαίνει επειδή η διασωματιδιακές δυνάμεις σχετίζονται άμεσα με την εφελκυστική αντοχή του μίγματος. Όταν η MFV-cohesive επιτευχθεί η πτώση πίεσης μειώνεται με την ταχύτητα μέχρι μία σταθερή τιμή και το μίγμα είναι σε κατάσταση ροής (Valverde et al., 1998).

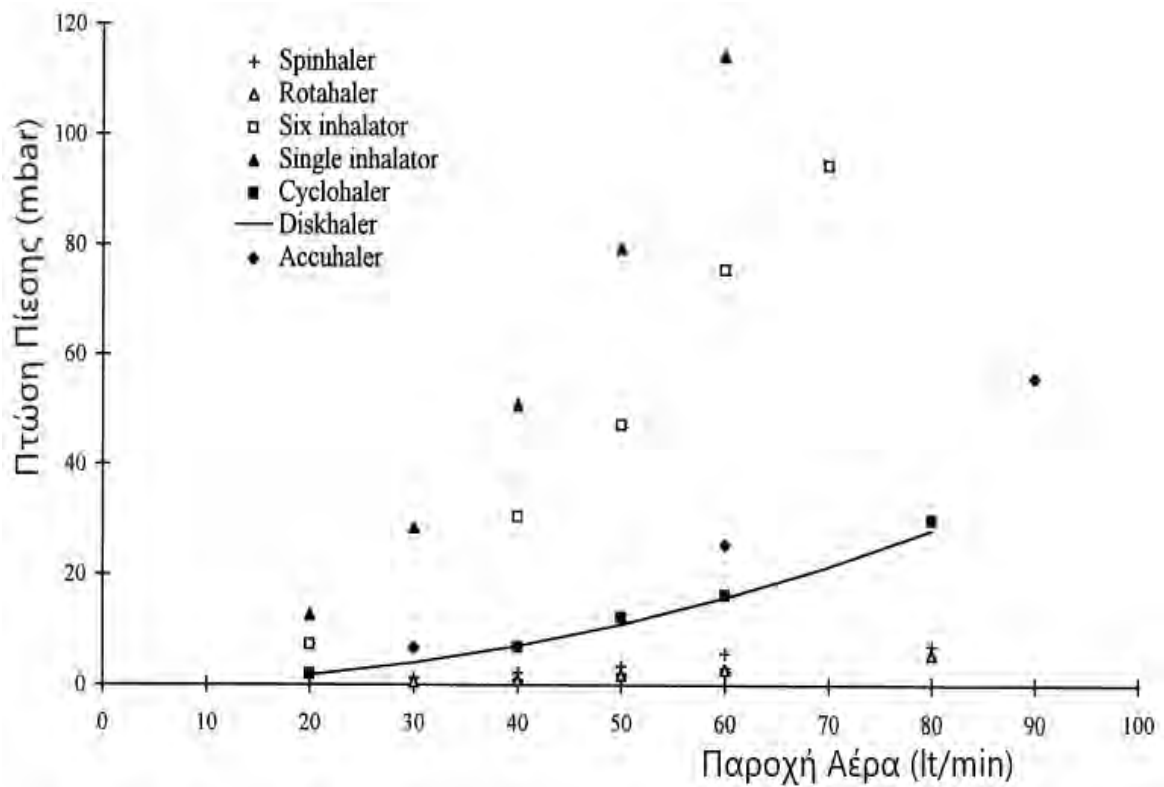
Ενδιαφέρον είναι να αναφερθεί ξανά η συμβολή που μπορεί να έχει η προσθήκη λεπτών εκδόχων στην παραπάνω διαδικασία. Σύμφωνα με μελέτες πολλών περιπτώσεων των Shur et al. το 2008 η προσθήκη λεπτών εκδόχων αυξάνει τις διασωματιδιακές δυνάμεις (άρα και το όριο εφελκυσμού της σκόνης). Αυξάνεται, λοιπόν, και η δύναμη αντίστασης στην ροή και η τιμή της MFV μετατοπίζεται σε υψηλότερη τιμή. Η αύξηση της απαραίτητης δύναμης αντίστασης που πρέπει να υπερνικηθεί για την επίτευξη ροής αυξάνει και τις πιθανότητες φαρμακευτικά σωματίδια να αποχωριστούν τα τοιχώματα των μεταφορικών εκδόχων κατά την έναρξη της ροής, φαινόμενο πολύ σημαντικό για την βελτίωση του FPF, όπως θα δούμε παρακάτω.

Ανάλογα με το σχήμα και την διάταξη ενός DPI η ροή του αέρα μπορεί να παρουσιάσει μεγαλύτερη αντίσταση διαπερνώντας τη συσκευή. Αυτό γενικά οδηγεί σε καλύτερες αποθέσεις καθώς η αντίσταση δημιουργεί τύρβη που προκαλεί ευκολότερα την άνωση του στρώματος. Αυτό βέβαια δεν ισχύει πάντα καθώς η ροή είναι μία περίπλοκη διαδικασία. Η αντίσταση είναι σημαντικό μέγεθος για έναν DPI και εκφράζεται ως:

$$R = \frac{\sqrt{\Delta P}}{Q} \quad (3.13)$$

Όπου ΔP είναι η πτώση πίεσης στο μήκος της συσκευής και Q η ογκομετρική παροχή του αέρα. Προφανώς όσο αυξάνεται η τιμή του R ο αέρας διέρχεται δυσκολότερα από τη συσκευή.

Οι Scrichana et al. το 1998 δημοσίευσαν ένα πείραμα που σχετίζει την αντίσταση της ροής με την απόδοση διάφορων συσκευών. Οι DPI που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι Rotahaler (GlaxoSmithKline, Ware, Ηνωμένο Βασίλειο), Spinhaler (Fisons, Loughborough, Ηνωμένο Βασίλειο), Cyclohaler (ISF, Ολλανδία), εισπνευστήρες Ingelheim (μονής δόσης και έξι δόσεων, Boehringer Ingelheim, Γερμανία), Diskhaler (GlaxoSmithKline) και Accuhaler (GlaxoSmithKline) και η πτώση πίεσης μετρήθηκε με τα ίδια όργανα από 20 έως 80 L/min με βήμα τα 10 L/min, όπως φαίνεται στο σχήμα 3.19. Εξάιρεση αποτελεί το Accuhaler, του οποίου τα δεδομένα προκύπτουν από μελέτη των Malton et al. (1996).



Σχήμα 3.19: Η πτώση πίεσης σε κάθε μία από τις χρησιμοποιούμενες συσκευές στο πείραμα συναρτήσεως της παροχής του αέρα (Scrichana et al., 1998)

Παρατηρούμε ότι υπάρχουν συσκευές με μεγάλη πτώση πίεσης (οπότε και αντίσταση) που παρουσιάζει και μεγάλη κλιμάκωση, όπως οι εισπνευστήρες Ingelheim, και συσκευές με μικρή και σχετικά αμετάβλητη πτώση πίεσης παρά την αύξηση της ροής, όπως το Spinhaler και το Rotahaler.

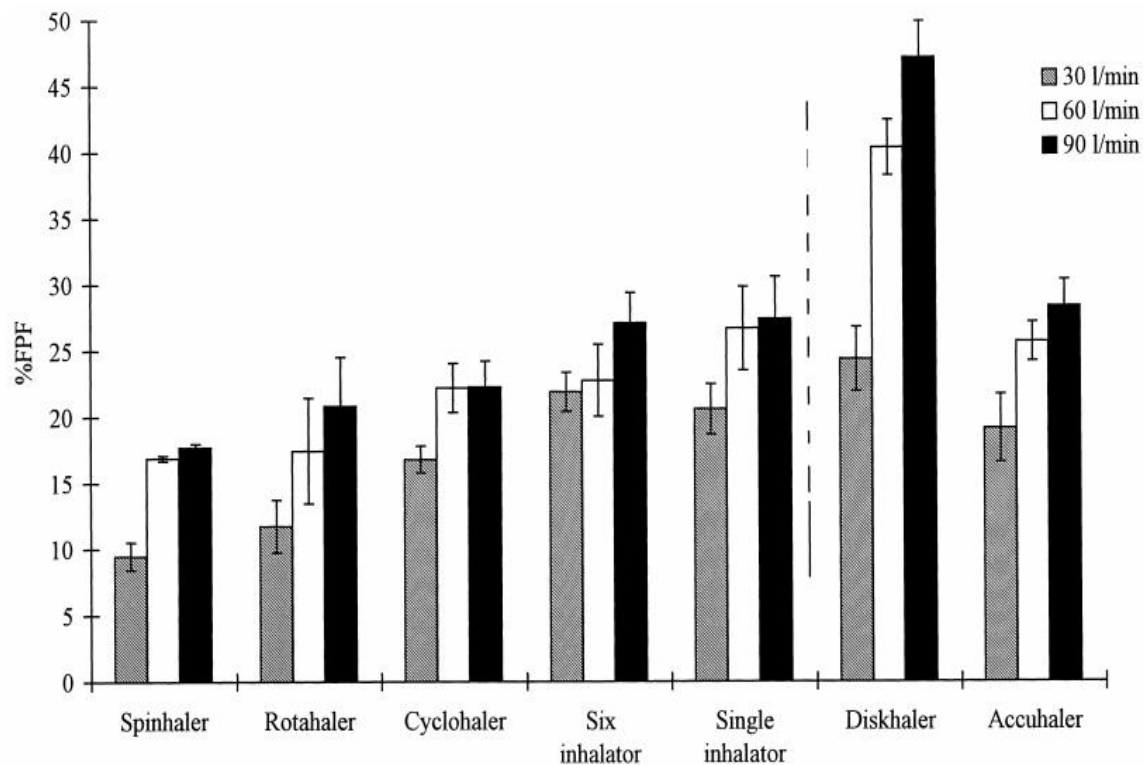
Στους DPI μικρότερων διαστάσεων δεδομένη παροχή πρέπει να διαπεράσει μικρότερο χώρο, με αποτέλεσμα η ταχύτητα του ρευστού και η τύρβη να αυξάνονται (αυξάνοντας και την πτώση πίεσης). Είναι, λοιπόν, αναμενόμενο, και επιβεβαιώνεται στον παρακάτω πίνακα, ότι μεγάλες εσωτερικές γεωμετρίες θα προκαλούν μικρότερη αντίσταση στη ροή.

Αντίσταση προσθέτει επίσης και η ύπαρξη πλέγματος, μία συσκευή του εσωτερικού της συσκευής που η χρησιμότητά της θα εξηγηθεί αργότερα. Οι ειδικές αντιστάσεις μετρήθηκαν στην ίδια μελέτη και παρουσιάζονται μαζί με γεωμετρικά στοιχεία στον πίνακα 3-2.

Πίνακας 3-2: Πληροφορίες για τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά, την ύπαρξη πλέγματος και την ειδική αντίσταση κάθε συσκευής (Scrichana et al., 1998)

Συσκευή	Σχήμα	Εσωτερική Διάμετρος	Πλέγμα	Όγκος Στομίου (mL)	Ειδική Αντίσταση (mbar/sec ⁻¹ L)
Spinhaler	Κωνικό	16,5 και 14,7	Όχι	4,7	3,5
Rotahaler	Κωνικό	19,3 και 13,3	Ναι	6,85	2,9
Ingelheim Μονής Δόσης	Κυλινδρικό	5,45	Ναι	0,56	18
Ingelheim 6 Δόσεων	Κωνικό	5,45 και 7,75	Ναι	0,98	14
Cyclohaler	Κυλινδρικό	10,08	Ναι	4,27	6,9
Diskhaler	Κωνικό	10 και 17,5 10,5 και 20	Ναι	3	6,7
Accuhaler	Κωνικό	21 και 9,5 5,5 και 3	Όχι	0,6	8,3

Οι Scrichana et al. κατόπιν εξέτασαν την απόδοση κάθε συσκευής όσον αφορά το PPF για διάφορες τιμές της παροχής του αέρα. Για τα Diskhaler και Accuhaler χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια παρασκευάσματα σφαιριδίων, ενώ οι υπόλοιπες συσκευές χορηγήθηκαν με τα ίδια μίγματα προσκόλλησης Rotacaps 400 mg. Οι μετρήσεις έγιναν in vitro για παροχές ίσες με 30, 60 και 90 L/min και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο διάγραμμα του σχήματος 3.20.



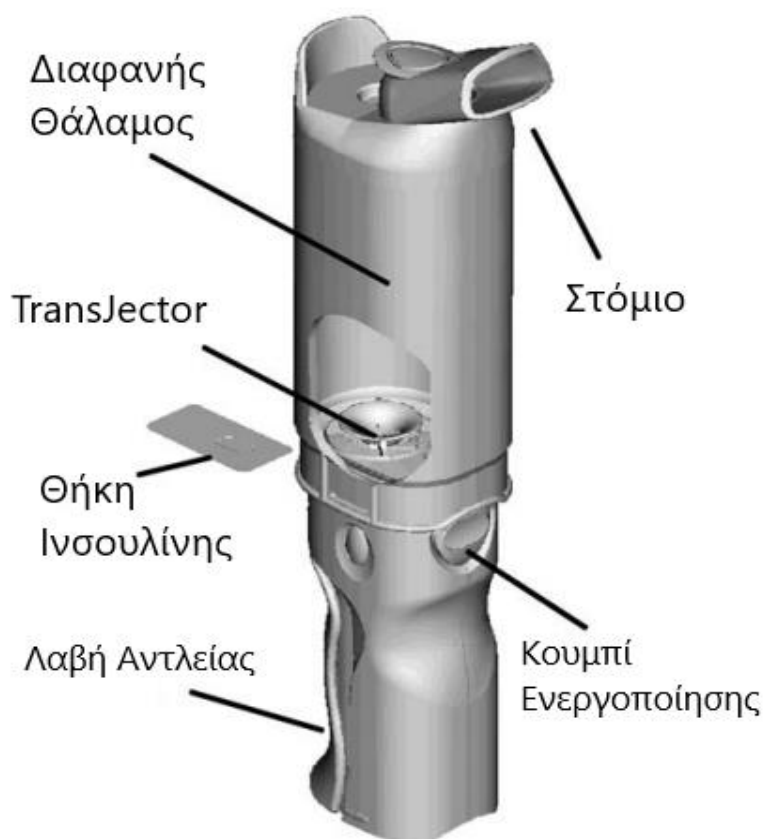
Σχήμα 3.20: Η απόδοση φαρμακευτικής χορήγησης της κάθε συσκευής σε τρεις διαφορετικές παροχές αέρα (Scrichana et al., 1998)

Το πρώτο πράγμα που παρατηρούμε είναι ότι τα Spinhaler και Rotahaler, οι συσκευές με τις μικρότερες αντιστάσεις, έχουν και το μικρότερο ποσοστό απόθεσης σε κάθε παροχή. Γενικά, υπάρχει μια τάση βελτίωσης της απόθεσης με την αύξηση της ειδικής αντίστασης. Η επίδοση εξαρτάται από την τύρβη, που είναι ανάλογη της ταχύτητας και αντιστρόφως ανάλογη του όγκου της συσκευής. Για το λόγο αυτό μεγάλες συσκευές σε μεγάλες παροχές έχουν παρόμοια αποτελέσματα με μικρότερες συσκευές σε μικρές παροχές. Για παράδειγμα, το Rotahaler με παροχή 90 L/min και ο εισπνευστήρας Ingelheim Μονής Δόσης με παροχή 30 L/min παρουσιάζουν το ίδιο κλάσμα απόθεσης φαρμακευτικών σωματιδίων (περίπου στο 21 %). Υπάρχουν επίσης συσκευές που η επίδοσή τους μεταβάλλεται ραγδαία με την αλλαγή ροής, όπως το Diskhaler (με την πιο εντυπωσιακή επίδοση παρά το γεγονός ότι αποτελούσε πιο παλιά τεχνολογία από το Accuhaler) και συσκευές που το FPF τους παραμένει σχετικά σταθερό, όπως το Cyclohaler. Η ανεξαρτησία αυτή της επίδοσης από την παροχή είναι γενικά καλό χαρακτηριστικό στους παθητικούς DPI καθώς δεν είναι επιθυμητό η αποτελεσματικότητά τους να εξαρτάται από την ικανότητα εισπνοής του χρήστη (Scrichana et al., 1998).

3.6 Ενεργητικοί DPI

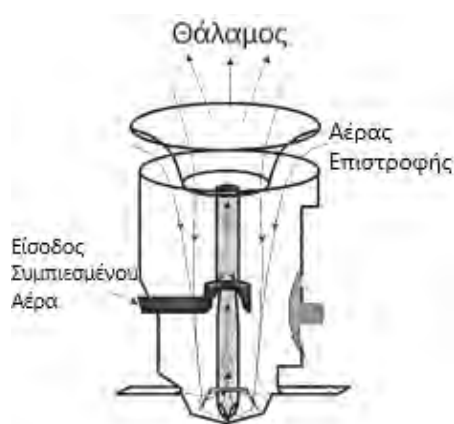
Η εξάρτηση των παθητικών DPI από τις δυνατότητες εισπνοής του χρήστη καθιστά τη συσκευή συχνά αναξιόπιστη. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος μία σχετικά καινούρια τεχνολογία αναπτύχθηκε, αυτή των ενεργητικών DPI. Η βασική αρχή λειτουργίας δεν διαφέρει από του παθητικού, απλώς εδώ η ρευστοποίηση υποβοηθείται από κάποιο μηχανισμό. Οι επικρατέστερες θεωρητικές ιδέες είναι η προσθήκη περιστρεφόμενου δίσκου κάτω από το ακίνητο στρώμα, που ξεκινάει να περιστρέφεται κατά την εισπνοή, προκαλώντας αιώρηση στα σωματίδια ή η προσθήκη δονούμενης βάσης για τη σκόνη που πάλλεται με συγκεκριμένη συχνότητα (Crowder & Hickey, 2006). Παρόλα αυτά οι δύο ολοκληρωμένες ενεργές συσκευές που θα δούμε λειτουργούν με διαφορετικό τρόπο.

Το **Exubera** (Pfizer) είναι ένας ενεργητικός εισπνευστήρας σχεδιασμένος για την αναπνευστική χορήγηση ινσουλίνης. Η διάταξή του φαίνεται στο σχήμα 3.21. Η διαφορά με τους κοινούς DPI είναι ένα τμήμα του που ονομάζεται TransJector και αποτελείται από μια μικρή αντλία χειρός και βαλβίδες που συγκεντρώνουν, αποθηκεύουν και απελευθερώνουν συμπιεσμένο αέρα κατά την ενεργοποίηση.



Σχήμα 3.21: Τα τμήματα της συσκευής EXUBERA® της εταιρίας Pfizer (White et al., 2005)

Πριν τη χρήση ο ασθενής πιέζει την λαβή αντλίας και μέσω μίας βαλβίδας συμπιεσμένος αέρας αποθηκεύεται στην κεντρική στήλη του TransJector. Κατά την ενεργοποίηση της συσκευής πραγματοποιείται η διάτρηση της φαρμακευτικής θήκης κάτω από το TransJector ώστε το στρώμα ινσουλίνης να μείνει εκτεθειμένο. Κατόπιν, ο TransJector αδειάζει με ένα γρήγορο τζετ συμπιεσμένου αέρα το περιεχόμενό του δημιουργώντας κενό αέρος. Το κενό δημιουργεί υποπίεση, με αποτέλεσμα αέρας από το θάλαμο να επιστρέφει με ικανοποιητική ταχύτητα στο εσωτερικό του TransJector, να εμπλουτίζεται με σωματίδια ινσουλίνης και να οδηγείται εκ νέου στον θάλαμο σχηματίζοντας ένα νέφος λακτόζης. Η παραπάνω πορεία του αέρα φαίνεται στο σχήμα 3.22. Η τελευταία ενέργεια του χρήστη είναι η περιστροφή 180° του στομίου για το άνοιγμα του θαλάμου και η εισπνοή του φαρμακευτικού αεροζόλ (White et al., 2005).



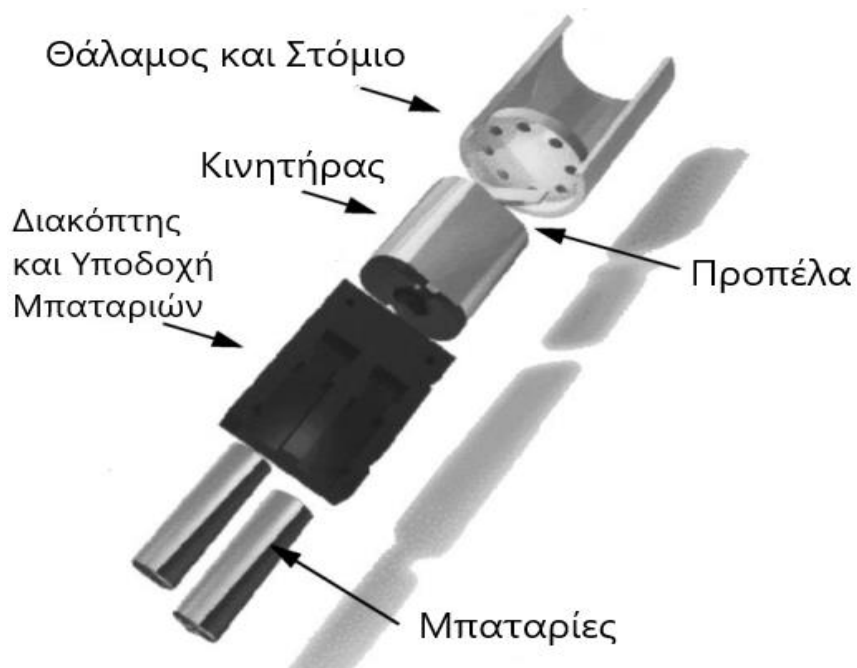
Σχήμα 3.22: Το εξάρτημα TransJector που επιτρέπει την ενεργητική φαρμακευτική χορήγηση από την συσκευή (White et al., 2005)

Το **Spiros** της Dura Pharmaceutical είναι ένας εισπνευστήρας που χρησιμοποιεί ηλεκτρομηχανική ενέργεια για την υποβοήθηση της ροής. Ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο δείγμα επιλέγεται από τον ασθενή ένα από τα τρία μοντέλα του σχήματος 3.23. Η βασική ιδέα λειτουργίας τους όμως είναι ίδια (LiCalsi et al., 1999).



Σχήμα 3.23: Οι συσκευές Spiros (Dura Pharmaceutical). Από αριστερά στα δεξιά: Πολλαπλής δόσης, Πολλαπλής δόσης με προστασία από την υγρασία, μονής δόσης με προστασία από την υγρασία (LiCalsi et al., 1999)

Ο ενεργητικός μηχανισμός του Spiros είναι λιγότερο σύνθετος από τον αντίστοιχο του Exubera. Οι μπαταρίες τοποθετούνται στις υποδοχές τους ώστε να τροφοδοτήσουν με ηλεκτρική ενέργεια έναν μικρό κινητήρα. Ο κινητήρας συμβάλει στην περιστροφή μίας προπέλας στην άκρη του, η οποία προκαλεί επαρκή ροή αέρα για την ρευστοποίηση του φαρμακευτικού μίγματος του θαλάμου.



Σχήμα 3.24: Οι εσωτερικές διατάξεις της συσκευής Spiros (LiCalsi et al., 1999)

Και οι δύο παραπάνω συσκευές πέτυχαν λειτουργικά τους στόχους για τους οποίους σχεδιάστηκαν. Έχουν ικανοποιητικά FPF και λειτουργούν ανεξάρτητα από την αναπνοή του χρήστη. Δεν είχαν όμως εμπορική επιτυχία κυρίως λόγω υψηλού κόστους αγοράς. Άλλα μειονεκτήματα για το Exubera αποτελούσαν το μέγεθος της συσκευής και ο αριθμός και πολυπλοκότητα των βημάτων χρήσης (που το καθιστούσαν μη φιλικό προς τον χρήστη) ενώ για το Spiros η πλήρης αχρήστευσή του σε περίπτωση απώλειας ή βλάβης των μπαταριών (de Boer et al., 2016).

3.7 Αποσυσσωμάτωση

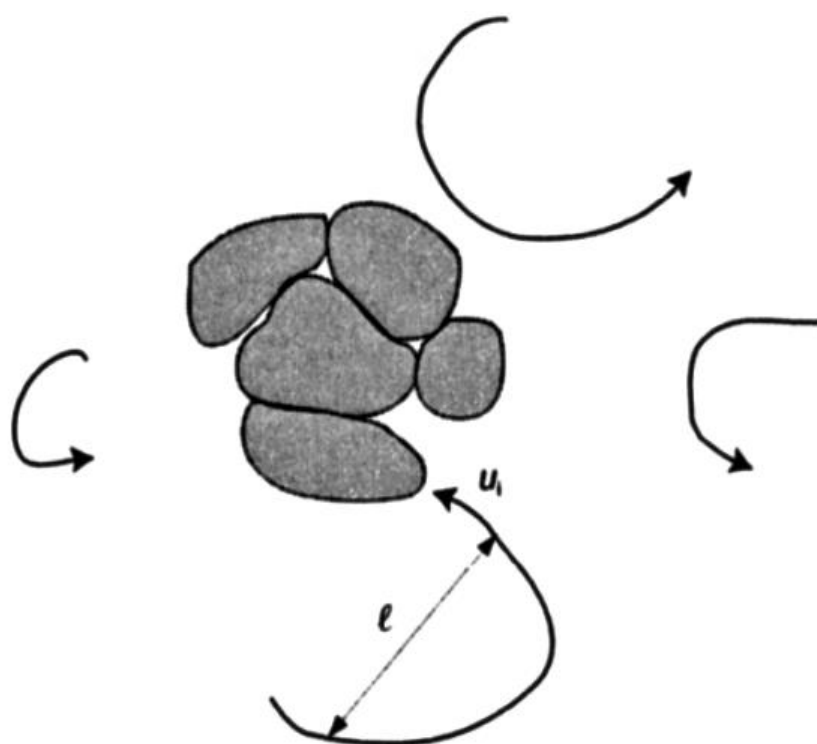
Μετά την έναρξη της ροής, το φαρμακευτικό μίγμα παρασέρνεται από το ρεύμα του αέρα με τα σωματίδια του να είναι ακόμα προσκολλημένα. Φαρμακευτικά σωματίδια πρέπει να αποσπαστούν μεταξύ τους ή από την επιφάνεια του εκδόχου καθώς το μέγεθος των συσσωματωμάτων που έχουν σχηματίσει είναι μεγαλύτερο των 5 μm που είναι το μέγιστο ικανοποιητικό μέγεθος για αποτελεσματική πνευμονική απόθεση. Ιδιαίτερα για τις κατώτερες γενιές του αναπνευστικού συστήματος, μόνο τελείως ανεξάρτητα σωματίδια μπορούν να αποθεθούν εκεί χωρίς να συλληφθούν στους ανώτερους αγωγούς. Το συμπέρασμα είναι πως για την αποτελεσματική λειτουργία ενός DPI, εκτός από προσεκτική επιλογή και προετοιμασία του μίγματος και των ροϊκών συνθηκών, η κατάλληλη επιλογή του μηχανισμού αποσυσσωμάτωσης είναι υψίστης σημασίας. Μία επίπτωση της κακής αποσυσσωμάτωσης είναι επίσης η υψηλή απόθεση φαρμάκου στην στοματική περιοχή που μπορεί να προκαλέσει τοπικές παρενέργειες.

Έχουν ήδη αναφερθεί αναφορικά οι βασικές διασωματιδιακές δυνάμεις που πρέπει να υπερνικηθούν, οι δυνάμεις Van der Waals, οι αλληλοσυνδεδετικές, οι τριχοειδής και οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις. Οι αλληλοσυνδεδετικές έχουν σημαντικό ρόλο όταν τα σωματίδια έχουν τραχεία επιφάνεια και οι τριχοειδής και ηλεκτροστατικές μπορεί να έχουν σοβαρή παρουσία υπό τις κατάλληλες συνθήκες (για παράδειγμα αρκετή υγρασία ή σωματίδια με συγκεκριμένες ηλεκτροστατικές ιδιότητες). Όμως η κατηγορία που είναι πάντα παρούσα και έχει την μέγιστη συνεισφορά στην προσκόλληση μικρών σωματιδίων είναι οι δυνάμεις Van der Waals (Telko & Hickey, 2005).

Η εξουδετέρωση αυτών των δυνάμεων για την απελευθέρωση των φαρμακευτικών σωματιδίων είναι πολύπλοκο φαινόμενο και οφείλεται σε πολλαπλούς παράγοντες που δρουν ταυτόχρονα σε κάθε συσκευή. Μηχανική δόνηση, διατμητική τάση ροής, συγκρούσεις σωματιδίων μπορεί να προκαλέσουν αποκόλληση, όμως οι δύο βασικοί μηχανισμοί είναι (Voss & Finlay, 2002) :

- Οι **αεροδυναμικές δυνάμεις** (άνωση και αντίσταση) που ασκούνται στο συσσωμάτωμα είτε κατά την έναρξη ροής είτε σε ήδη αιωρούμενη κατάσταση (όπου οι δίνες της τύρβης είναι ισχυρότερες)
- Η **απότομη αλλαγή επιτάχυνσης** που οφείλεται είτε στην ακαριαία επιβράδυνση του εκδόχου όταν προσκρούει σε μία επιφάνεια (όπως τα τοιχώματα της συσκευής ή κάποιο πλέγμα) είτε στην μεγάλη αύξηση της επιτάχυνσης όταν εγκλωβίζεται σε μία ταχέως κινούμενη δίνη τυρβώδους ροής

Οι **αεροδυναμικές δυνάμεις** προκαλούνται από την ροή του αέρα εντός της συσκευής, η οποία μπορεί να είναι στρωτή ή τυρβώδης. Η στρωτή ροή είναι πιο ομαλή, με παράλληλες ροϊκές γραμμές χωρίς έντονες διακυμάνσεις και ανάμιξη. Αντιθέτως, η τυρβώδης ροή χαρακτηρίζεται από χαοτική και απρόβλεπτη παρουσία και κίνηση δινών που αυξομειώνονται σε μέγεθος, επιβραδύνουν και επιταχύνουν απότομα. Η δυνάμεις αυτές (και ιδιαίτερα η άνωση) είναι ο λόγος που χρησιμοποιούμε έκδοχα, καθώς αυξάνονται με το τετράγωνο της διαμέτρου των σωματιδίων, γίνονται σημαντικές για μεγάλα σωματίδια εξασφαλίζουν την αιώρησή των συσσωματωμάτων. Ωστόσο δεν βασιζόμαστε στη ροή πάνω από το στρώμα της σκόνης να πραγματοποιήσει και την αποκόλληση καθώς το μεγαλύτερο μέρος της πραγματοποιείται κατά την αιώρηση σε τυρβώδη ροή (Finlay,2001).



Σχήμα 3.25: Δίνες με χαρακτηριστικό μήκος και ταχύτητα που επιδρούν σε ένα συσσωμάτωμα προκαλώντας αποκόλληση στα φαρμακευτικά σωματίδια (Finlay, 2001)

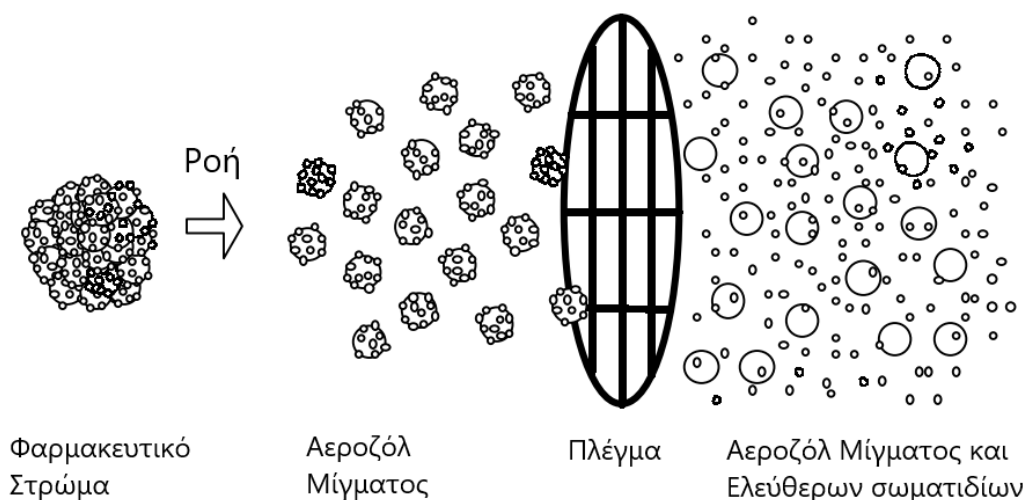
Η τύρβη είναι ένα περίπλοκο ρευστομηχανικό φαινόμενο. Αποτελείται από μικρές και μεγάλες δίνες με συγκεκριμένο χαρακτηριστικό μήκος και ταχύτητα που κινούνται απρόβλεπτα. Όταν μία δίνη παρόμοιας τάξης μεγέθους χτυπάει ένα συσσωμάτωμα με αρκετή ταχύτητα (ορμή) μπορεί να προκαλέσει στο φαρμακευτικό σωματίδιο αεροδυναμικές δυνάμεις αντίστασης και άνωσης που ξεπερνούν τις δυνάμεις προσκόλλησης που δέχεται από το έκδοχο, με αποτέλεσμα την διάσπαση των δύο σωματιδίων.

Από τον δεύτερο νόμο του Νεύτωνα γνωρίζουμε ότι οι δυνάμεις που δέχεται ένα σώμα εξαρτώνται από τον ρυθμό που μεταβάλλεται η ορμή του (P). Όταν το σώμα διατηρεί τη μάζα του (m) σταθερή η μεταβολή της ταχύτητας u (**επιτάχυνση ή επιβράδυνση**) είναι αυτή που θα καθορίσει το μέγεθος της δύναμης F που θα ασκηθεί:

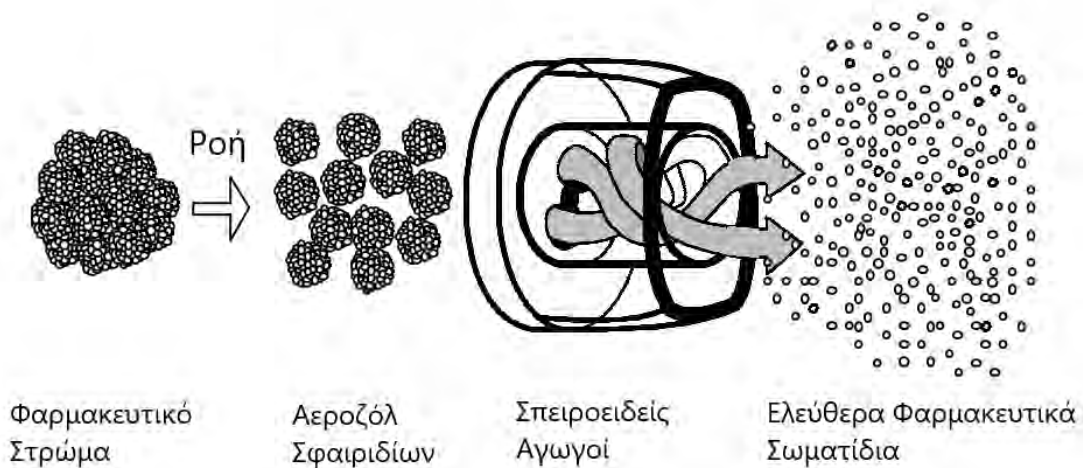
$$F = \frac{dP}{dt} = \frac{d(mu)}{dt} = m \frac{du}{dt} \quad (3.14)$$

Όταν το σωματίδιο πάνω στο έκδοχο εμπλέκεται σε μία τυρβώδη ροή μπορεί να εγκλωβιστεί ξαφνικά σε μία δίνη κατά πολύ ταχύτερη ή βραδύτερη από την προηγούμενη με αποτέλεσμα να του ασκηθεί αρκετή δύναμη ώστε να αποκολληθεί (Voss & Finlay, 2002). Απότομη επιβράδυνση μπορεί επίσης να προκληθεί από την πρόσκρουση σωματιδίων σε εσωτερική επιφάνεια της συσκευής.

Τα παραπάνω φαινόμενα εκμεταλλεύονται τα τμήματα ενός DPI που είναι υπεύθυνα για τον διαχωρισμό φαρμάκου-εκδόχου. Οι εφαρμογές διατάξεων ποικίλουν από απλά εμπόδια στην ροή μέχρι διατάξεις που προκαλούν έντονη τύρβη. Από τις πιο συνηθισμένες απλές διατάξεις είναι το πλέγμα όπως αυτό της συσκευής Rotahaler του σχήματος 3.26 ενώ πιο περίπλοκες εφαρμογές συμπεριλαμβάνουν τους σπειροειδείς αγωγούς στο στόμιο της συσκευής Turbuhaler του σχήματος 3.27. Γενικά οι σύνθετες διατάξεις είναι πιο αποτελεσματικές αλλά προσθέτουν και σημαντική αντίσταση στην ροή (Koning, 2001).

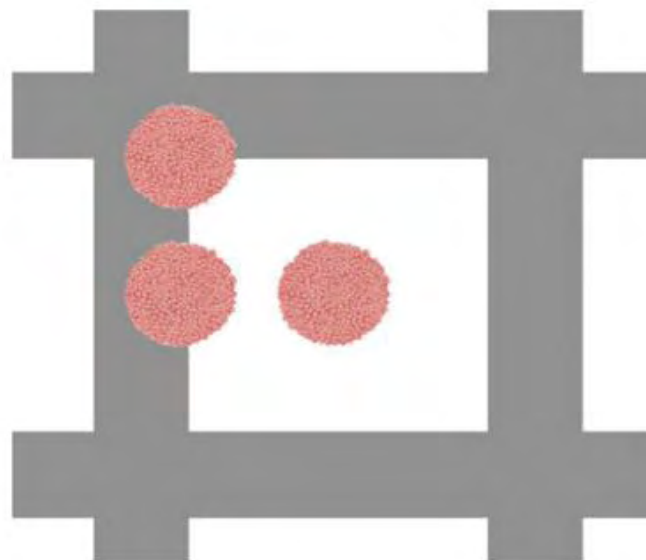


Σχήμα 3.26: Μίγμα προσκόλλησης της συσκευής Rotahaler που διαχωρίζεται (όχι εντελώς) σε έκδοχα και φαρμακευτικά σωματίδια μετά την πρόσκρουση των συσσωματωμάτων σε ένα πλέγμα κάθετο στη ροή (Koning, 2001)



Σχήμα 3.27: Σπειροειδείς αγωγοί της συσκευής Turbuhaler που προκαλούν τύρβη στην ροή του αέρα και, κατ' επέκταση, πιο αποτελεσματική διάσπαση των φαρμακευτικών σφαιριδίων σε ελεύθερα μικρά σωματίδια (Koning, 2001)

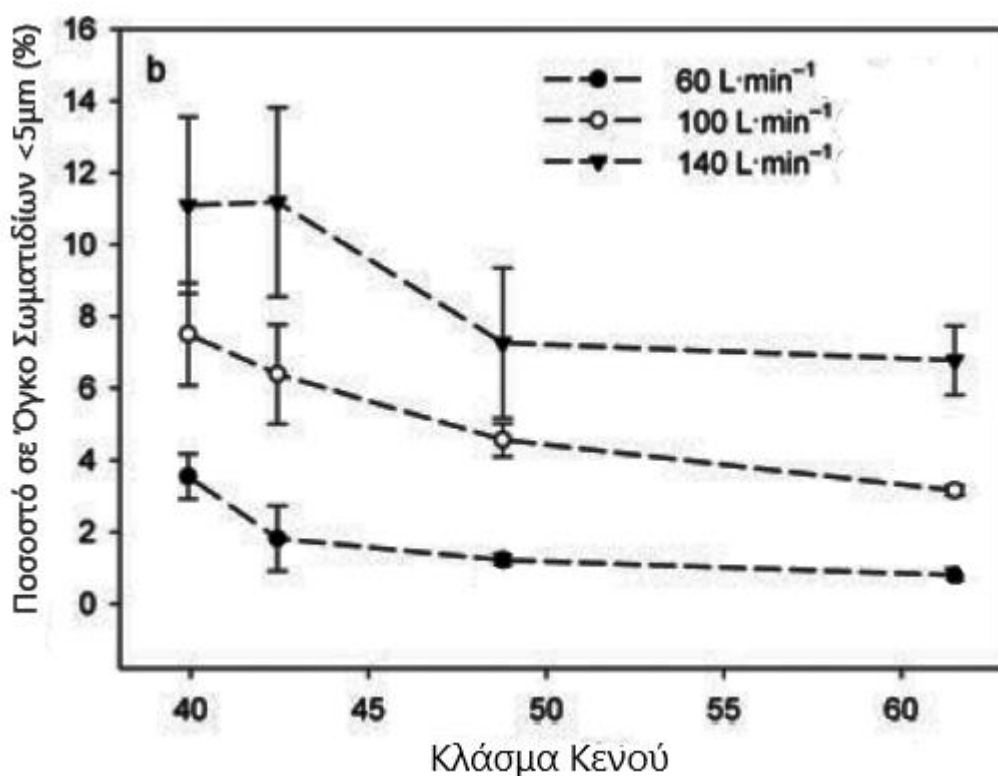
Το **πλέγμα** αποτελεί μία απλούστατη διάταξη σε μορφή κόσκινου κάθετα στην ροή. Τα συσσωματώματα προσκρούονται σε αυτό με διάφορους τρόπους ή διαπερνούν τα κενά του, όπως φαίνεται στο σχήμα. Το πλέγμα χαρακτηρίζεται από το ποσοστό κενού, το οποίο είναι το κλάσμα της επιφάνειάς του που καλύπτουν οι οπές προς τη συνολική διατομή και μπορεί να αυξηθεί είτε με το πάχος των συρμάτων είτε με την μείωση των κενών μεταξύ τους. Το ποσοστό κενού αποτελεί μια ένδειξη και του ποσοστού των συσσωματωμάτων που προσκρούουν στο πλέγμα.



Σχήμα 3.28: Απεικόνιση των πιθανών αλληλεπιδράσεων των σωματιδίων και του πλέγματος (Wong et al., 2011)

Το πλέγμα συνεισφέρει στο FPF με δύο τρόπους. Αρχικά η πρόσκρουση εκδόχων με προσκολλημένα φαρμακευτικά σωματίδια προκαλεί μεγάλη επιβράδυνση σε αυτά, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα την απόσπασή τους. Για όσα δεν αποσπαστούν με τη μέθοδο αυτή μπορεί να φέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα η τύρβη που προκαλείται λόγω της διαταραχής στη ροή που επιφέρει η ύπαρξη του πλέγματος. Μεγάλη προσοχή θέλει στον σχεδιασμό ώστε η διάμετρος του σύρματος να μην είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή ενός μέσου συσσωματώματος, κάτι που θα προκαλούσε εναπόθεση των σωματιδίων πάνω στη διάταξη. Γενικά όσα συσσωματώματα διαπερνούν το πλέγμα χωρίς να έρθουν σε επαφή με αυτό δεν επηρεάζονται (Wong et al., 2011).

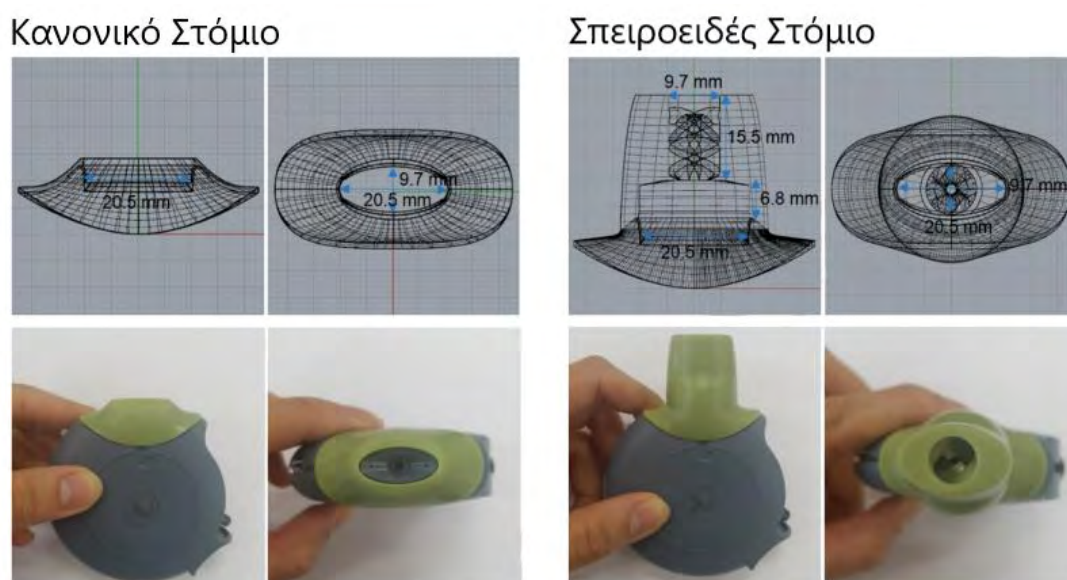
Οι Wong et al. υποστηρίζουν σε μελέτη τους το 2011 ότι ο μηχανισμός της πρόσκρουσης είναι υπεύθυνος για μεγαλύτερο μέρος της διάσπασης ενός πλέγματος σε σχέση με την τύρβη που αυτό προκαλεί. Επιπλέον, για κάθε τιμή παροχής αέρα που εξετάστηκε το κλάσμα κενού για την βέλτιστη απόδοση (ποσοστό φαρμακευτικών σωματιδίων που απελευθερώνονται) είναι περίπου 40-43 % ενώ αν αυξηθεί περαιτέρω η απόδοση μειώνεται μέχρι η τιμή της να μην αποτελεί πλέον παράγοντα στην διάσπαση.



Σχήμα 3.29: Το ποσοστό σε όγκο των επιθυμητών σωματιδίων συναρτήσει του κλάσματος κενού του πλέγματος για τρεις διαφορετικές παροχές αέρα (Wong et al., 2011)

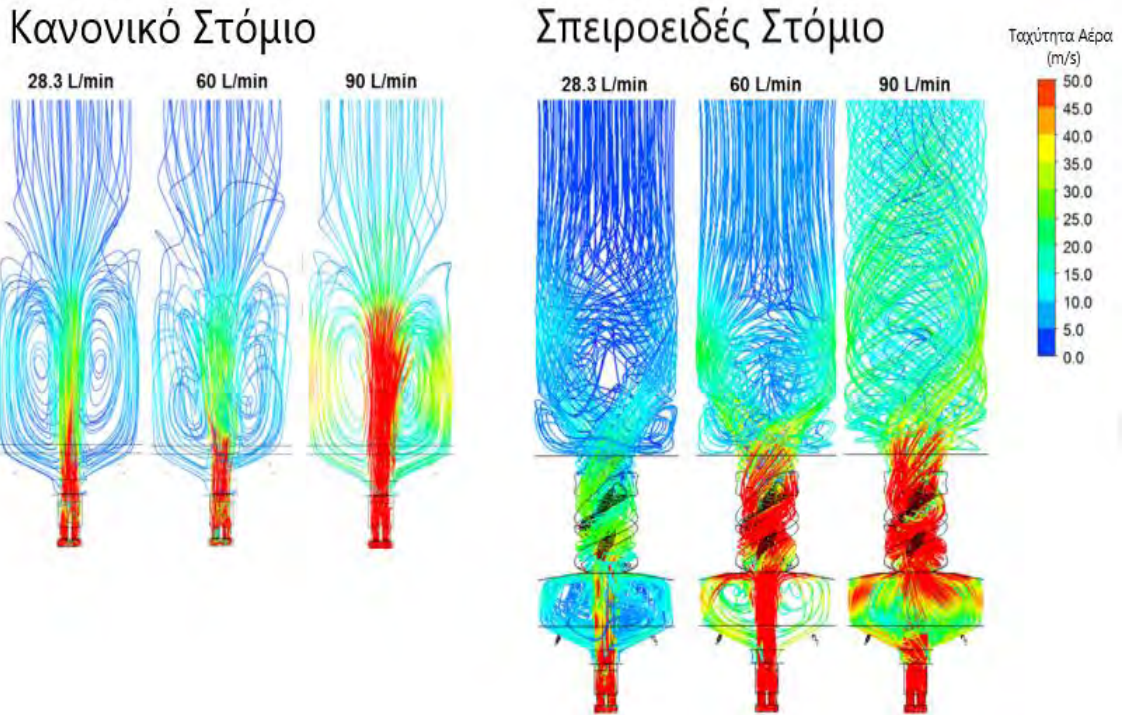
Οι **μηχανισμοί τύρβης** αποτελούν διατάξεις εντός της συσκευής που προκαλούν στην ροή μία τυρβώδη συμπεριφορά που, όπως είδαμε, μπορεί να αυξήσει την αποσυσσωμάτωση (Finlay et al., 2007). Μπορεί να είναι σπειροειδής αγωγός, όπως στην συσκευή Turbuhaler (σχήμα 3.27), πριν από το στόμιο.

Οι Lee et al. το 2018 σχεδίασαν για την συσκευή Activair (Korea United Pharm Inc., Korea) ένα απλό στόμιο και ένα με εσωτερικό σπείρωμα για κυκλική πορεία της ροής, όπως φαίνεται στις εικόνες του σχήματος 3.30, με σκοπό τη σύγκρισή τους. Η συσκευή ήταν κατάλληλη για τον προσδιορισμό της απόδοσης του μηχανισμού καθώς αποτελεί μια απλή διάταξη χαμηλής αντίστασης χωρίς άλλους μηχανισμούς αποσυσσωμάτωσης οπότε κάθε διαφορά στην απόδοση θα οφείλεται αποκλειστικά στην προσθήκη του σπειροειδούς στομίου. Η συσκευή λειτουργεί με λωρίδα πολλαπλών δόσεων και το μίγμα ήταν δυαδικό με λακτόζη ως έκδοχο και δύο διαφορετικές ουσίες ως φάρμακο, την τρυγική αρφομοτερόλη και τη βουδεσονίδη.



Σχήμα 3.30: Ο εισπνευστήρας Activair με ένα απλό στόμιο (αριστερά) και ένα στόμιο με σπειροειδείς σγωγούς, σχεδιασμένο για πρόκληση τύρβης (δεξιά) (Lee et al., 2018)

Αρχικά μια τρισδιάστατη θεωρητική μελέτη υπολογιστική ρευστομηχανικής πραγματοποιήθηκε για την καταγραφή της συμπεριφοράς του αέρα και, κατ' επέκταση, της κίνησης των σωματιδίων. Τα αποτελέσματα φαίνονται στο παρακάτω σχήμα για παροχές αέρα 28,3 L/min, 60 L/min και 90 L/min για τα δύο στόμια. Να σημειωθεί ότι τα συγκεκριμένα θεωρητικά νούμερα συμφωνούν σε μεγάλο βαθμό με την πραγματική μελέτη σωματιδιακών ταχυτήτων που πραγματοποιήθηκε κατόπιν, ακόμα και στα απομακρυσμένα τμήματα της ροής.



Σχήμα 3.31: Η καταγραφή της ταχύτητας και της συμπεριφοράς του αέρα στο στόμιο και το εξωτερικό των δύο διατάξεων, για τρεις διαφορετικές ογκομετρικές παροχές (Lee et al., 2018)

Και στις δύο συσκευές η αύξηση της παροχής αυξάνει και την ταχύτητα του αερίου. Στο κανονικό στόμιο, και ιδιαίτερα στην περίπτωση των 90 L/min, παρατηρούμε από σχήμα 3.31 μεγάλες ταχύτητες εξόδου, κάθετα στη διατομή του στομίου, φαινόμενο που έχει αναφερθεί, μπορεί να προκαλέσει έντονη τοπική απόθεση λόγω πρόσκρουσης στον στοματοφάρυγγα χωρίς να προκαλέσει σημαντική αποσυσσωμάτωση. Στο σπειροειδές στόμιο παρατηρούμε έντονα φαινόμενα τύρβης στο εσωτερικό του (που σίγουρα προκαλεί σημαντικό διαχωρισμό φαρμάκου-εκδόχου) αλλά και πολύ πιο ομοιόμορφες ταχύτητες εξόδου (όπου η ροή παραμένει τυρβώδης) σε κάθε παροχή συναντώντας ταχύτητες άνω των 45 m/s μόνο στην περίπτωση των 90 L/min.

Πίνακας 3-3: (Lee et al., 2018)

Είδος Συσκευής	Φαρμακευτική Ουσία	Παράμετροι Απόδοσης Αεροζόλ			
		ED(%)	FPF(%)	MMAD(μm)	GSD
Κανονική	Αρφορμοτερόλη	97.3 ± 2.1	44.7 ± 2.0	6.7 ± 0.1	1.3 ± 0.2
	Βουδεσονίδη	94.6 ± 4.4	39.9 ± 3.4	6.9 ± 0.1	1.2 ± 0.1
Σπειροειδής	Αρφορμοτερόλη	87.6 ± 2.5	64.4 ± 1.0	2.6 ± 0.5	23.3 ± 1.7
	Βουδεσονίδη	84.7 ± 4.5	64.1 ± 1.1	3.3 ± 0.3	24.3 ± 3.3

Η πραγματική μελέτη αργότερα έδωσε τα παραπάνω στοιχεία σχετικά με την απόδοση των δύο συσκευών, για ογκομετρική παροχή αέρα ίση με 60 L/min. Από τα στοιχεία του πίνακα 3-3 σχετικά με την συνολική χορηγούμενη δόση ED παρατηρούμε πως η συσκευή με κανονικό στόμιο προκάλεσε μεγαλύτερη αιώρηση σκόνης στην θήκη της λωρίδας που περιέχει το φάρμακο από αυτή με το σπειροειδές στόμιο λόγω των μεγαλύτερων ταχυτήτων εντός της συσκευής. Η δεύτερη, όμως, εκμεταλλεύτηκε το διαθέσιμο αιωρούμενο φάρμακο πολύ καλύτερα καθώς πέτυχε ανώτερες επιδόσεις, και μάλιστα σε μεγάλο βαθμό και για τα δύο φάρμακα, όπως φαίνεται στην στήλη του FPF. Ο λόγος γίνεται ξεκάθαρος στην επόμενη στήλη όπου βλέπουμε ότι η τύρβη που προκλήθηκε από τους σπειροειδείς αγωγούς οδήγησε σε διαμέτρους φαρμακευτικών σωματιδίων υποδιπλάσιες από αυτές της κανονικής συσκευής (και με σημαντικά μεγαλύτερες αποκλίσεις), που βρίσκονται στο επιθυμητό εύρος για την σωστή λειτουργία ενός DPI.

3.8 Η φαρμακευτική ουσία στο αναπνευστικό σύστημα

Απο τη στιγμή που εξέρχεται από την συσκευή, το φάρμακο εισέρχεται στον οργανισμό μέσω του αναπνευστικού συστήματος, του οποίου η δομή έχει αναλυθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο. Το σύστημα αυτό αγωγών και κυψελίδων έχει φτιαχτεί με φίλτρα τέτοια ώστε ο αέρας να φτάνει στις κατώτερες γενιές όσο πιο καθαρός γίνεται και, δυστυχώς, ο καθαρισμός αυτός περιλαμβάνει και ουσίες που χορηγούμε ως φαρμακευτικές. Λέγεται ότι μόλις το 10 % της εισπνεόμενης φαρμακευτικής δόσης καταλήγει στις κυψελίδες (Newman et al., 1981).

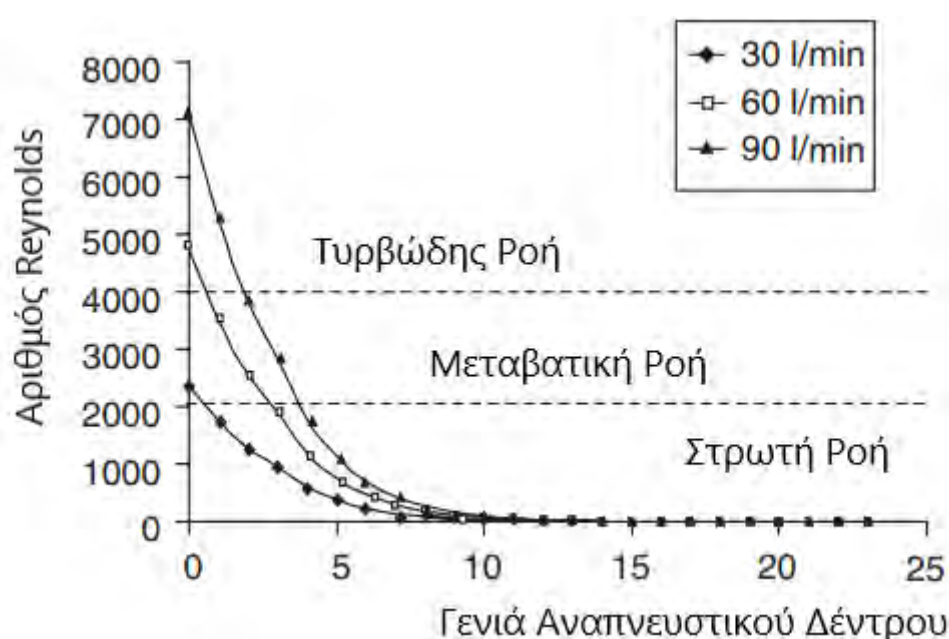
3.8.1 Η εξέταση των περιπτώσεων

Ο στόχος της διάταξης ενός DPI είναι η χορήγηση φαρμακευτικής ουσίας στο αναπνευστικό σύστημα. Όμως αυτή η διατύπωση είναι αρκετά γενική καθώς ανάλογα με την ασθένεια και το άτομο ο τύπος, η ποσότητα και η περιοχή της χορήγησης (γενιά) μπορεί να αλλάζουν. Πρέπει, δηλαδή, να προσδιοριστούν οι παράμετροι του προβλήματος για την σωστή επιλογή ενός DPI. Η χορήγηση μη ικανοποιητικής ή υπερβολικής ποσότητας φαρμάκου ή σωστής ποσότητας αλλά σε περιοχή που δεν πάσχει από την ασθένεια που θέλουμε να αντιμετωπίσουμε καθιστά την δράση του DPI μη αποτελεσματική (Labiris & Dolovich, 2003).

Οι Tena & Clarà (2012) φέρουν ως παράδειγμα δύο συνηθισμένες κατηγορίες φαρμάκων για αντιμετώπιση πνευμονικών παθήσεων, τις β-αδρενεργικές ουσίες (π.χ. σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη) και τα κορτικοστεροειδή (π.χ. βρωμιούχο ιπρατρόπιο). Περισσότερο από το 90 % των υποδοχέων β-αδρενεργικών βρίσκεται στην περιοχή των κυψελίδων και των αναπνευστικών βρογχιολίων (Mak & Barnes, 1990) οπότε η σαλβουταμόλη απαιτείται να φτάσει μέχρι τις κατώτερες γενιές του αναπνευστικού για αποτελεσματική θεραπεία, ξεπερνώντας όλα τα ανωτέρω φίλτρα. Αντιθέτως, τα κορτικοστεροειδή φαίνεται να δρουν αποτελεσματικά κατά μήκος όλου του αναπνευστικού δέντρου (Kraft et al., 1996), οπότε η βέλτιστη χορήγηση περιλαμβάνει μία ομοιόμορφη κατανομή τους στις γενιές.

3.8.2 Αεροδυναμική στο Αναπνευστικό Σύστημα

Στο κεφάλαιο 2 αναλύθηκε η δομή του αναπνευστικού συστήματος με βάση απλοποιημένα μοντέλα, και κυρίως αυτό του Weibel. Έχουμε, λοιπόν, 24 γενιές αγωγών που ενώ η διάμετρος του καθενός μικραίνει με κάθε διακλάδωση, η συνολική τους διατομή αυξάνεται εκθετικά, μειώνοντας την ταχύτητα του αέρα κατακόρυφα εφόσον η παροχή είναι σχετικά σταθερή. Οι πρώτες 5 γενιές, μάλιστα, δηλαδή η τραχεία (μηδενική γενιά) και οι άμεσες διακλαδώσεις της, είναι υπεύθυνες, λόγω της μικρής συνολικής διατομής τους, για το 90% περίπου της ροϊκής αντίστασης των αγωγών. Ενδεικτικά, η διάμετρος της τραχείας ενός ενήλικου ανθρώπου είναι της τάξεως των 18 mm ενώ μίας κυψελίδας μόλις των 0,41 mm (Frijlink & De Boer, 2004).

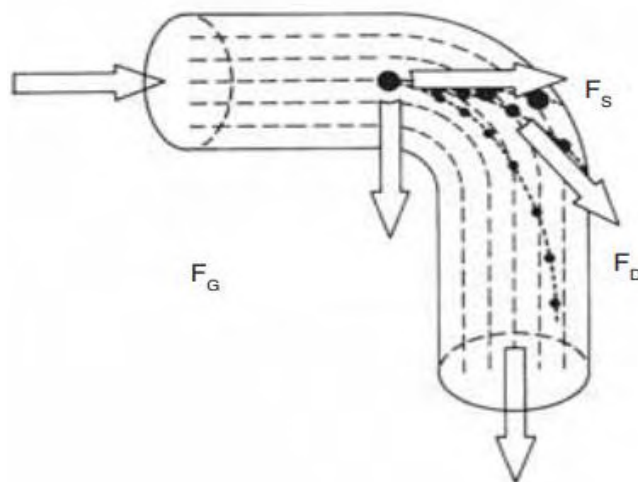


Σχήμα 3.32: Ο αριθμός Reynolds και ο τύπος ροής για κάθε γενιά του αναπνευστικού συστήματος σε τρεις διαφορετικές παροχές (Frijlink & De Boer, 2004)

Ο αδιάστατος αριθμός Reynolds αποτελεί μια ένδειξη του είδους της ροής στους αγωγούς. Αν δεχτούμε πως η ροή είναι τυρβώδης για $Re \geq 4000$ και στρωτή για $Re \leq 2000$ τότε, όπως φαίνεται και στο σχήμα 3.32, ακόμα και για υψηλές παροχές (δυνατές αναπνοές) η ροή μετά την τέταρτη γενιά μπορεί να εξεταστεί ως στρωτή. Παρόλα αυτά τοπικά φαινόμενα τύρβης είναι συνηθισμένα στα σημεία των διακλαδώσεων των μικρότερων αγωγών. Στα ίδια σημεία κατά την εισπνοή μπορεί να παρουσιαστεί και ροή αντίθετης κατεύθυνσης, αυξάνοντας την απόθεση λόγω πρόσκρουσης (De Jongh, 1995). Μιά ενδεικνυόμενη τιμή για την παροχή είναι 60 L/min. Παρόλα αυτά λόγω της διαφοράς στην αντίσταση διαφόρων συσκευών οι πραγματικές βέλτιστες τιμές προκύπτουν από in vitro και in vivo μελέτες (Timsina et al., 1994)

Σε ένα αιωρούμενο σωματίδιο σε αγωγό όπου η κατεύθυνση αλλάζει ασκούνται τρεις δυνάμεις (Frijlink & De Boer, 2004):

- **Η δύναμη αδράνειας (F_s)** η οποία εξαρτάται γραμμικά από την ορμή του σωματιδίου (mu)
- **Η βαρυτική δύναμη (F_G)** για την οποία προφανώς ισχύει:
 $F_G = mg$
- **Η οπισθέλκουσα δύναμη αντίστασης (F_D)**



Σχήμα 3.33: Οι δυνάμεις που ασκούνται σε ένα σωματίδιο εντός των αγωγών του αναπνευστικού συστήματος (Frijlink & De Boer, 2004)

Για την τελευταία, σύμφωνα με τον νόμο του Stokes ισχύει (Cooper & Alley, 2015):

$$F_D = \frac{3\pi\mu Vd}{C_C} \quad (3.15)$$

Όπου: μ - το δυναμικό ιξώδες του αέρα, d - η διάμετρος του σωματιδίου, V - η ταχύτητα σωματιδίου και C_C - ο συντελεστής διόρθωσης Cunningham

Η εξίσωση (3.15) χωρίς τον συντελεστή διόρθωσης εφαρμόζεται για άκαμπτες σφαίρες (προσέγγιση) και αριθμούς Reynolds σωματιδίων για τους οποίους ισχύει:

$$Re = \frac{\rho_{air} Vd}{\mu} \leq 1 \quad (3.16)$$

Αυτό είναι μια έγκυρη παραδοχή για την κίνηση των σωματιδίων στο αναπνευστικό σύστημα (Crowder et al., 2002).

Ο νόμος του Stokes χωρίς διόρθωση Cunningham ισχύει όταν το σωματίδιο κινείται σε συνεχές ρευστό. Όταν η μέση ελεύθερη διαδρομή λ του αέρα είναι συγκρίσιμη με τη σωματιδιακή διάμετρο το σωματίδιο πλέον ολισθαίνει ανάμεσα στα διακριτά για αυτό μόρια του αέρα, γεγονός που μειώνει την οπισθέλκουσα δύναμη που του ασκείται (Cooper & Alley, 2015).

Χρησιμοποιείται, λοιπόν, ο συντελεστής διόρθωσης Cunningham από τη σχέση (Hinds, 1999):

$$C_C = 1 + \frac{2\lambda}{d} \left[1.257 + 0.40 \exp \left(-0.55 \frac{d}{\lambda} \right) \right] \quad (3.17)$$

Με τη μέση ελεύθερη διαδρομή λ του αέρα να υπολογίζεται ως (Friedlander, 1977):

$$\lambda = v \left(\frac{\pi M}{2kT} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (3.18)$$

Όπου: M - το μοριακό βάρος, v - το κινηματικό ιξώδες, T - η απόλυτη θερμοκρασία και k - η σταθερά Boltzmann.

Όταν εξισώσουμε τις δυνάμεις αντίστασης και βαρύτητας σφαιρικού σωματιδίου σε έναν αγωγό και περιγράψουμε την σωματιδιακή μάζα ως το γινόμενο της πυκνότητας σωματιδίου με τον όγκο του τότε προκύπτει η τελική ταχύτητα καθίζησης (terminal settling velocity) ως:

$$V_{TS} = \frac{\rho_p d^2 g C_C}{18\mu} \quad (3.19)$$

Όπου: ρ_p -η πυκνότητα του σωματιδίου

Για μη σφαιρικά σωματίδια χρησιμοποιείται μία διορθωμένη διάμετρος d_e που προκύπτει σε σχέση με αυτή του σφαιρικού σωματιδίου και του παράγοντα δυναμικού σχήματος X ως εξής:

$$d_e = d\sqrt{X} \quad (3.20)$$

Όπως έχει αναφερθεί στην αρχή του κεφαλαίου, η d_e είναι η διάμετρος ενός σφαιρικού σωματιδίου ίδιου όγκου με το πραγματικό.

Οπότε για πραγματικά σωματίδια έχουμε:

$$V_{TS} = \frac{\rho_p d_e^2 g C_C}{18\mu X} \quad (3.21)$$

Η ταχύτητα καθίζησης V_{TS} της εξίσωσης (3.21) πρέπει να γίνει συγκρίσιμη με την ταχύτητα του αέρα ώστε να επιτευχθεί η εναπόθεση. Όσο ο λόγος V_{TS}/V_{air} αυξάνεται, οι πιθανότητες ένα σωματίδιο να καταλήξει στο τοίχωμα του αγωγού της περιοχής αυξάνονται επίσης. Όπως φαίνεται από τη σχέση (3.21), αυτό συμβαίνει είτε όταν το σωματίδιο είναι πολύ μεγάλο ή βαρύ (που τότε μπορεί να καταλήξει στους αγωγούς και λόγω της τύρβης) ή όταν η ταχύτητα του αέρα μειωθεί αρκετά, δηλαδή στις κατώτερες γενιές. Σημαντικό ρόλο έχει βέβαια και η θέση του στον αγωγό. Αν βρίσκεται στο κέντρο της διατομής, για παράδειγμα, ακόμα και με σχετικά μικρή ταχύτητα αέρα ίσως ο χρόνος δεν είναι αρκετός για να φτάσει τα τοιχώματα του αγωγού. Για το λόγο αυτό υποδεικνύεται και στους ασθενείς ανάμεσα στην εισπνοή και την εκπνοή να κρατάνε την αναπνοή τους για ένα διάστημα περίπου 10 δευτερολέπτων (Frijlink & De Boer, 2004).

Σύμφωνα με τους Crowder et al. (2001) άλλες ενδείξεις αποτελεσματικής απόθεσης είναι ο χαρακτηριστικός χρόνος τ για την πρόσκρουση και την καθίζηση και ο συντελεστής διάχυσης D για την κίνηση Brown που περιγράφονται αντίστοιχα από τις εξισώσεις:

$$\tau = \frac{\rho_p d_e^2 C_C}{18\mu X} \quad (3.22)$$

$$D = \frac{kT C_C \sqrt{X}}{3\pi\mu d_e} \quad (3.23)$$

Οι σχέσεις (3.22) και (3.23) είναι προσεγγιστικές. Παρόλα αυτά προσφέρουν μία καλή ένδειξη για το πόσο αποτελεσματική θα είναι η απόθεση ανάλογα με την φύση του προβλήματος. Γνωρίζοντας στοιχεία για το τμήμα του αναπνευστικού συστήματος το οποίο στοχεύει η θεραπεία, τα χαρακτηριστικά ανατομίας και ρυθμού αναπνοής του χρήστη και τις διαστάσεις της φαρμακευτικής ουσίας μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τις σχέσεις ώστε να αποκτήσουμε μια γενική εικόνα για τις πιθανότητες απόθεσης του κάθε μεγέθους σωματιδίων σε κάθε γενιά καθώς και να τροποποιήσουμε τις παραμέτρους αν τα αποτελέσματα δεν είναι επιθυμητά.

Πιο πρακτικά, στην βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές in vivo μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των DPI. Αρκετά σύγχρονες δοκιμές παρουσιάζουν καλύτερη εναπόθεση σε μεγαλύτερες παροχές αέρα εντός της συσκευής (Buttini et al., 2016) (Brand et al., 2000).

Οι Pitcairn et al. (1994) χορήγησαν σε δέκα υγιείς ασθενείς σαλβουταμόλη με λακτόζη ως έκδοχο με τη χρήση μίας συσκευής πολλαπλών μονών δόσεων που ονομάζεται Pulvinal (*Chiesi Farmaceutici S.p.A*). Οι εθελοντές έκαναν δύο δοκιμές, μία με αργή και μία με γρήγορη αναπνοή, και κράτησαν την ανάσα τους για περίπου δέκα δευτερόλεπτα ανάμεσα στην εισπνοή και την εκπνοή.

Λόγω της μεγάλης αντίστασης της συσκευής δεν επιτεύχθηκαν μεγάλες παροχές. Κατά μέσο όρο η αργή και η γρήγορη αναπνοή προκάλεσαν παροχή αέρα ίση με 27,8 και 48 L/min αντίστοιχα. Απεικονίζεται στον πίνακα 3-4 το ποσοστό της αιωρούμενης φαρμακευτικής μάζας που εναποτέθηκε στο αναπνευστικό σύστημα, στον φάρυγγα και τη στοματική περιοχή γενικά, στα τοιχώματα του στομίου και του εσωτερικού της συσκευής καθώς και το ποσοστό που εισήλθε και, αντί να αποτεθεί, εξήλθε από τον οργανισμό με την εκπνοή. Τα νούμερα αποτελούν τον μέσο όρο των μετρήσεων των δέκα εθελοντών. Εκφράζονται ως ποσοστά της ονομαστικής δόσης σαλβουταμόλης 400μg.

Πίνακας 3-4: Το ποσοστό της μέσης φαρμακευτικής απόθεσης σε κάθε περιοχή για τους δύο ρυθμούς αναπνοής (Pitcairn et al., 1994)

Μέση Ποσοστιαία Εναπόθεση (%)							
Αργή Αναπνοή				Γρήγορη Αναπνοή			
Πνεύμονες	Φάρυγγας	Στόμιο	Εκπνοή	Πνεύμονες	Φάρυγγας	Στόμιο	Εκπνοή
11,7	78,7	8,5	1,1	14,1	80,3	4,8	0,2

Παρατηρούμε καλύτερη απόδοση για μεγαλύτερη παροχή αέρα και λιγότερες απώλειες στην περιοχή του στομίου, που στην αργή αναπνοή είναι σημαντικές καθώς η αιώρηση και ο διαχωρισμός από τη λακτόζη δεν λειτουργούν τόσο αποτελεσματικά. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης προσκρούει στον στοματοφάρυγγα με μόνο το 7-18 % να καταλήγει στο αναπνευστικό δέντρο. Από αυτό το τελευταίο ποσοστό είναι σημαντικό να μελετηθεί η τοπική απόθεση σε κάθε τμήμα του αναπνευστικού συστήματος.

Για να γίνει αυτό χρησιμοποιήθηκε ο τρόπος κατηγοριοποίησης των πνευμονικών περιοχών των Newman et al (1989). Πρόκειται για τρεις ζώνες που περιλαμβάνουν όλο το αναπνευστικό δέντρο, την **κεντρική** (τραχεία και άμεσες διακλαδώσεις της), την **ενδιάμεση** (βρόγχοι και αναπνευστικά βρογχιόλια) και την **περιφερειακή** (αναπνευστικά βρογχιόλια και κυψελίδες). Χρησιμοποιήθηκε επίσης ο λόγος περιφερειακής και κεντρικής απόθεσης (**P/C Ratio**) που αποτελεί μια καλή ένδειξη για την κατανομή της δόσης κατα μήκος του συστήματος.

Ο πίνακας 3-5 διαιρεί το ποσοστό της δόσης που κατέληξε γενικά στο αναπνευστικό δέντρο (που απεικονίζεται και παραπάνω) ανάλογα με τον τρόπο κατανομής του στις ζώνες.

Πίνακας 3-5: Η κατανομή της συνολικής φαρμακευτικής ποσότητας που κατέληξε στο αναπνευστικό δέντρο σε τρεις ζώνες και ο λόγος P/C για τους δύο ρυθμούς αναπνοής (Pitcairn et al., 1994)

Κατανομή Μέσης Πνευμονικής Εναπόθεσης (%)					
	Σύνολο	Κεντρική Ζώνη	Ενδιάμεση Ζώνη	Περιφερειακή Ζώνη	P/C
Αργή Αναπνοή	11,7	3,8	3,7	4,2	1,2
Γρήγορη Αναπνοή	14,1	4,9	4,3	4,9	1,0

Φαίνεται πως η φαρμακευτική ουσία μοιράστηκε σχετικά ομοιόμορφα κατά μήκος του αναπνευστικού συστήματος και στις δύο δοκιμές, αρκετά επιθυμητό για την αντιμετώπιση ασθενειών όπου το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί οπουδήποτε στο αναπνευστικό δέντρο.

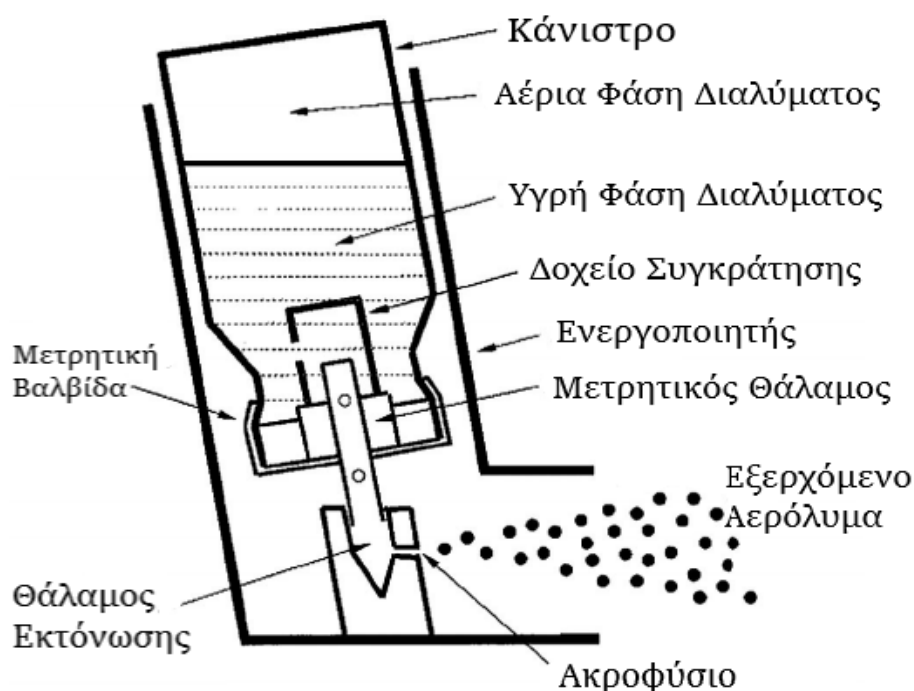
Όταν η χορήγηση πρέπει να γίνει στις κυψελίδες η εναπόθεση πρέπει να μεγιστοποιηθεί στην αναπνευστική ζώνη. Μία μεγάλη, λοιπόν, τιμή του λόγου P/C προτιμάται καθώς μεταφράζεται σε αποτελεσματική τοπική χορήγηση στις κατώτερες γενιές χωρίς άσκοπη εναπόθεση στην τραχεία και τους μεταφορικούς αγωγούς. Παρατηρούμε ότι σε μικρότερη παροχή μεγαλύτερο ποσοστό της δόσης ($P/C = 1,2$) έφτασε στην περιφερειακή ζώνη, κάτι που ίσως οφείλεται σε πιο στρωτή ροή και μικρότερες ταχύτητες αέρα σε κατώτερες γενιές καθώς και σε μείωση συγκρούσεων σε διακλαδώσεις αγωγών λόγω τοπικών φαινομένων τύρβης. Παρόλα αυτά, λόγω της μεγαλύτερης συνολικής φαρμακευτικής εισόδου, η συνολική ποσότητα σαλβουταμόλης στην περιφερειακή ζώνη παρέμεινε μεγαλύτερη στην περίπτωση της γρήγορης αναπνοής με 4,9% έναντι του 4,2% που σημειώθηκε στην αργή αναπνοή.

Κεφάλαιο 4. ΕΙΣΠΝΕΥΣΤΗΡΕΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ ΥΠΟ ΠΙΕΣΗ (pMDI)

Οι Εισπνευστήρες υπολογισμένης δόσης υπο πίεση (Pressurized Metered Dose Inhalers-pMDI), οι οποίοι εμφανίστηκαν για πρώτη φορά στο δεύτερο μισό της δεκαετίας του 1950, αποτελούν την πιο δημοφιλή εξωτερική θεραπεία του άσθματος με την χορήγηση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών (Grossman,1994). Η επιτυχία τους οφείλεται κυρίως στο μικρό τους μέγεθος, το οποίο τους καθιστά φορητούς και εύχρηστους και στην αξιοπιστία της δοσολογίας τους όταν οι συσκευές χρησιμοποιούνται σωστά. Τα τελευταία χρόνια, οι συνολικές ετήσιες πωλήσεις των pMDI ξεπερνούν τα δύο δισεκατομμύρια δολάρια (Terzano, 2001), γεγονός που τονίζει την μεγάλη εμπορική σημασία τους και την ανάγκη για την διαρκή εξέλιξή τους.

4.1 Περιγραφή της διάταξης

Η διάταξή τους αποτελείται από επιμέρους στοιχεία όπως το κάνιστρο, ο ενεργοποιητής και η βαλβίδα, όπως φαίνεται στο σχήμα 4.1. Όλα τα στοιχεία συντονίζονται με σκοπό την απόθεση σωματιδίων φαρμάκου στους αγωγούς του αναπνευστικού συστήματος μέσω ενός προωθητικού σπρέι υψηλής ταχύτητας. Πιο αναλυτική διαδικασία της ροής του προωθητικού και της απόθεσης των σωματιδίων στις εσωτερικές κοιλότητες του ασθενούς θα γίνει σε επόμενο κεφάλαιο. Ακολουθεί περιγραφή των σπουδαιότερων τμημάτων ενός pMDI.



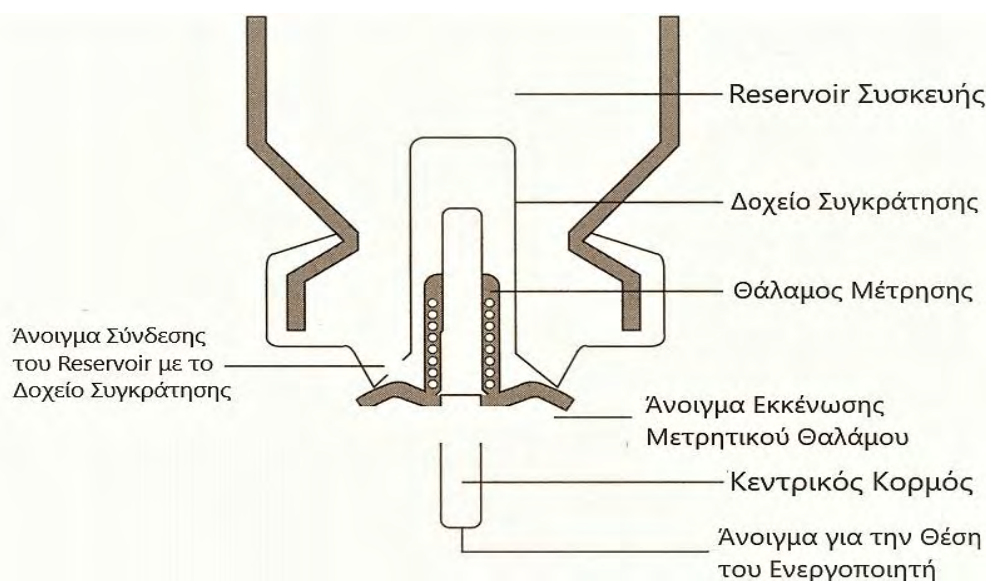
Σχήμα 4.1: Σχεδιάγραμμα ενός τυπικού pMDI (Newman, 2005)

4.1.1 Κάνιστρο (Container)

Το **κάνιστρο** είναι το δοχείο που περιέχει το διάλυμα του φαρμάκου σε ποσότητα από 15 έως 30 mL (Dunbar, 1997) σε πίεση αρκετά μεγαλύτερη της ατμοσφαιρικής. Η επιλογή στο υλικό της κατασκευής του κάνιστρου έχει περάσει από πολλά στάδια, όπως αυτό του γυαλιού ή του ανοξειδωτού χάλυβα, με το αλουμίνιο να αποτελεί σήμερα την πιο συνηθισμένη επιλογή καθώς ικανοποιεί τα απαιτούμενα κριτήρια (Newman, 2005). Οι προϋποθέσεις για την επιλογή του εν λόγω υλικού είναι η αντοχή σε υψηλές πιέσεις (τουλάχιστον 10 atm) (Dunbar, 1997) λόγω του προωθητικού στοιχείου στο εσωτερικό του, η χημική αδράνεια ώστε να μην υπάρχει αλληλεπίδραση ανάμεσα στα υλικά του δοχείου και του μίγματος καθώς και η αντοχή σε απότομα φορτία που προκαλούνται κατά τη διάρκεια της χρήσης της συσκευής (Smyth, 2005). Συχνά τα κάνιστρα δέχονται εσωτερική επικάλυψη με ουσίες όπως το ανοδιωμένο αλουμίνιο και οι εποξειδικές ρητίνες. Σκοπός της ενέργειας αυτής είναι η αποφυγή της διάβρωσης του αλουμινίου, της διάχυσης των σωματιδίων του διαλύματος στα τοιχώματα της συσκευής και της κατάλυσης της χημικής αποικοδόμησης των φαρμακευτικών σωματιδίων (Smyth, 2003).

4.1.2 Μετρητική Βαλβίδα (Metering Valve)

Η **βαλβίδα** ενός pMDI είναι υπεύθυνη για την έξοδο της δόσης του φαρμάκου από το κάνιστρο και την παράδοση κατάλληλης ποσότητας στον ασθενούς. Όπως φαίνεται στο σχήμα 4.2 αποτελείται από επιμέρους στοιχεία, τα βασικότερα από τα οποία είναι ο **μετρητικός θάλαμος** (metering chamber), ο **κεντρικός κορμός** (stem) και, στις περισσότερες περιπτώσεις, το **δοχείο συγκράτησης** (retaining cup). Η επιλογή του ακριβούς σχεδιασμού της βαλβίδας είναι ένα πολυδιάστατο πρόβλημα αλλά η βασική αρχή λειτουργίας παραμένει ίδια.

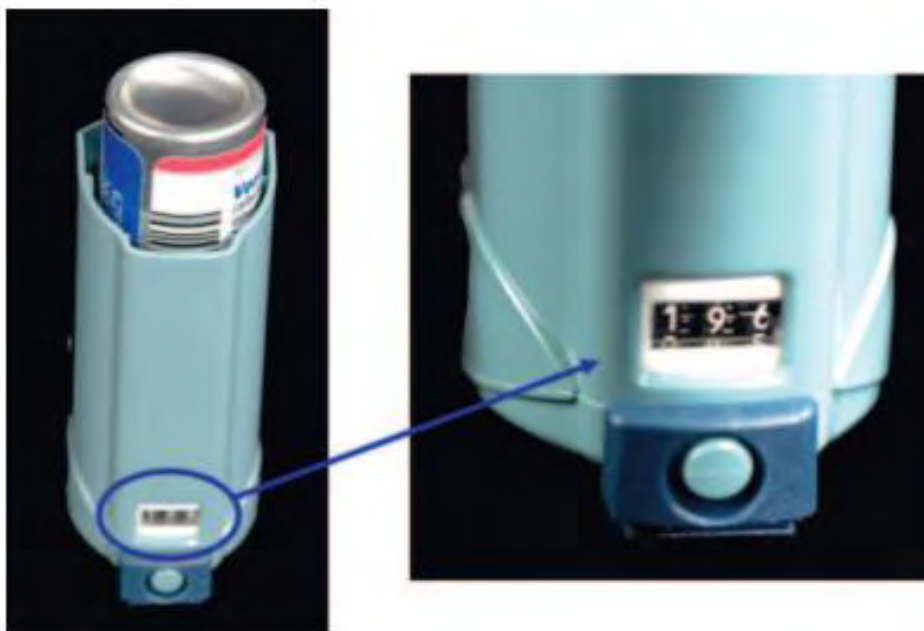


Σχήμα 4.2: Σχηματική απεικόνιση μίας μετρητικής βαλβίδας pMDI (Berg, 1995)

Σε κάθε βαλβίδα υπάρχουν δύο οπές, μία από τις οποίες είναι ανοιχτή κάθε στιγμή. Η πρώτη συνδέει τον θάλαμο της βαλβίδας με την συνολική μάζα του διαλύματος στο κάνιστρο, ενώ η δεύτερη είναι υπεύθυνη για την έξοδο της καθορισμένης δόσης και συνδέεται με το στόμιο της συσκευής. Ο μετρητικός θάλαμος έχει χωρητικότητα από 25 μέχρι 100 μL (Stein et al, 2013) και όταν η συσκευή δεν είναι σε χρήση είναι γεμάτος με την επόμενη δόση, επειδή η εσωτερική οπή είναι ανοιχτή. Όταν η συσκευή ενεργοποιείται ο κορμός συμπιέζεται με την βοήθεια ελατηρίων, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα το κλείσιμο της εσωτερικής οπής και το άνοιγμα της εξωτερικής, που τελικά οδηγεί στην απομάκρυνση του ρευστού στο θάλαμο εκτόνωσης του ενεργοποιητή. Κατά τη διάρκεια της λειτουργίας, επιπλέον εσωτερικά περιβλήματα εμποδίζουν το διάλυμα να εισέλθει πρόωρα στον μετρητικό θάλαμο, κάτι που γίνεται λόγω βαρύτητας όταν τελικά ο κορμός επανέλθει στην θέση του και η εσωτερική οπή ανοίξει. Το δοχείο συγκράτησης περιβάλλει στις περισσότερες περιπτώσεις τη βαλβίδα και περιέχει αρκετό διάλυμα για συγκεκριμένο αριθμό επόμενων δόσεων. Εδώ ο μετρητικός θάλαμος δεν συνδέεται άμεσα με το κάνιστρο αλλά μεσολαβεί το δοχείο ανάμεσα στις δύο διατάξεις. Η χρησιμότητά του έγκειται κυρίως στην αποφυγή της απώλειας του διαλύματος από τον θάλαμο ανεξαρτήτως από την στάση που αποθηκεύεται η συσκευή (Thiel, 1996). Για την αποτελεσματική λειτουργία της βαλβίδας απαιτείται αυτή να παρέχει κατάλληλη ποσότητα μίγματος, να είναι ιδανική για αρκετές χρήσεις (συνήθως πάνω από 200) και πολύ καλά μονωμένη όπου χρειάζεται, ώστε το υψηλής πίεσης μίγμα να μην δραπετεύει σε άλλα μέρη της συσκευής (Dunbar, 1997).

4.1.3 Ενεργοποιητής (Actuator)

Ο ενεργοποιητής περιλαμβάνει το **πλαστικό περίβλημα**, το οποίο καλύπτει το κάνιστρο και την υπόλοιπη συσκευή, το **θάλαμο εκτόνωσης** και το **ακροφύσιο**. Το υγρό διάλυμα από τη βαλβίδα οδηγείται στο θάλαμο εκτόνωσης όπου η έκθεσή του σε πιέσεις μικρότερες κατά 3,5 bar περίπου (Schultz, 1995) προκαλεί την εξάτμιση μεγάλου μέρους του. Στη συνέχεια οδηγείται στο ακροφύσιο πίσω από το στόμιο, με τη βοήθεια του οποίου εκτοξεύεται προς το εξωτερικό της συσκευής με τη μορφή αερίου που περιέχει σταγονίδια. Ο σωστός σχεδιασμός του ενεργοποιητή, και ιδιαίτερα του ακροφυσίου του διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στο σχηματισμό του σπρέι και, κατ' επέκταση, στην σωστή χορήγηση του φαρμάκου. Ο Smyth (2005) έχει δείξει ότι μεταβάλλοντας τη διάμετρο και το μήκος του ακροφυσίου επηρεάζονται σημαντικοί παράγοντες του προβλήματος όπως η μέση αεροδυναμική διάμετρος των σωματιδίων, η ταχύτητα του σπρέι αλλά και η γεωμετρία του κώνου που αυτό σχηματίζει όταν εκτοξεύεται.



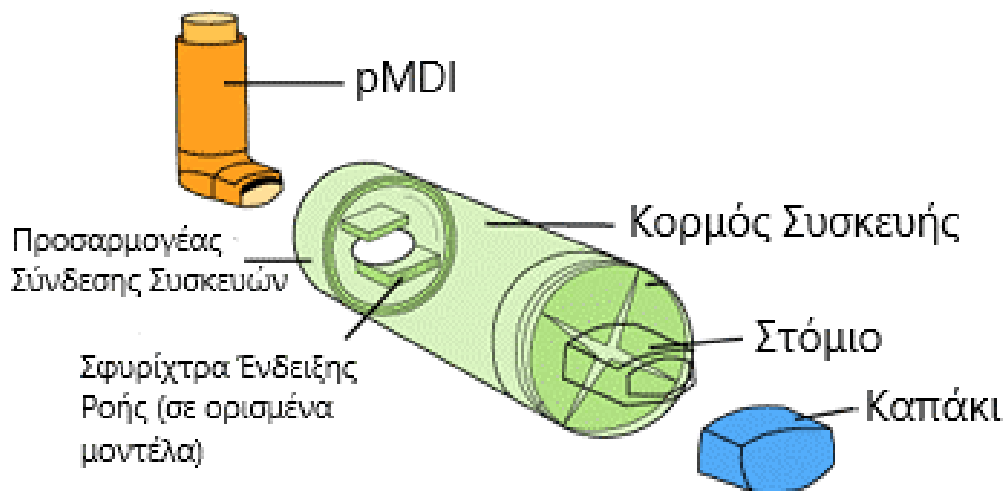
Σχήμα 4.3: pMDI με μετρητή δόσεων (Hess, 2008)

Το περιεχόμενο του κανίστρου δεν είναι συνήθως ορατό στον χρήστη με αποτέλεσμα η ακριβής εκτίμηση της εναπομένουσας ποσότητας φαρμάκου να είναι αδύνατη (Rubin, 2004). Πολλές συσκευές, λοιπόν, είναι εξοπλισμένες με μετρητή δόσεων πάνω στο κάλυμμα του ενεργοποιητή για την καλύτερη αξιοποίηση της συσκευής, όπως φαίνεται στο σχήμα 4.3.

4.1.4 Αεροθάλαμος (Spacer)

Η εκτόνωση του προωθητικού όταν εξέρχεται από τη συσκευή προκαλεί και την ψύξη του με αποτέλεσμα πολύ συχνά οι ασθενείς να διακόπτουν την εισπνοή της αγωγής λόγω δυσφορίας στο πίσω μέρος του λαιμου, που προκαλείται από την χαμηλή θερμοκρασία του αερίου (cold Freon effect).

Οι μεγάλες ταχύτητες με τις οποίες εξέρχεται το σπρέι, που είναι της τάξεως των 15 m/s (Fink, 2000), μπορεί επίσης να οδηγήσουν στην σύγκρουση και απόθεση των σωματιδίων φαρμάκου στον στοματοφάρυγγα, αντί για το αναπνευστικό σύστημα. Για τον λόγο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επιπλέον εξοπλισμός ένας **αεροθάλαμος**, δηλαδή ένας αγωγός που τοποθετείται μπροστά από το στόμιο και προσφέρει στη ροή του σπρέι περισσότερο χώρο, μειώνοντας την ταχύτητά του την στιγμή που αυτό φτάνει στην στοματική κοιλότητα και πρακτικά ακυρώνοντας το cold Freon effect.



Σχήμα 4.4: Τα βασικά στοιχεία ενός απλού αεροθαλάμου (Πηγή: www.asthma.ca)

Υπάρχουν πολλά είδη αεροθαλάμων στο εμπόριο για κάθε περίπτωση, όπως θα δούμε σε επόμενο κεφάλαιο. Η απλούστερη μορφή τους απεικονίζεται στο σχήμα 4.4. Σύμφωνα με τον Newman (2005), με τη χρήση αεροθαλάμων, η απόθεση σωματιδίων στον στοματοφάρυγγα πάντα θα μειώνεται, ενώ στους πνεύμονες ή θα αυξάνεται ή θα παραμένει σταθερή. Οι αεροθάλαμοι μεγαλύτερου μεγέθους είναι πιο αποτελεσματικοί καθώς αποφεύγεται η πρόσκρουση και καθίζηση φαρμακευτικών σωματιδίων στα εσωτερικά τους τοιχώματα όσο ο όγκος τους αυξάνεται. Παρόλα αυτά, η υπερβολική αύξηση του όγκου καθιστά, για ευνόητους λόγους, τις συσκευές μη πρακτικές. Ο σχεδιασμός, λοιπόν, του σωστού αεροθαλάμου είναι ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης ανάμεσα στο μέγεθος και την ευκολία χρήσης (Hess, 2008). Το κατάλληλο μέγεθος που ο Newman (2005) προτείνει είναι από 200 έως 1 000 mL. Τέλος, οι αεροθάλαμοι ενδέχεται να συνεισφέρουν θετικά και σε περιπτώσεις όπου ο συγχρονισμός της ενεργοποίησης της συσκευής και της εισπνοής από τον χρήστη αποτελεί πρόκληση (König, 1985).

4.2 Το φαρμακευτικό διάλυμα

Το διάλυμα της φαρμακευτικής αγωγής είναι το μίγμα που περιέχεται στο εσωτερικό του κανίστρου. Τυπικά, αποτελείται από τη φαρμακευτική ουσία, μία ή περισσότερες επιφανειοδραστικές ή λιπαντικές ουσίες, και μέχρι και τρία διαφορετικά είδη προωθητικού υγρού (Berg, 1995), το οποίο αποτελεί και το μεγαλύτερο μέρος του μίγματος. Τα μίγματα χωρίζονται γενικά σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη βασίζεται στην αιώρηση των φαρμακευτικών σωματιδίων στο μίγμα ενώ η δεύτερη βασίζεται στην διάλυση του φαρμάκου στο προωθητικό υγρό (Traini, 2005).

4.2.1 Προωθητικό Ρευστό

Το προωθητικό στο εσωτερικό του κανίστρου καταλαμβάνει το μεγαλύτερο ποσοστό του μίγματος και η συνεισφορά του στη διάταξη είναι η απαραίτητη ορμή για την μεταφορά των φαρμακευτικών σωματιδίων στο εσωτερικό του οργανισμού. Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται ως προωθητικά σε συνθήκες ατμοσφαιρικής πίεσης και θερμοκρασίας δωματίου βρίσκονται σε αέρια μορφή, άρα έχουν σχετικά χαμηλό σημείο βρασμού. Στις μεγάλες πιέσεις του εσωτερικού της συσκευής το προωθητικό βρίσκεται κυρίως σε υγρή μορφή. Με κάθε χρήση η ποσότητα που απομακρύνεται προς στο στόμιο εκτονώνεται απότομα και εξατμίζεται, ενώ εξατμίζεται και μικρή ποσότητα στο εσωτερικό της συσκευής ώστε να διατηρείται σταθερή η εσωτερική πίεση των ατμών ανεξαρτήτως της εναπομένουσας ποσότητας προωθητικού. Η τελευταία συνθήκη είναι πολύ σημαντική για την εξασφάλιση σταθερής δοσολογίας κατά τη διάρκεια της ζωής της συσκευής.

Ο Noakes (2002) έχει περιγράψει πολύ αποτελεσματικά τις προδιαγραφές που πρέπει πληροί μία ουσία για να χρησιμοποιηθεί ως προωθητικό ενός pMDI. Αρχικά, για να αποφευχθεί κάθε είδους κίνδυνος προς τον ασθενή, πρέπει να είναι μη τοξική και μη εύφλεκτη. Απαραίτητη είναι επίσης η συμβατότητα του προωθητικού με το φάρμακο καθώς, ανάλογα με το είδος της χορήγησης που επιλέγεται, το δεύτερο πρέπει υποχρεωτικά να είναι ή πλήρως ή καθόλου διαλυτό στο μίγμα.

Οι χλωροφθοράνθρακες (CFCs) ήταν για πολλά χρόνια η πιο δημοφιλής επιλογή προωθητικού καθώς ικανοποιούν τα παραπάνω κριτήρια. Όμως η ζημιογόνος επίδρασή τους στο στρώμα του όζοντος της ατμόσφαιρας (το οποίο προστατεύει την επιφάνεια της Γης, και κατ' επέκταση τον άνθρωπο, από την υπεριώδη ακτινοβολία του Ήλιου) οδήγησε στην απόφαση της κατάργησης της χρήσης τους από το πρωτόκολλο του Μόντρεαλ το 1996, παρά το γεγονός ότι οι φαρμακευτικές συσκευές είχαν ελάχιστη συνεισφορά στην συνολική εκπομπή των CFCs (Cripps, 2000). Μεγάλα βήματα γίνονται μέχρι και σήμερα για την αντικατάσταση των CFC pMDI από συσκευές με υδροφθοροαλκάνια (HFAs), υδροχλωροφθοράνθρακες (HCFCs) και υδροφθοράνθρακες (HFCs) παρά το γεγονός ότι αποτελούν επίσης αέρια του θερμοκηπίου (Terzano, 2001).

Τα δύο πιο δημοφιλή HFAs σε χρήση στους pMDI είναι τα **HFA-134a** και HFA-227ea (ή απλώς **HFA-227**). Οι δύο αυτές ουσίες έχουν πολύ χαμηλό ποσοστό ακαθαρσιών με τις περισσότερες φορές να είναι μέχρι και 99.9 % καθαρές (Myrdal et al.,2014). Έχουν επίσης χαμηλότερο σημείο βρασμού από τους CFCs, κάτι που εξασφαλίζει ικανοποιητική τάση ατμών εντός του κανίστρου, ακόμα και σε χαμηλές θερμοκρασίες, αυξάνοντας έτσι την απόδοση και την αξιοπιστία της δοσολογίας ενός pMDI (Hoye et al.,2005).

Οι περιβαλλοντικές ιδιότητές παροντικών και παρελθοντικών προωθητικών ουσιών φαίνονται στον πίνακα 4-1. Για την ικανότητα καταστροφής του όζοντος και την επίδραση στο φαινόμενο του θερμοκηπίου χρησιμοποιούνται δείκτες με σημείο αναφοράς (μονάδα) το CFC 11. Παρατηρούμε εύκολα πως τα υδροφθοροαλκάνια προκαλούν αμελητέα επιδείνωση στην τρύπα του όζοντος, παραμένουν στην ατμόσφαιρα ελάχιστα χρόνια σε σχέση με τους χλωροφθοράνθρακες και έχουν μικρότερη αρνητική επίπτωση στην ανθρωπογενή παγκόσμια θέρμανση.

Πίνακας 4-1: Δημοφιλή προωθητικά και οι περιβαλλοντικές τους επιπτώσεις (Smith, 1995)

Προωθητικό	Ικανότητα Καταστροφής Όζοντος	Διάρκεια Ζωής στην Ατμόσφαιρα (έτη)	Επίδραση στο Φαινόμενο του Θερμοκηπίου
CFC 11	1	60	1
CFC 12	1	125	3
CFC 114	0,7	200	3,9
HFA-134a	0	16	0,3
HFA-227	0	33	0,7

Η μετάβαση δεν ήταν εύκολη καθώς προέκυψε η απαίτηση της αναδιαμόρφωσης πολλών τεχνικών χαρακτηριστικών του pMDI, όπως η διάταξη της βαλβίδας και του ενεργοποιητή (Booker, 2009). Όπως θα δούμε και παρακάτω, η διαφορά των συγκεκριμένων ουσιών σε ορισμένες ιδιότητες, όπως η τάση ατμών και η πολικότητα, οδήγησαν και στον επαναπροσδιορισμό των περιεχομένων του διαλύματος.

Σύμφωνα με τον Ross (1999), οι pMDI με HFC διατηρούν τα πλεονεκτήματα της εγγυημένης δοσολογίας και εύκολης χρήσης προς τους ασθενείς, και αποτελούν μία πολλά υποσχόμενη τεχνολογία για το μέλλον της θεραπείας των πνευμονικών παθήσεων. Εφόσον οι χλωροφθοράνθρακες δεν χρησιμοποιούνται πλέον, σε αυτήν την εργασία θα δοθεί έμφαση σε pMDIs που περιέχουν τις εναλλακτικές λύσεις που αναφέρθηκαν.

4.2.2 Φαρμακευτική ουσία

Οι pMDI χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση ποικίλων πνευμονικών ασθενειών και, ως συνέπεια, με κάθε διαφορετική εφαρμογή μπορεί να χορηγούν και διαφορετικό είδος φαρμάκου. Τυπικά παραδείγματα αποτελούν τα βρογχοδιασταλτικά για την καταπολέμηση του άσθματος, όπως η σαλβουταμόλη και η σαλμετερόλη (σύμφωνα με την ιστοσελίδα galinos.gr). Παρά το γεγονός ότι η χορήγησή του αποτελεί το στόχο της διαδικασίας, το ποσοστό του φαρμάκου στο διάλυμα είναι μικρό, χωρίς να ξεπερνάει το 2 % κατά βάρος (Gurta, 1997). Όπως είδαμε και σε προηγούμενα κεφάλαια, η επιτυχημένη απόθεση των σωματιδίων στους πνεύμονες προϋποθέτει συγκεκριμένο εύρος στην μέση αεροδυναμική τους διάμετρο (2-5 μm). Ακόμα όμως και με τις καλύτερες συνθήκες, έρευνες (Newman et al, 1981) έχουν δείξει το μεγαλύτερο μέρος εναποτίθεται στον στοματοφάρυγγα (περίπου 80 %) και στο στόμιο της συσκευής (περίπου 10 %) με το υπόλοιπο 10 % να καταλήγει στο αναπνευστικό σύστημα και κυρίως στα αρχικά του τμήματα.

Τα φαρμακευτικά σωματίδια μπορεί είτε να **αιωρούνται** στο μίγμα ως στερεά, είτε να **διαλύονται** πλήρως σε αυτό. Σύμφωνα με τον Smyth (2003), η μερική διαλυτότητα στην περίπτωση της αιώρησης οδηγεί σε κρυσταλλοποίηση της ουσίας, κάτι που επηρεάζει δραστικά το μέγεθος των σωματιδίων και την αξιοπιστία της δόσης. Από την άλλη, στην περίπτωση που οι φαρμακευτικές ουσίες διαλύονται στο προωθητικό, η διαλυτότητα τους πρέπει να είναι ικανοποιητική, ώστε η συσκευή να παρέχει αρκετή φαρμακευτική δόση μετά από το πολύ δύο ενεργοποιήσεις. Πρέπει, λοιπόν, να εξεταστεί σωστά η συμβατότητα φαρμάκου-προωθητικού. Στα συστήματα διάλυσης η ομοιογένεια του μίγματος είναι καλύτερη και έτσι οι ασθενείς δεν χρειάζεται να κουνάνε την συσκευή πριν τη χρήση για την ανάδευση του φαρμάκου στο προωθητικό, κάτι που μπορεί να οδηγήσει και σε καλύτερο FPF (Leach et al., 2012).

Όπως θα δούμε αργότερα, όταν το μίγμα εξέρχεται από τη συσκευή είναι επιθυμητό τα σταγονίδιά του να έχουν τη μικρότερη εφικτή διάμετρο. Ο βασικός παράγοντας στα συστήματα αιώρησης που δυσχεραίνει την απόδοση αυξάνοντας τη διάμετρο είναι το μέγεθος των αιωρούμενων φαρμακευτικών σωματιδίων (Gonda, 1985). Στα συστήματα διάλυσης άλλοι παράγοντες έχουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της διαμέτρου των σταγονιδίων, όπως το κλάσμα σε βάρος των πτητικών ουσιών, η τάση ατμών του μίγματος και ο σχεδιασμός του ενεργοποιητή (Dalby & Byron, 1987).

4.2.3 Επιφανειοδραστικά και συνδιαλύτες (έκδοχα)

Οι ιδιότητες των CFCs επέτρεπαν στις φαρμακευτικές ουσίες να μην διαλύονται στο εσωτερικό τους, με αποτέλεσμα την χρήση της μεθόδου αιώρησης των σωματιδίων με επιτυχία. Τα επιτυχημένα αποτελέσματα ενισχύονταν για πολλά χρόνια με την χρήση υδρόφοβων επιφανειοδραστικών ουσιών οι οποίες, μάλιστα λειτουργούσαν και ως λιπαντικό για την μετρητική βαλβίδα (McDonald, 2000). Τέτοιες ουσίες είναι το ελαϊκό οξύ, η τριαιθανολαϊκή σορβιτάνη και η λεκιθίνη από σόγια σε συγκεντρώσεις στο μίγμα από 0,1 μέχρι και 2 %. Σύμφωνα με τους Ridder et al. (2004), οι παραπάνω ουσίες δεν διαλύονται επιτυχώς στα καινούρια προωθητικά υγρά.

Για την επιτυχημένη, λοιπόν, διάλυση των επιφανειοδραστικών στους καινούριους pMDI απαραίτητη είναι η χρήση συνδιαλυτών, όπως η άνυδρη αιθανόλη (Cummins, 1999). Η χρήση της αιθανόλης διαλύει τα επιφανειοδραστικά που οι HFA δεν μπορούν να διαλύσουν από μόνοι τους αλλά η χρήση της θέλει προσοχή σε διαλύματα αιωρούμενου φαρμάκου ώστε να μην συμβάλει στη διαλυτότητα της ίδιας της φαρμακευτικής ουσίας (Ridder et al., 2004). Στην περίπτωση που η χρήση συνδιαλυτών είναι μη επιθυμητή μπορεί να χρησιμοποιηθούν πιο υδρόφιλα επιφανειοδραστικά με την προϋπόθεση την αποφυγή ακαθαρσιών, όπως νερό, στην σύσταση, οι οποίες θα προκαλούσαν ανεπανόρθωτη ζημιά στο μίγμα (Vervaet, 1999).

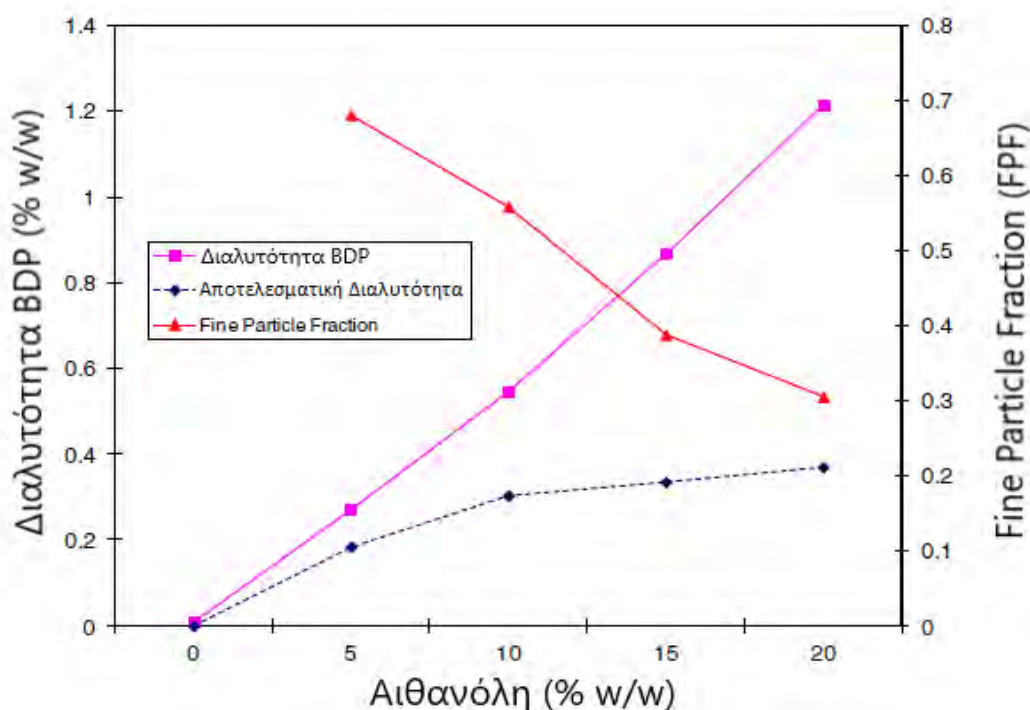
Η αιθανόλη αποτελεί, μάλιστα, και την πιο συνηθισμένη επιλογή συνδιαλύτη για μίγματα pMDI. Εκτός από το να βελτιώνει την διαλυτότητα του φαρμάκου και την απόδοση της βαλβίδας (Myrdal et al., 2014) η συνεισφορά της στην συνολική απόδοση της συσκευής είναι πολύ πιο περίπλοκο πρόβλημα. Σύμφωνα με τους Stein & Myrdal (2006) η παρουσία αιθανόλης μπορεί να μεταβάλλει το FPF με τους εξής τρόπους:

- Με την αλλαγή στην πυκνότητα του μίγματος και, κατ' επέκταση, της συνολικής μάζας ψεκασμού κατά την ενεργοποίηση
- Με την αλλαγή στην ίδια την διαδικασία ψεκασμού και την διάμετρο των σταγονιδίων που προκύπτουν
- Με την μεταβολή του ρυθμού εξάτμισης των εν λόγω σταγονιδίων

Όπως θα δούμε, όλες οι παραπάνω είναι σημαντικές διαδικασίες για την σωστή χορήγηση της φαρμακευτικής ουσίας στο αναπνευστικό σύστημα από έναν pMDI.

Αναλυτικότερα, οι Stein & Myrdal (2006) εξηγούν ότι η αύξηση της περιεκτικότητας του μίγματος σε αιθανόλη μειώνει την συνολική τάση ατμών του. Αυτό οδηγεί σε μεγαλύτερα σταγονίδια από την έξοδο του ακροφυσίου, που αφενός αυξάνει την τοπική εναπόθεση στον φάρυγγα και αφετέρου προκαλεί τον σχηματισμό σωματιδίων μεγαλύτερης διαμέτρου. Η χρήση της, λοιπόν, είναι ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης καθώς η παρουσία της αυξάνει την συνολική ποσότητα, άρα και μάζα (FPM), σωματιδίων που χορηγούνται (με την καλύτερη διάλυσή τους στο μίγμα) αλλά, ταυτόχρονα, μειώνει το συνολικό ποσοστό χορηγούμενων σωματιδίων (FPF) με τις παρενέργειές της.

Χρησιμοποιείται στο παρακάτω πείραμα των Gurta et al. (2003) η έννοια της αποτελεσματικής διαλυτότητας που αποτελεί μία ένδειξη το 'καθαρό κέρδος' σε απόδοση έχοντας υπόψιν τις παρενέργειες. Χρησιμοποιήθηκε μίγμα διπροπιονικής βεκλομεθαζόνης (BDP) σε HFA-134a με την περιεκτικότητα κατά βάρος σε αιθανόλη να κυμαίνεται από 0 έως 20 %. Παρατηρούμε από το σχήμα 4.5 ότι η διαλυτότητα του BDP (άρα και η φαρμακευτική μάζα διαθέσιμη προς ψεκασμό) αυξάνεται γραμμικά με την προσθήκη αιθανόλης. Παρόλα αυτά, το ποσοστό FPF των επιθυμητών σωματιδίων που καταλήγουν στον πνεύμονα μειώνονται, οπότε η αποτελεσματική διαλυτότητα να διατηρείται περίπου σταθερή μετά από ένα ποσοστό αιθανόλης 10 % w/w, που σημαίνει ότι η προσθήκη περισσότερου συνδιαλύτη δεν φέρει θετικά αποτελέσματα στο μίγμα.



Σχήμα 4.5: Η μεταβολή του FPF και της διαλυτότητας του BDP συναρτήσει της περιεκτικότητας του μίγματος σε αιθανόλη και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της προσθήκης αυτής (Myrdal et al., 2014)

Εφόσον εξετάστηκαν όλα τα στοιχεία ενός pMDI, χρήσιμο είναι να αναφερθούν στον πίνακα 4-2 κάποιες σύγχρονες συσκευές που κυκλοφορούν στο εμπόριο και τα φαρμακευτικά μίγματα που αυτές περιέχουν (Deb et al. 2020).

Πίνακας 4-2: Δημοφιλείς σύγχρονοι pMDI και τα συστατικά των μιγμάτων που χρησιμοποιούν (Deb et al. 2020)

Εισπνευστήρας		Μίγμα (Φαρμακευτική Ουσία, Προωθητικό, Επιφανειοδραστικό, Συνδιαλύτης)
Προϊόν	Εταιρία Κατασκευής	
Proair	Teva	Θεική αλβουτερόλη, HFA-134a, αιθανόλη
Proventil	Merck	Θεική αλβουτερόλη, HFA-134a, ελαϊκό οξύ, αιθανόλη
Ventolin	GlaxoSmith Kline	Θεική αλβουτερόλη, HFA-134a
AirSalb	Sandoz	Ξιναφοϊκή αλβουτερόλη, HFA-134a, ελαϊκό οξύ, αιθανόλη
Xopenex	Sunovion	Τρυγική λεβαλβουτερόλη, HFA-134a, ελαϊκό οξύ, αιθανόλη
Atimos Modulite	Chiesi	Φουμαρική φορμοτερόλη, HFA-134a, υδροχλωρικό οξύ, αιθανόλη
Atrovent	Boehringer Ingelheim	Βρωμιούχο ιπρατρόπιο, HFA-134a, κιτρικό οξύ, νερό, αιθανόλη
Intel	Sanofi Aventis	Κρωμογλυκικό νάτριο, HFA-227, πολυαιθυλενογλυκόλη 600, πολυβιδόνη K30
Clenil Modulite	Chiesi	Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη, HFA-134a, γλυκερόλη, αιθανόλη
Qvar RediHaler	Teva	Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη, HFA-134a, αιθανόλη
Alvesco	Takeda	Σικλεσονίδη, HFA-134a, αιθανόλη
Aerospan	Meda	Φλουνισολίδη, HFA-134a, αιθανόλη
Flovent	GlaxoSmith Kline	Προπιονική φλουτικαζόνη, HFA-134a
Fostair	Chiesi	Διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φουμαρική φορμοτερόλη, HFA-134a, υδροχλωρικό οξύ, αιθανόλη
Symbicort	AstraZeneca	Βουδεσονίδη και φουμαρική φορμοτερόλη, HFA-227, Πολυαιθυλενογλυκόλη 1000, Ποβιδόνη K25
Flutiform	Napp	Προπιονική φλουτικαζόνη και φορμοτερόλη, HFA-227, χρωμογλυκικό νάτριο, αιθανόλη
Advair	GlaxoSmith Kline	Προπιονική φλουτικαζόνη και ξιναφοϊκή σαλμετερόλη, HFA-134a
Dulera	Merck	Φουροϊκή μομεταζόνη και φουμαρική φορμοτερόλη, HFA-227, ελαϊκό οξύ, αιθανόλη

4.3 Η φαρμακευτική Χορήγηση

Σύμφωνα με τον Alhegagi (2009) οι παράγοντες για την αποτελεσματική θεραπεία με την χρήση ενός pMDI είναι οι εξής:

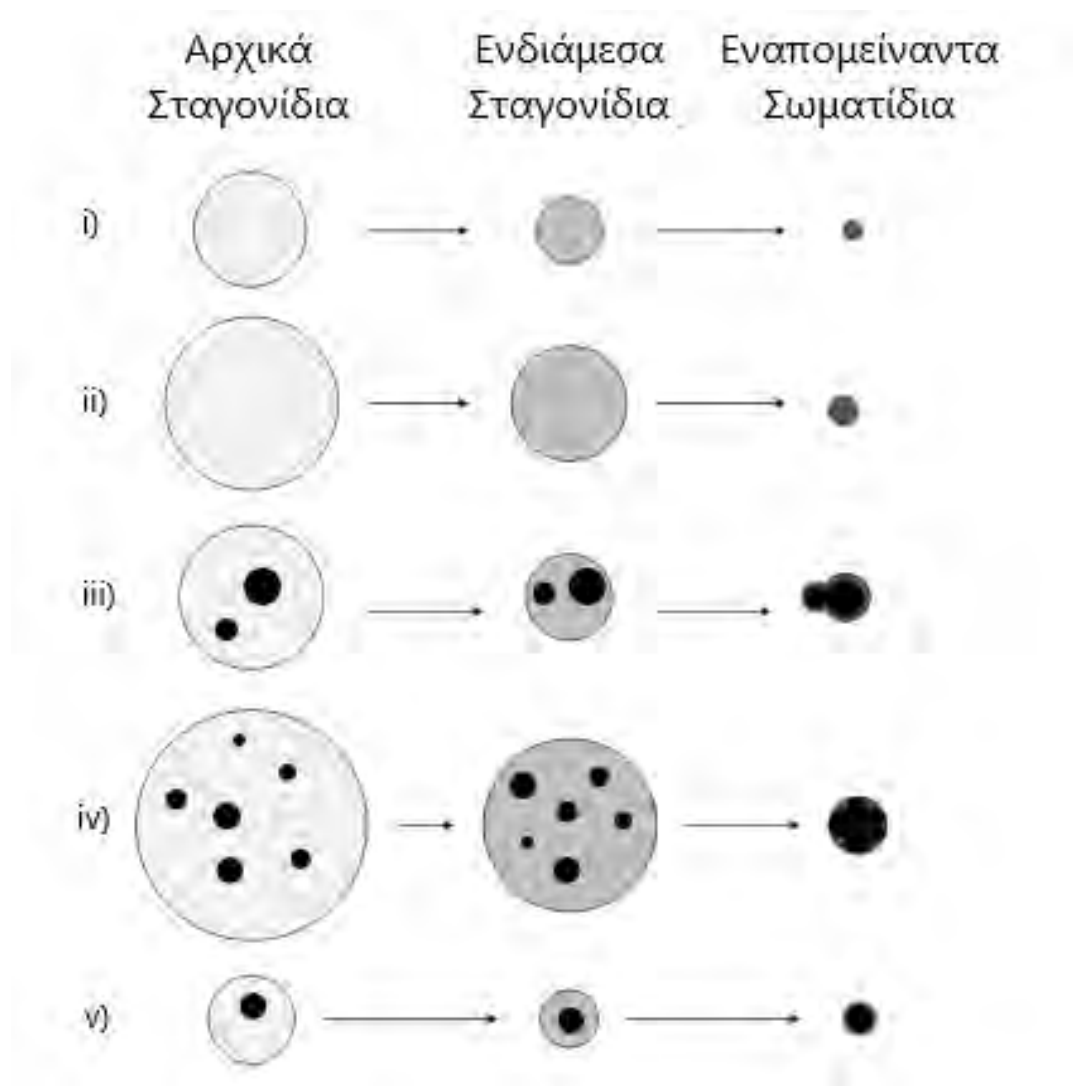
- Ο σωστός προσδιορισμός φαρμακευτικού μίγματος για κάθε εφαρμογή. Δηλαδή η επιλογή φαρμάκου, προωθητικού και εκδόχων σε κατάλληλη περιεκτικότητα λαμβάνοντας υπόψιν τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Οι ιδιότητες αυτές περιλαμβάνουν πυκνότητα, κινηματικό και δυναμικό ιξώδες, επιφανειακή τάση, τάση ατμών και σημείο βρασμού
- Η πίεση στο εσωτερικό του κανίστρου, η οποία πρέπει να παραμένει σχετικά σταθερή σε όλη τη διάρκεια χρήσης του μίγματος
- Ο κατάλληλος σχεδιασμός της βαλβίδας και του στομίου στον ενεργοποιητή, τμήματα της συσκευής υπεύθυνα για τον ψεκασμό

Κατά την ενεργοποίηση της συσκευής, ποσότητα του μίγματος μεταφέρεται από το κάνιστρο (ή το δοχείο συγκράτησης της βαλβίδας) στο θάλαμο εκτόνωσης τους ενεργοποιητή και ύστερα εξέρχεται απότομα από το ακροφύσιο της συσκευής με την απαιτούμενη ενέργεια να παρέχεται από την πίεση του προωθητικού στο εσωτερικό του κανίστρου. Το εξερχόμενο μίγμα υγρού και αερίου διαιρείται λόγω της πίεσης και της ταχύτητάς του σε σταγονίδια με μέση διάμετρο 20-50 μm σε παλιότερες τεχνολογίες (Kim et al., 1985) και 8-12 μm σε πιο σύγχρονες εφαρμογές με HFA-134a ως προωθητικό (Stein & Myrdal, 2004). Στις σταγόνες αυτές κατά την ροή τα πτητικά υλικά εξατμίζονται και παραμένουν τα φαρμακευτικά σωματίδια και τα μη πτητικά έκδοχα (Fuchs, 1964). Αν η συσκευή είναι σωστά διαμορφωμένη τότε τα σωματίδια αυτά θα βρίσκονται στο επιθυμητό εύρος. Όσο μικρότερη είναι η αρχική σταγόνα, τόσο μικρότερα και τα σωματίδια που προκύπτουν μετά την εξάτμισή της. Μικραίνοντας την διατομή του ακροφυσίου πετυχαίνουμε και μείωση στην μέση διάμετρο των σταγονιδίων αλλά και ελάττωση της συνολικής εξερχόμενης ποσότητας μίγματος καθώς μειώνουμε και την απόδοση εκπομπής αεροζόλ (Kim et al., 1985).

Οι Sackner & Kim (1985) επισημαίνουν ότι ο συνολικός όγκος εξερχόμενου αεροζόλ, και ο σχεδιασμός σωστός σχεδιασμός του ενεργοποιητή είναι δύο σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την τελική διάμετρο των χορηγούμενων σωματιδίων. Επίσης, μικρότερος συνολικός όγκος μίγματος οδηγεί σε μικρότερη δόση, και μικρότερες διαστάσεις και οριζόντιες ταχύτητες του εξερχόμενου τζετ αεροζόλ, κάτι που περιορίζει την πρόσκρουσή του στον φάρυγγα. Παρόλα αυτά, υπερβολική μείωση των διαστάσεων του κανίστρου (άρα και της συνολικής ποσότητας προωθητικού) μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αξιοπιστία της συσκευής, μειώνοντας με κάθε χρήση την ποσότητα φαρμακευτικής χορήγησης.

4.3.1 Συστήματα Αιώρησης και Διάλυσης

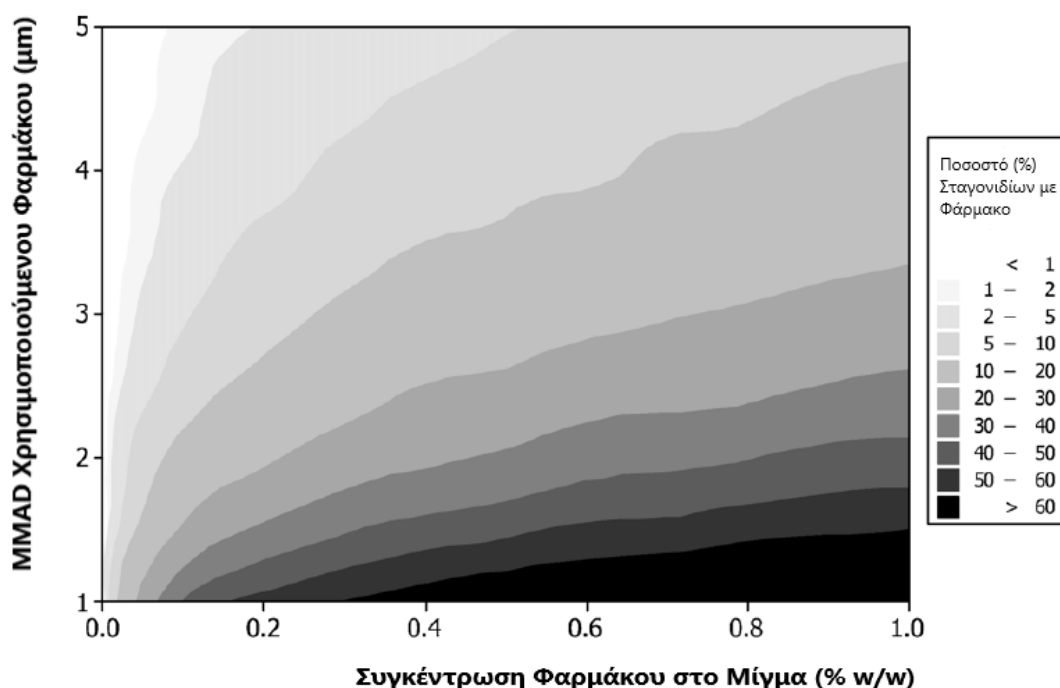
Η διαδικασία ψεκασμού αλλάζει αναλόγως αν τα σωματίδια είναι διαλυμένα στο μίγμα ή αιωρούνται. Η πρώτη περίπτωση είναι σχετικά απλή. Σύμφωνα με τους McKenzie & Oliver (2000) τα αρχικά σταγονίδια και ο συνδυαλίτης (αιθανόλη), που συνήθως είναι παρόν, εξατμίζονται απότομα και απομένουν τα φαρμακευτικά σωματίδια και τα μη πτητικά επιφανειοδραστικά, τα οποία διαμορφώνουν σχεδόν σφαιρικά συσσωματώματα. Εφόσον το μίγμα ήταν ομοιογενές, οι αεροδυναμικοί διάμετροι των τελικών σωματιδίων (μέγεθος σημαντικό για την εκτίμηση της πνευμονικής απόθεσης) εξαρτώνται μόνο από το μέγεθος των αντίστοιχων αρχικών σταγονιδίων από όπου προήλθαν. Η περίπτωση της αιώρησης είναι πιο περίπλοκη και παρουσιάζεται στο σχήμα 4.6.



Σχήμα 4.6: Η διαδικασία εξάτμισης των πτητικών συστατικών των σταγονιδίων για διάφορες περιπτώσεις σε συστήματα αιώρησης (Stein et al., 2012)

Στο σχήμα 4.6 βλέπουμε τα τρία στάδια της εξάτμισης. Στα αρχικά σταγονίδια είναι παρόντες όλοι οι παράγοντες. Το προωθητικό, το επιφανειοδραστικό, ο συνδιαλύτης και το φάρμακο. Κατόπιν το προωθητικό εξατμίζεται και περνάμε στο ενδιάμεσο στάδιο πριν εξατμιστεί η αιθανόλη και αφήσει τελικά ένα συσσωμάτωμα από τα μη πτητικά στοιχεία του μίγματος.

Στα συστήματα αιώρησης τα φαρμακευτικά σωματίδια βρίσκονται στο μίγμα σε στερεή μορφή. Είναι, λοιπόν, λογικό όταν σχηματίζονται οι σταγόνες μετά από τον ψεκασμό να περιέχουν τυχαίο αριθμό σωματιδίων. Κάποιες δεν περιέχουν κανένα, όπως στις περιπτώσεις i και ii, ενώ άλλες εγκλωβίζουν στο εσωτερικό τους φαρμακευτικά σωματίδια (περιπτώσεις iii, iv και v) που το πλήθος τους εξαρτάται από την αρχική διάμετρο της σταγόνας, την περιεκτικότητα του μίγματος σε φάρμακο και, κυρίως, το ελάχιστο μέγεθος των σωματιδίων όταν τοποθετούνται στο μίγμα. Μετά την εξάτμιση στις πρώτες δύο περιπτώσεις παραμένουν σχηματίζοντας ένα σφαιρίδιο τα μη πτητικά συστατικά ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις παραμένουν και τα σωματίδια φαρμάκου. Σε αυτή την περίπτωση, το αεροδυναμικό μέγεθος των εναπομείναντος συσσωματωμάτων εξαρτάται από την διάμετρο αρχικής σταγόνας, το μέγεθος των αιωρούμενων σωματιδίων αλλά και το σχήμα τους. Οι σταγόνες με πολλά εγκλωβισμένα σωματίδια αποκλίνουν αρκετά από τις σφαιρικές παραδοχές (Stein et al., 2012).



Σχήμα 4.7: Το ποσοστό των εξερχόμενων σταγονιδίων που περιέχουν φαρμακευτική ποσότητα σε συνάρτηση με το μέγεθος και τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο μίγμα (Stein et al., 2012)

Τα αποτελέσματα προσομοίωσης της διάταξης από τους Stein et al. (2012) απεικονίζονται στο σχήμα 4.7. Όσο πιο σκούρα η περιοχή τόσο αυξάνεται το ποσοστό των αρχικών σταγονιδίων που περιέχουν φάρμακο, μέγεθος που, προφανώς, αυξάνεται με τη μεγάλη περιεκτικότητα και το μικρό αρχικό μέγεθος της φαρμακευτικής ουσίας που πραγματοποιείται. Οι διακυμάνσεις που χρησιμοποιήθηκαν στα δύο αυτά μεγέθη απεικονίζονται στους άξονες. Το GSD του φαρμάκου ήταν 1,6, η περιεκτικότητα σε αιθανόλη 8,5 % (w/w) και δεν χρησιμοποιήθηκε επιφανειοδραστική ουσία στο προωθητικό HFA-134a. Στη βαλβίδα δόθηκε χωρητικότητα 50 μL ενώ το στόμιο του ενεργοποιητή είχε διάμετρο 0.3 mm.

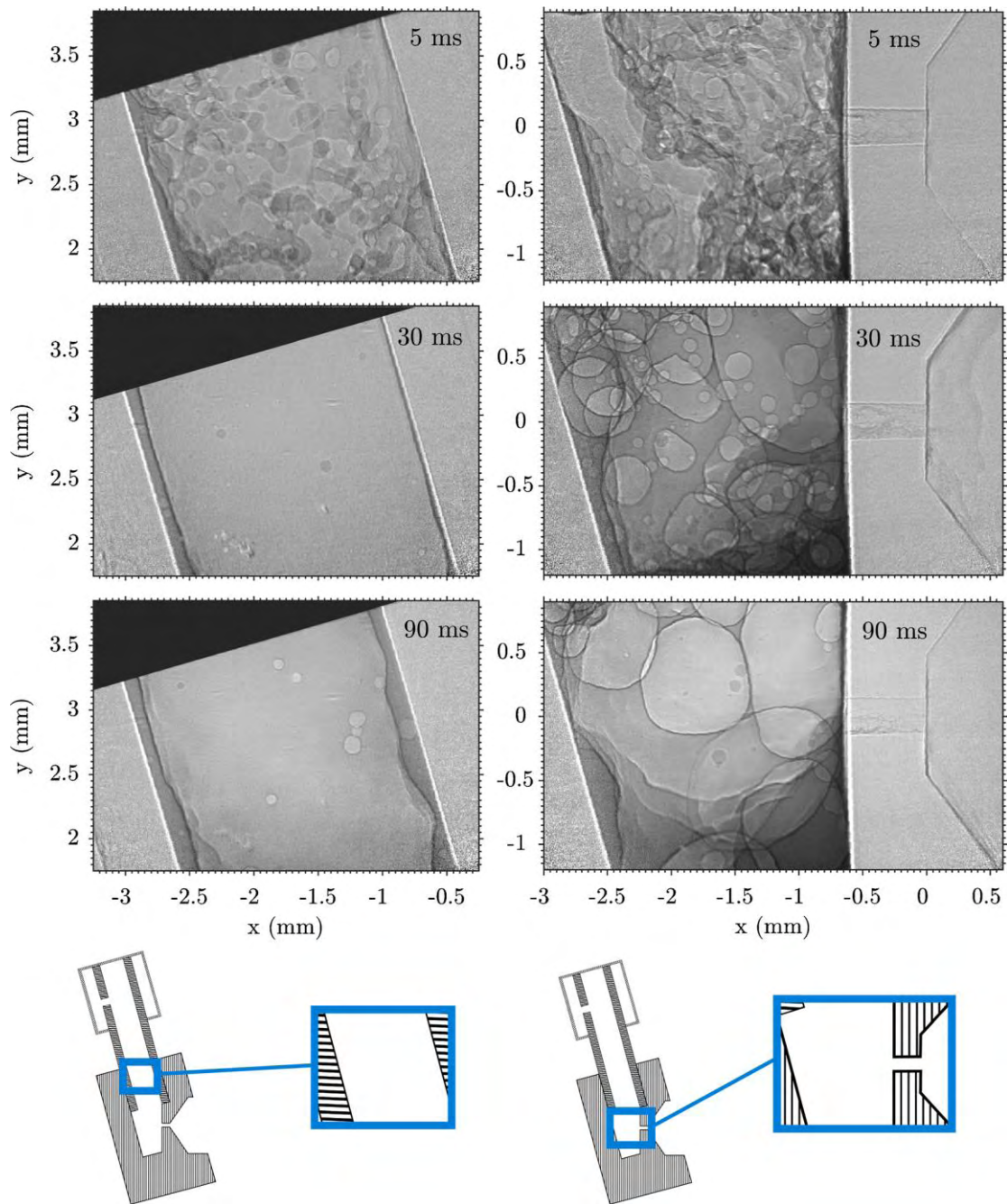
Οι ίδιοι ερευνητές λένε πως στο εμπόριο συνήθως χρησιμοποιούνται μίγματα με περίπου 0,5% (w/w) περιεκτικότητα σε φάρμακο διαστάσεων 2-5 μm . Όπως βλέπουμε και από το διάγραμμα, στις συνθήκες αυτές το ποσοστό των σταγονιδίων που περιέχει φαρμακευτικά σωματίδια είναι περίπου 30 % ενώ μπορεί να φτάσει και το 10 %.

4.3.2 Ενεργοποίηση συσκευής και ψεκασμός

Το μίγμα κάθε συσκευής παραμένει σε ισορροπία εντός του κανίστρου μέχρι την ενεργοποίηση. Οι Mason-Smith et al. (2017) μελέτησαν και απεικόνισαν με ακτίνες X την δομή της εσωτερικής ροής σε δύο διαφορετικά σημεία μίας συσκευής με την πάροδο του χρόνου για μίγμα HFA-134a με ή χωρίς αιθανόλη ως συνδιαλύτη. Για προσομοίωση της συσκευής χρησιμοποιήθηκε σωληνοειδής κατασκευή (που ενεργοποιήθηκε για 350 ms) με μετρητική βαλβίδα και στόμιο. Η βαλβίδα γέμισε με δόση 90 μL μίγματος, από το οποίο περισσότερο από το 95% εξατμίστηκε από την διάταξη.

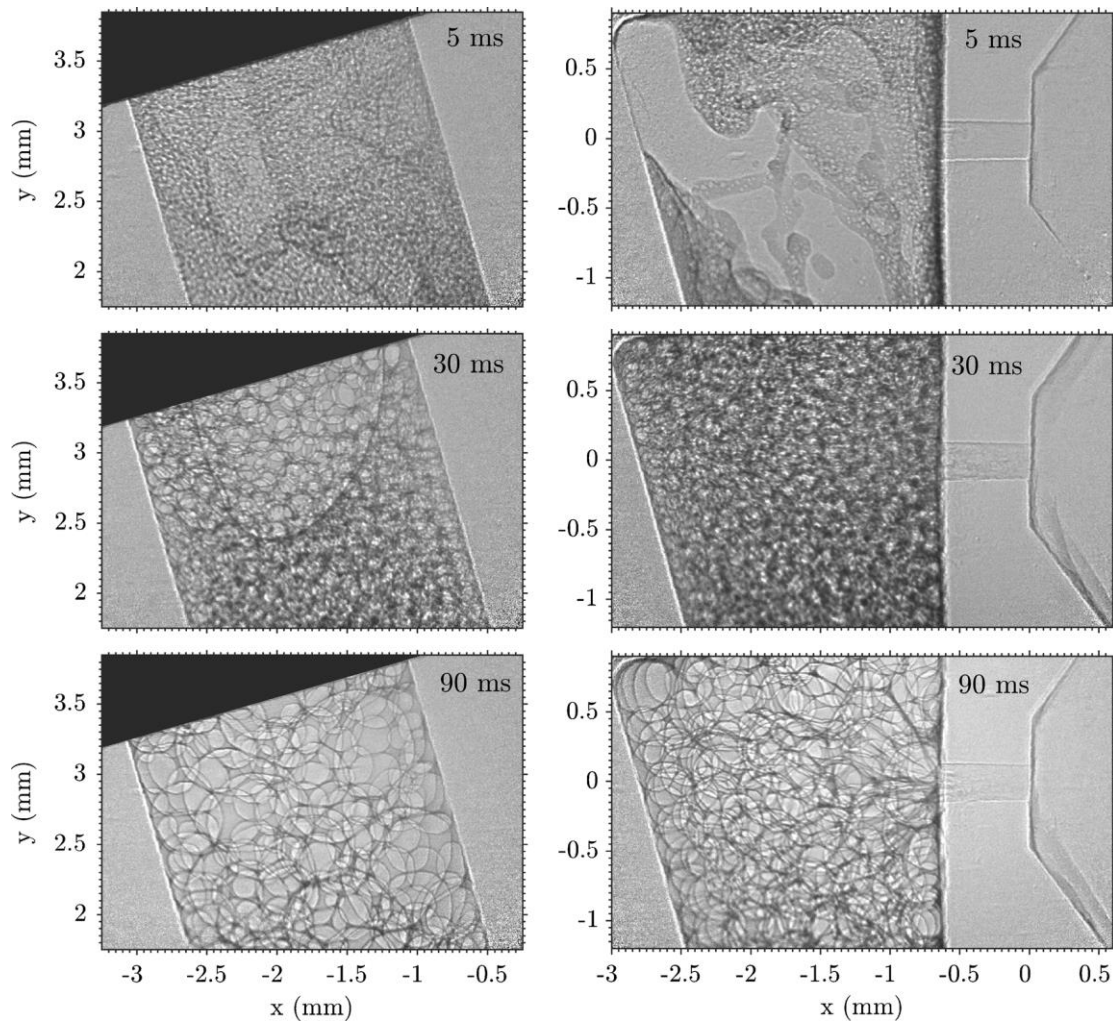
Στα σχήματα 4.8 και 4.9 απεικονίζονται οι διατάξεις σε τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές μετά την ενεργοποίηση της συσκευής (5 ms, 30 ms και 90 ms) για συνταγή καθαρού προωθητικού (σχήμα 4.8) και μίγμα που περιέχει και αιθανόλη (σχήμα 5.9). Αριστερά βλέπουμε το σωλήνα της βαλβίδας ενώ δεξιά τη δεξαμενή και το στόμιο (που ενδεχομένως η απεικόνισή του να είναι θολή λόγω του τρόπου καταγραφής).

Χάρη στις διαφορετικές ιδιότητες απορρόφησης ακτινοβολίας, τα υγρά στοιχεία της εικόνας φαίνονται αρκετά πιο σκούρα από τα αέρια (φουσαλίδες) και η μελέτη της συμπεριφοράς τους μπορεί να πραγματοποιηθεί.



Σχήμα 4.8: Η ροή του μίγματος HFA-134a χωρίς εθανόλη εντός όλου του ύψους της συσκευής για τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές μετά την ενεργοποίηση (Mason-Smith et al., 2017)

Το προωθητικό συμπεριφέρεται ως μίγμα υγρού-ατμού με έναν μεγάλο πυρήνα αέριας φάσης να έχει σχηματιστεί από τον σωλήνα ως το στόμιο και υγρό να συσσωρεύεται στα τοιχώματα και τη βάση της δεξαμενής. Φυσαλίδες μεγάλης και μικρής διατομής κινούνται στην υγρή φάση και συσσωματώνονται με τον πυρήνα ατμού ή μεταξύ τους. Άλλες φυσαλίδες και σταγονίδια κινούνται ανεξάρτητα κατά μήκος του κορμού.



4.9: Η ροή του μίγματος HFA-134a και εθανόλης εντός όλου του ύψους της συσκευής για τρεις διαφορετικές χρονικές στιγμές μετά την ενεργοποίηση (Mason-Smith et al., 2017)

Το μίγμα που περιέχει και αιθανόλη έχει διαφορετική ροϊκή συμπεριφορά καθώς δεν σχηματίζει ενιαίο πυρήνα ατμού. Αντιθέτως, οι δύο φάσεις έχουν μικρότερες επιφάνειες επαφής σε περισσότερα σημεία με αποτέλεσμα η βασική μορφή του ρευστού να είναι ομοιόμορφες φυσαλίδες που κινούνται σε συνεχές υγρό. Το μέγεθος των φυσαλίδων αυξάνεται όσο πλησιάζουν το στόμιο όπου και διαμορφώνουν λόγω της παραμόρφωσης και της μεταξύ τους επίδρασης ένα αφρώδες ρευστό (Κραγνίκ, 1988).

Και τα δύο μίγματα έχουν αέρια φάση να κυριαρχεί στην ροή και να εισέρχεται και στο στόμιο του ενεργοποιητή επηρεάζοντας σημαντικά τον ψεκασμό. Η αρχή του ψεκασμού, άλλωστε, πραγματοποιείται στον σωλήνα του στομίου και, αν ως ψεκασμό θεωρήσουμε τον σχηματισμό και την κίνηση σταγονιδίων από το στόμιο στον οργανισμό, τότε αξίζει να μελετηθεί ως φαινόμενο.

Ο ψεκασμός μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες. Η πιο συνηθισμένη εξήγηση είναι λόγω της μεγαλύτερης ταχύτητας της αέριας φάσης από αυτήν της υγρής κατά τη διάρκεια της ροής του μίγματος στο στόμιο του ενεργοποιητή. Η αέρια φάση δημιουργεί διατμητική τάση στην επιφάνεια επαφής και παρασύρει μέρος του υγρού (Hewitt & Hall-Taylor, 1970). Μια άλλη αιτία μπορεί να είναι το σπάσιμο φυσαλίδων κάτω από εφελκυστικά φορτία. Για παράδειγμα, στο παραπάνω μίγμα που περιέχει αιθανόλη όταν οι φυσαλίδες εισέρχονται στο στόμιο επιταχύνονται απότομα, λόγω της ελάττωσης της διατομής της ροής, με αποτέλεσμα να επικρατούν διαφορετικές συνθήκες επιτάχυνσης κατά μήκος τους. Αυτό προκαλεί εφελκυστικά φορτία κάτω από τα οποία το λεπτό φιλμ υγρού που συνδέει δύο φυσαλίδες να καταρρεύσει σχηματίζοντας σταγονίδια. Οι συγκεκριμένες σταγόνες σχηματίζονται, λοιπόν, στην αρχή του ακροφυσίου και ο βασικός παράγοντας σχηματισμού τους, που καθορίζει και το μέγεθός τους, είναι ανάλογο με το μέγεθος των φυσαλίδων σε σχέση με τη διατομή του στομίου και το πάχος του υγρού φιλμ ανάμεσά τους (Mason-Smith et al., 2017).

Ο Clark (1991) κατέληξε σε μία εμπειρική σχέση προσδιορισμού της αρχικής διαμέτρου σταγονιδίων στην έξοδο του στομίου λαμβάνοντας υπόψιν στις μετρήσεις και στη μελέτη του τις εξής παραδοχές:

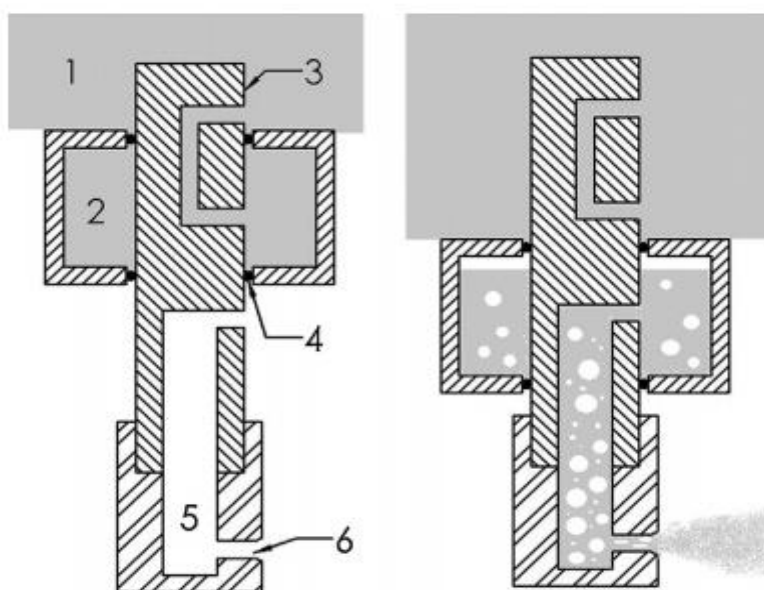
- Ο μόνος μηχανισμός της μείωσης της διαμέτρου των σταγονιδίων μετά τον ψεκασμό είναι η εξάτμιση
- Όλα τα πτητικά συστατικά του μίγματος εξατμίζονται πριν την πρόσκρουση του αεροζόλ
- Ποσότητες υγρού μετατρέπονται σε σταγονίδια εντός του στομίου μόνο λόγω της διατμητικής τάσης των δύο φάσεων

Η σχέση (4.1) προσδιορίζει την μέση αεροδυναμική διάμετρο των εξερχόμενων σταγονιδίων και, προφανώς, λαμβάνει υπόψιν τις συνθήκες πίεσης και τις ιδιότητες του μίγματος (που, όπως είδαμε, μπορούν να επηρεαστούν σημαντικά από την προσθήκη εκδόχων):

$$MMAD(\mu m) = \frac{C}{x_{ec}^{0.46} \left(\frac{P_{ec} - P_{amb}}{P_{amb}} \right)^{0.56}} \quad (4.1)$$

Όπου: x_{ec} – η ποιότητα ατμού του μίγματος (το ποσοστό σε μάζα σε αέρια φάση) στον θάλαμο εκτόνωσης, P_{ec} – η πίεση στον θάλαμο εκτόνωσης, P_{amb} – η ατμοσφαιρική πίεση και C - σταθερά

Η σταθερά C έχει τιμή ίση με 8,02 για περιπτώσεις συνεχούς εκκένωσης της συσκευής (το περιεχόμενο αδειάζει στο στόμιο απευθείας από το κάνιστρο) και 1,82 για περιπτώσεις υπολογισμένης δοσολογίας (με μέτρηση της χορηγούμενης ποσότητας, όπως γίνεται στους σύγχρονους ρMDI-σχήμα 4.10). Για τις συγκεκριμένες τιμές της C αρκετοί μελετητές διαφωνούν. Μερικοί δέχονται την παραπάνω προσέγγιση (Wigley et al., 2002), κάποιιοι ισχυρίζονται πως και στις δύο περιπτώσεις η τιμή 8,02 είναι η πλέον κατάλληλη (Dunbar, 1997), ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι κάθε μίγμα και διάταξη πρέπει να εξετάζεται ξεχωριστά (Gavtash et al., 2016).



Σχήμα 4.10: Τομή βαλβίδας και ενεργοποιητή πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) την ενεργοποίηση. 1-συνολικό μίγμα, 2-μετρητικός θάλαμος, 3-κορμός βαλβίδας, 4- πώματα κατά της διαρροής, 5-θάλαμος εκτόνωσης, 6-ακροφύσιο ενεργοποιητή (Ivey et al., 2014)

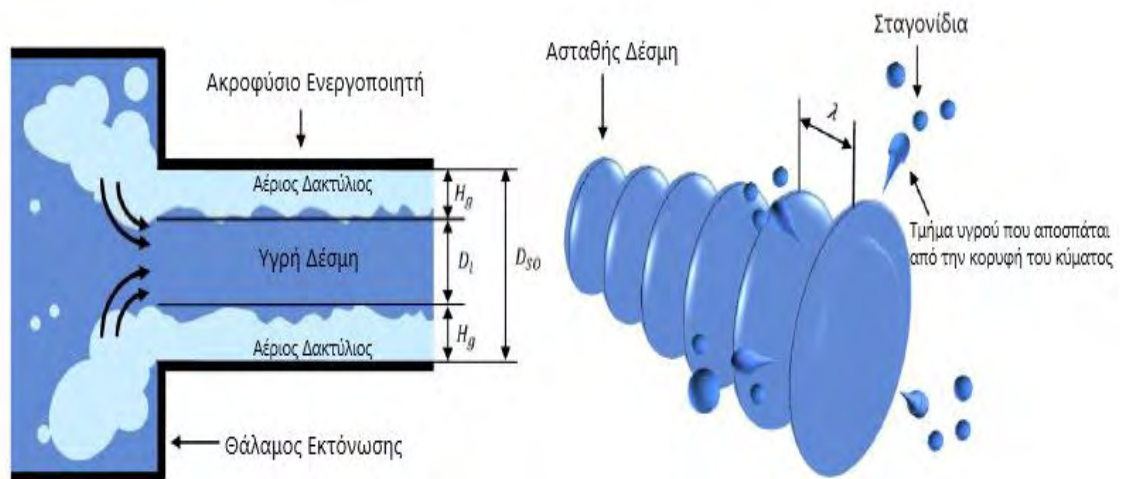
Είδαμε λοιπόν πως το μίγμα εκτονώνεται όταν περνάει από τον μετρητικό θάλαμο της βαλβίδας στο θάλαμο εκτόνωσης και, κατόπιν, στο στόμιο (ή ακροφύσιο) του ενεργοποιητή. Το στόμιο του ενεργοποιητή είναι ένας αγωγός μικρών διαστάσεων και δεν πρέπει να μπερδεύεται με το στόμιο της συσκευής από όπου ο ασθενής προσλαμβάνει τη δοσολογία. Οι δύο φάσεις κινούνται με διαφορετική ταχύτητα (με την αέρια να είναι γρηγορότερη) και στην διεπιφάνειά τους προκαλούνται κυματισμοί και αποκόλληση υγρών τμημάτων που αποτελούν τα πρωταρχικά σταγονίδια (Gavtash et al., 2017). Η συμπεριφορά της διφασικής αυτής ροής αποτελεί απαιτητικό αντικείμενο μελέτης.

Οι δύο βασικές προσεγγίσεις είναι αυτή του **υγρού τζετ που περιβάλλεται από αέριο** και αυτή του **πυρήνα αέριας φάσης που περιβάλλεται από υγρό**. Οι Gavtash et al. (2017) περιέγραψαν τις δύο αυτές εκδοχές χρησιμοποιώντας για την προσέγγιση του υγρού τζετ τις μελέτες των Fletcher (1975), Clark (1991) και Reitz & Bracco (1986) ενώ για την εκδοχή του κεντρικού πυρήνα ατμού βασίστηκαν στους Senecal et al. (1999), Versteeg et al. (2006) και Honnery et al. (2016).

Η πρώτη εκδοχή απεικονίζεται στο σχήμα 4.11 σε στόμιο διαμέτρου D_{SO} . Βλέπουμε το τζετ του υγρού στο κέντρο (που προσεγγίζεται ως κύλινδρος με διάμετρο D_l). Το αέριο που περιβάλλει το τζετ συνεπώς προσεγγίζεται ως δακτύλιος με πλάτος:

$$H_g = \frac{D_{SO} - D_l}{2} \quad (4.2)$$

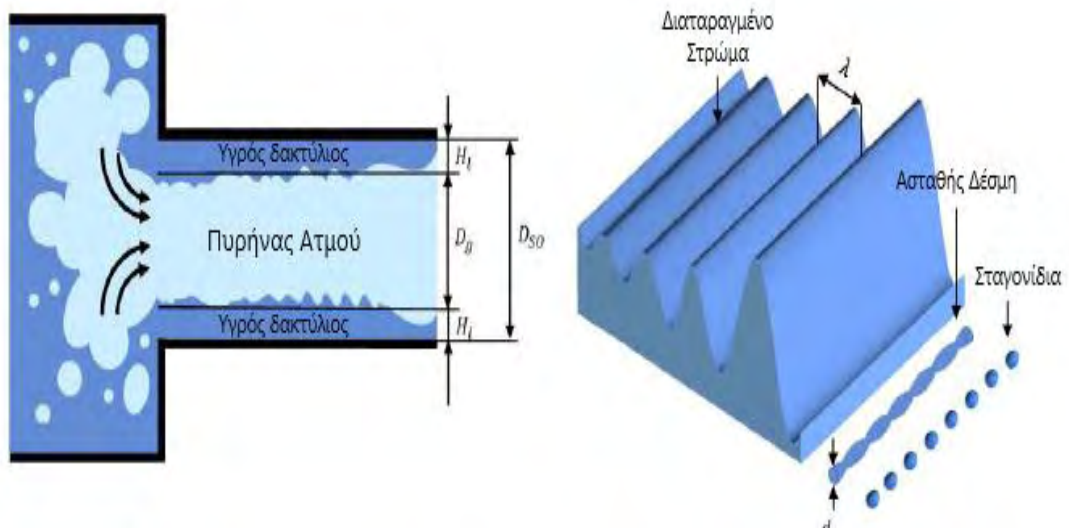
Η μεγάλη ταχύτητα του αερίου δημιουργεί διαταραχές λόγω διάτμησης στην ασταθή δέσμη υγρού και παρασύρει τμήματά του. Στην δεξιά εικόνα μπορούμε να δούμε τα σχηματιζόμενα σταγονίδια. Το μήκος κύματος της διαταραχής συμβολίζεται με λ και είναι σημαντικό μέγεθος στην εύρεση της μέσης διαμέτρου των εξερχόμενων σταγονιδίων.



Σχήμα 4.11: Υγρό τζετ που περιβάλλεται από αέρια φάση στο ακροφύσιο του ενεργοποιητή (Gavtash et al., 2017)

Η δεύτερη περίπτωση παρουσιάζεται στο επόμενο σχήμα, 4.12. Ο μηχανισμός σταγονοποίησης είναι παρόμοιος αλλά αυτή την φορά ο αέριος κυλινδρικός πυρήνας (διαμέτρου D_g) ασκεί διατμητική τάση στον υγρό κύλινδρο (πλάτους H_l). Οι κυματισμοί στο διαταραγμένο υγρό στρώμα οδηγούν στην διάσπασή του με αποτέλεσμα ασταθείς δέσμες υγρού (πλάτους d_{lig}) να παρασύρονται στην ροή του αερίου όπου αποκτούν και σφαιρικό σχήμα. Προφανώς και εδώ ισχύει πως:

$$H_l = \frac{D_{SO} - D_g}{2} \quad (4.3)$$



Σχήμα 4.12: Πυρήνας αέριας φάσης που περιβάλλεται από υγρό στο ακροφύσιο του ενεργοποιητή (Gavtash et al., 2017)

Οι Gavtash et al. στη δημοσίευσή τους με τίτλο 'Transient Aerodynamic Atomisation Model to Predict Aerosol Droplet Size of Pressurised Metered Dose Inhalers (pMDI)' στο περιοδικό *Aerosol Science and Technology* το 2017 αναλύουν και τις δύο προσεγγίσεις με αποτέλεσμα να καταλήξουν σε μία σχέση για την διάμετρο των εξερχόμενων σταγονιδίων. Σε αυτή την εργασία για συνοπτικούς λόγους θα παρατεθεί μόνο η πρώτη περίπτωση της δέσμης υγρού.

Στην περιγραφή θα χρησιμοποιηθεί η έννοια της σχετικής ταχύτητας V των δύο φάσεων, που προκαλεί και την διατμητική τάση σ . Ο δείκτης l χρησιμοποιείται για την υγρή φάση ενώ ο δείκτης g για την αέρια. Η πυκνότητα και το δυναμικό ιξώδες συμβολίζονται αντίστοιχα με ρ και μ .

Προφανώς για την ακτίνα της κυλινδρικής δέσμης ισχύει:

$$R_l = \frac{D_l}{2} \quad (4.3)$$

Η διάμετρος $D_{a,so}$ των σταγονιδίων στην έξοδο θα εκφραστεί ανάλογα με το μήκος κύματος της μεγαλύτερης διαταραχής λ_{max} καθώς αυτή είναι η διαταραχή που πρώτη θα προκαλέσει υγρά τμήματα να παρασυρθούν. Η γραμμική σχέση που προτείνει ο Reitz (1987) είναι:

$$D_{a,so} = 1.22\lambda_{max} \quad (4.4)$$

Το λ_{max} προσδιορίζεται από την παρακάτω σχέση που προκύπτει από αριθμητικές αναλύσεις του Reitz (1987):

$$\lambda_{max} = 9.02 R_l \frac{(1+0.45 Oh_{R_l}^{0.5}) \left(1+0.4 \left(Oh_{R_l} \sqrt{We_{l,R_l}}\right)^{0.7}\right)}{(1+0.87 We_{g,R_l}^{1.67})} \quad (4.5)$$

Όπου τα χρησιμοποιούμενα αδιάστατα μεγέθη είναι ο αριθμός Weber (We), που χρησιμοποιείται σε διφασικές ροές ως ένδειξη των αδρανειακών δυνάμεων του ρευστού (για αέριο και υγρό) σε σχέση με την επιφανειακή τάση του:

$$We_{g,R_l} = \frac{\rho_g V^2 R_l}{\sigma} \quad (4.6)$$

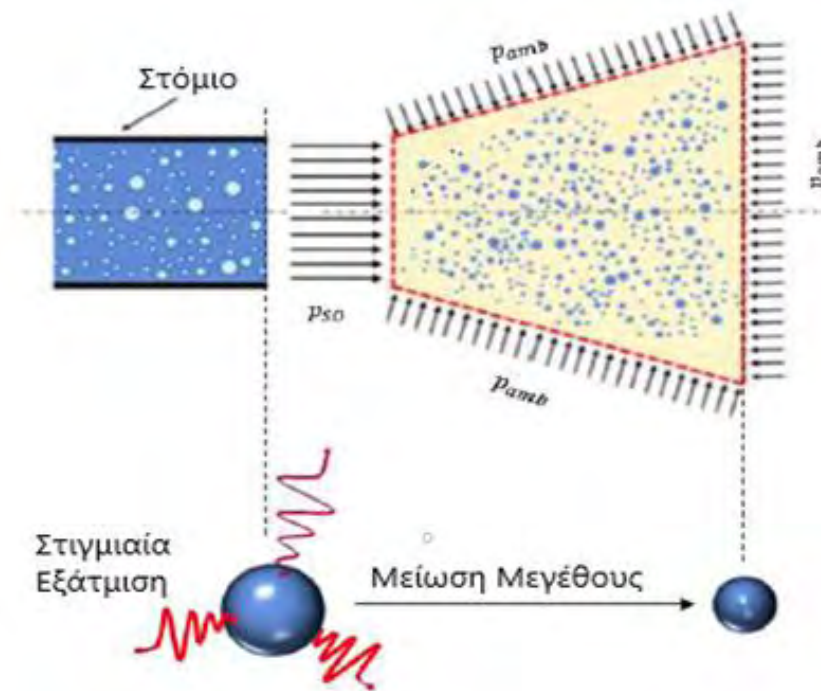
$$We_{l,R_l} = \frac{\rho_l V^2 R_l}{\sigma} \quad (4.7)$$

Αλλά και ο αριθμός Ohnesorge της υγρής φάσης που συγκρίνει τις ιξώδεις δυνάμεις με τις αδρανειακές και την επιφανειακή τάση:

$$Oh_{R_l} = \sqrt{\frac{\mu_l^2}{\rho_l \sigma R_l}} \quad (4.8)$$

Η διάμετρος $D_{d,SO}$ που προσδιορίστηκε παραπάνω είναι το μέγεθος των σταγονιδίων αμέσως μόλις εξέρχονται από το στόμιο. Είδαμε, όμως, ότι στην πορεία τους έξω από τη συσκευή τα πτητικά συστατικά (προωθητικό και αιθανόλη) εξατμίζονται σχεδόν ακαριαία. Οπότε ξεκινάει μία δεύτερη φάση ψεκασμού μετά την έξοδο του στομίου όπου το σταγονίδιο χάνει το μεγαλύτερο μέρος της μάζας του από αεροδυναμικές και θερμοδυναμικές δυνάμεις. Στην ανάλυση χρησιμοποιείται ο δείκτης 'amb' για τις ατμοσφαιρικές συνθήκες και ο δείκτης 'sat' για τις συνθήκες κορεσμού.

Όπως φαίνεται στο σχήμα, όταν η διφασική δέσμη εκτοξεύεται από τη συσκευή σχηματίζει ένα κώνο καθώς η εσωτερική πίεση P_{SO} ήταν αρκετά μεγαλύτερη από την ατμοσφαιρική P_{amb} . Ο ένας από τους δύο σημαντικούς λόγους που τα σταγονίδια μικραίνουν σε μέγεθος είναι η μεταβολή στην ορμή τους καθώς αλληλοεπιδρούν με τις δίνες της τύρβης της αέριας φάσης (Dunbar, 1997).



Σχήμα 4.13: Σχηματική αναπαράσταση της ανάπτυξης του αεροζόλ κατά την έξοδό του από το ακροφύσιο του ενεργοποιητή (Gavtash et al., 2017)

Σύμφωνα με τον Dunbar (1997) η εξίσωση Basset–Boussinesq–Oseen (BBO) είναι εκείνη που για $Re \leq 1$ περιγράφει την κίνηση και τις ασκούμενες δυνάμεις σε ένα μικρό σωματίδιο μέσα σε ένα ρευστό. Εδώ το ρευστό μας είναι η αέρια φάση και το σωματίδιο (με δείκτη d) η σταγόνα, οπότε η εξίσωση γίνεται:

$$\frac{\pi}{6} \rho_d D_d^3 \frac{d\vec{U}_d}{dt} = \underbrace{\frac{\pi}{8} D_d^2 \rho_g C_D |\vec{U}_g - \vec{U}_d| (\vec{U}_g - \vec{U}_d)}_1 - \underbrace{\frac{\pi}{6} D_d^3 \frac{\partial p}{\partial \vec{x}}}_2 \quad (4.9)$$

$$+ \underbrace{\frac{\pi}{12} D_d^3 \rho_g C_m \frac{d}{dt} (\vec{U}_g - \vec{U}_d)}_3 + \underbrace{\frac{3}{2} D_d^2 \sqrt{\pi \rho_g \mu_g} C_B \int_{t_0}^t \frac{d(\vec{U}_g - \vec{U}_d)}{d\tau} \frac{d\tau}{\sqrt{t-\tau}}}_4 + \underbrace{\sum_k F_k}_5$$

Η παραπάνω διανυσματική εξίσωση είναι ουσιαστικά ο δεύτερος νόμος του Νεύτωνα με αριστερό μέλος τον ρυθμό μεταβολής της ορμής της σταγόνας και τους όρους στην αριστερή πλευρά της εξίσωσης να περιγράφουν αντίστοιχα:

1. Την αντίσταση της σταγόνας στη ροή, με C_D τον αδιάστατο συντελεστή αντίστασης
2. Την δύναμη Froude–Krylon, δηλαδή μία υδροδυναμική δύναμη που προκύπτει από την χωρική κλίση του πεδίου πίεσης p
3. Την δύναμη εικονικής μάζας (με συντελεστή εικονικής μάζας C_m), δηλαδή την αδρανειακή δύναμη που προκαλείται όταν ένα επιταχυνόμενο σωματίδιο πρέπει να εκτοπίσει ένα συγκεκριμένο όγκο ρευστού ώστε να κινηθεί.
4. Την δύναμη Basset (με τον συντελεστή Basset C_B), δηλαδή την δύναμη από την καθυστέρηση στο σχηματισμό οριακού στρώματος πάνω σε ένα σωματίδιο που επιταχύνεται σε ένα ρευστό.
5. Το σύνολο k άλλων δυνάμεων που ασκούνται στο σώμα, όπως η βαρυτική

Γενικά στην έξοδο της συσκευής τα σταγονίδια επιβραδύνονται απότομα. Η επιβράδυνση των σταγονιδίων καθορίζεται σύμφωνα με την παραπάνω εξίσωση και οφείλεται στην έκθεσή τους στην αέρια ροή χαμηλής ταχύτητας \vec{U}_g . Οι δυνάμεις που περιγράφονται, και ιδιαίτερα η αντίσταση του αέρα (Kleinstreuer & Zhang, 2007), μπορεί να προκαλέσουν παραμόρφωση ή επιπλέον διαίρεση της σταγόνας. Επίσης οι δίνες από την τυρβώδη συμπεριφορά της αέριας ροής αλλάζουν και την τροχιά των σταγονιδίων (Dunbar, 2007).

Η μείωση της διαμέτρου των σταγονιδίων οφείλεται παρόλα αυτά κυρίως στην απότομη εξάτμιση των πτητικών συστατικών του μίγματος μετά την εκτόξευση της δέσμης. Η εξάτμιση του προωθητικού γίνεται τόσο γρήγορα που μπορεί να θεωρηθεί αδιαβατική διεργασία. Αυτό συμβαίνει επειδή η θερμοκρασία ανεβαίνει και η πίεση πέφτει απότομα κατά την έξοδο της σταγόνας από το στόμιο (Wigley, 2002).

Ο Dunbar (2007) εξέφρασε την ικανότητα ενός προωθητικού να εξατμιστεί με την χρήση του αριθμού μεταφοράς θερμότητας B_T ο οποίος υπολογίζεται από την παρακάτω σχέση:

$$B_T = \frac{Cp_g(T_{amb}-T_{wb})}{h_{fg}} \quad (4.10)$$

Όπου: Cp_g - ο συντελεστής θερμοχωρητικότητας της αέριας φάσης, T_{amb} , T_{wb} - οι θερμοκρασίες εξωτερικού περιβάλλοντος και υγρού θερμομέτρου αντίστοιχα και h_{fg} - η ενθαλπία εξάτμισης του προωθητικού

Βλέπουμε ότι ο B_T εκφράζει τον λόγο της διαθέσιμης ενθαλπίας του αερίου περιβάλλοντος γύρω από την σταγόνα προς την ενθαλπία που αυτή χρειάζεται για να μετατραπεί σε αέριο. Μεγάλος B_T μεταφράζεται σε μεγάλη ικανότητα εξάτμισης με τις μεγαλύτερες τιμές να προκύπτουν για το προωθητικό HFA-134a. Μια ένδειξη για την ποσότητα μάζας υγρού που εξατμίζεται ανά μονάδα χρόνου m_d δίνεται από τους Zhu et al. (2014)

$$m_d = -2\pi D_d \bar{\rho} D_{AB} \ln(1 + B_T) \quad (4.11)$$

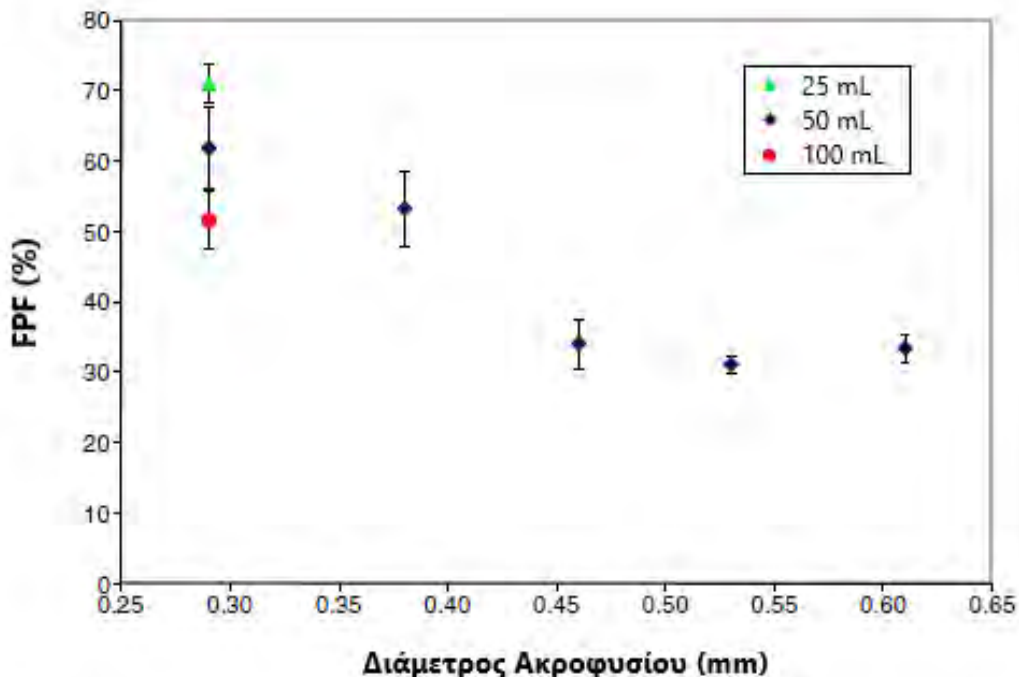
Όπου : $\bar{\rho}$ - η πυκνότητα του μίγματος αερίου και ατμού και D_{AB} -ο συντελεστής διάχυσης του ατμού στον αέρα

Με την προσθήκη αιθανόλης, βέβαια, οι υπολογισμοί δυσχεραίνονται ακόμα περισσότερο εφόσον η αύξηση του ποσοστού της κατα βάρος ελαττώνει την πίεση των ατμών του μίγματος (Stein & Myrdal, 2004). Το φαινόμενο αυτό δεν είναι επιθυμητό καθώς η πίεση ατμών εντός του κανίστρου αφενός ελαττώνει την αρχική διάμετρο των σταγονιδίων στην έξοδο του ακροφυσίου και αφετέρου συνεισφέρει στην αύξηση της ταχύτητας της δέσμης που εκτοξεύεται, δυο παράγοντες που αυξάνουν την απόδοση της συσκευής (Smyth, 2003). Πρέπει, λοιπόν, σε κάθε περίπτωση να προσδιοριστεί και η βέλτιστη ποσότητα αιθανόλης στο μίγμα.

Είναι φανερό πως η εξάτμιση των σταγονιδίων είναι περίπλοκο πρόβλημα. Η αεροδυναμική τους συμπεριφορά λόγω της τυχαιότητας της τύρβης είναι δύσκολο να εξεταστεί, ενώ τόσο η αεροδυναμική όσο και η θερμοδυναμική συμπεριφορά καθορίζονται από ένα σύνολο τεχνικών (π.χ. ο σχεδιασμός του ακροφυσίου) αλλά και φυσικοχημικών (π.χ. ιδιότητες προωθητικού, ποσοστό αιθανόλης, ενθαλπίες εξάτμισης) παραγόντων που διαφέρουν σε κάθε εφαρμογή.

Τα εναπομείναντα σωματίδια μετά την εξάτμιση πρέπει, όπως και στην περίπτωση των DPI, να βρίσκονται στο επιθυμητό εύρος (1-5 μm) ώστε να μπορέσουν με τους μηχανισμούς της πρόσκρουσης, καθίζησης και διάχυσης να καταλήξουν στους πνευμονικούς αγωγούς.

Η επίτευξη της βέλτιστης χορήγησης όμως δεν καθορίζεται μόνο από την επιλογή του σωστού μίγματος προωθητικού, φαρμάκου και λοιπών εκδόχων. Ο σχεδιασμός της βαλβίδας και του ενεργοποιητή αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τον αποτελεσματικό ψεκασμό. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 4.10, η δόση από την μετρητικό θάλαμο της βαλβίδας μεταφέρεται κατά την ενεργοποίηση της συσκευής στον θάλαμο εκτόνωσης του ενεργοποιητή και κατόπιν στο ακροφύσιό του, όπου πραγματοποιείται και ο ψεκασμός.



Σχήμα 4.14: Η επίδραση του μεγέθους της βαλβίδας και της διαμέτρου του ακροφυσίου του ενεργοποιητή στο FPF της χορήγησης (Stein et al., 2013)

Οι Stein et al. (2013) παραθέτουν μία μελέτη που εξετάζει την εξάρτηση του FPF με την χωρητικότητα του μετρητικού θαλάμου της βαλβίδας (με τις τιμές 25, 50 και 100 mL) και την διάμετρο του ακροφυσίου του ενεργοποιητή, όπως φαίνεται στο σχήμα 4.14. Χρησιμοποιήθηκε μίγμα προωθητικού HFA-134a με διπροπιονική βεκλομεθαζόνη 0,167 % (w/w) ως φάρμακο και αιθανόλη 8 % (w/w) ως συνδιαλύτη.

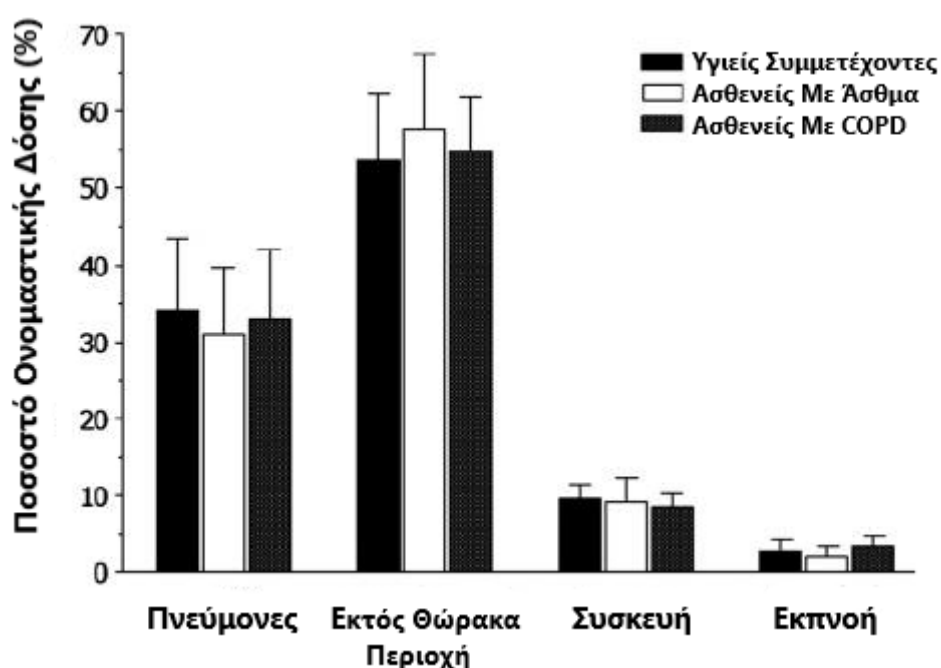
Και τα δύο μεγέθη επηρεάζουν το αποτέλεσμα, με την μείωση της διαμέτρου του ακροφυσίου να αυξάνει περισσότερο τα θετικά αποτελέσματα. Αυτό οφείλεται κυρίως στην μείωση της ορμής του εξερχόμενου αεροζόλ σε μικρότερες διατομές, που οδηγεί και σε μικρότερη ποσότητα που προσκρούει στο πίσω μέρος του στόματος (Gabrio et al., 1999). Η διάμετρος του ακροφυσίου επηρεάζει ελάχιστα και την διάμετρο των αρχικών σταγονιδίων μίγματος που προκύπτουν κατά τον ψεκασμό (Berry et al., 2003). Οι Stein & Myrdal (2004) εξετάζοντας τέσσερα διαφορετικά μίγματα HFA-134a έδειξαν ότι ο μέσος όρος στις διαμέτρους αρχικών σταγονιδίων μειώθηκε μόλις κατά 10 % με την μείωση της διατομής του ακροφυσίου από 0,49 mm σε 0,29 mm.

Παρόλα αυτά η υπερβολική μείωση της διατομής του ακροφυσίου δεν είναι επιθυμητή. Οι Lewis et al. (2006) παρατήρησαν με τις μελέτες τους σε HFA-134a μίγματα πως παρά το γεγονός ότι το FPF μπορεί να αυξηθεί μέχρι και στο 70 % με διαμέτρους της τάξης των 0,14 mm, σε τόσο μικρές τιμές διαμέτρου δημιουργούνται προβλήματα απόφραξης του ακροφυσίου αλλά και μεγάλοι χρόνοι ψεκασμού που καθιστούν τον συντονισμό του ασθενούς αδύνατο. Για τον λόγο αυτό η διάμετρος ακροφυσίου του ενεργοποιητή στις συσκευές του εμπορίου είναι μεγαλύτερη των 30 mm (Stein et al., 2013).

4.3 In vivo μελέτη

Το 2009 οι De Backer et al. πραγματοποίησαν μία in vivo μελέτη σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης των pMDI. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν και συμμετείχαν στο πείραμα ήταν 8 υγιή άτομα, 8 με χρόνια άσθμα και 8 με COPD (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), οι δύο συνηθέστερες χρόνιες πνευμονικές ασθένειες. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικες. Το μίγμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν διάλυσης δύο ουσιών, διτροπιονικής βεκλομεθαζόνης (BDP) / φορμοτερόλης (100/6 μg), ως φάρμακο και είχε HFA ως προωθητικό.

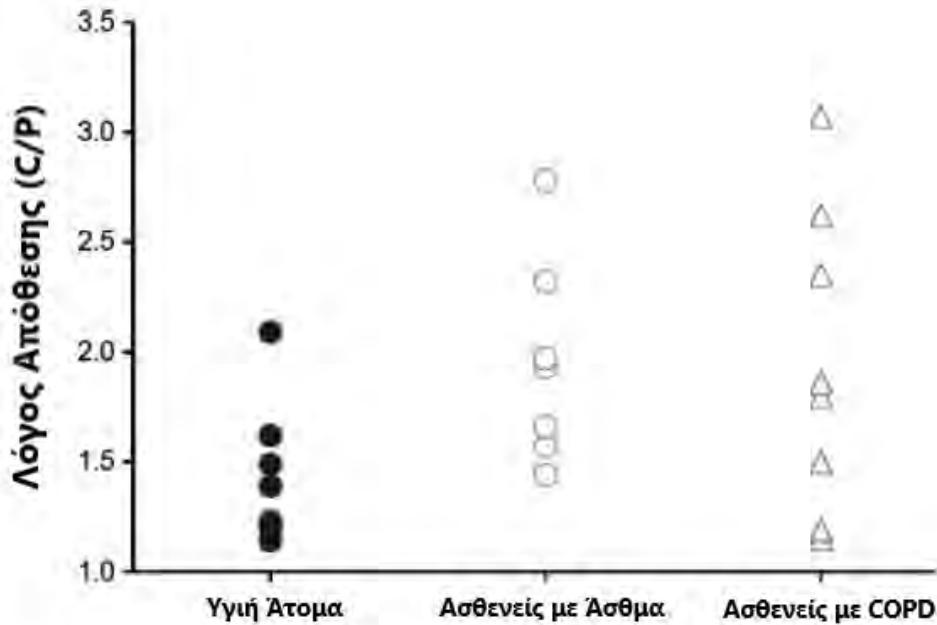
Το πρώτο πράγμα που εξετάστηκε ήταν η ποσοστιαία απόθεση φαρμάκου σε κάθε περιοχή (στοματοφάρυγγας ή εκτός θώρακα περιοχή, πνεύμονες, εσωτερικό της συσκευής και αποβολή κατά την εκπνοή).



Σχήμα 4.15: Ποσοστιαία μέση φαρμακευτική απόθεση σε κάθε περιοχή για τις τρεις κατηγορίες ασθενών (De Backer et al., 2009)

Παρατηρούμε από το σχήμα 4.15 ότι δεν υπάρχει σημαντική απόκλιση στην απόθεση για καμία ομάδα συμμετεχόντων και για καμία πιθανή περιοχή. Το ποσοστό της ονομαστικής δόσης που κατέληξε στους πνεύμονες για τα υγιή άτομα κατά μέσο όρο ήταν $34,08 \pm 9,3 \%$ ενώ για τα άτομα με άσθμα και COPD ήταν $30,86 \pm 8,89 \%$ και $33,1 \pm 8,9 \%$ αντίστοιχα. Τα νούμερα αυτά αποτελούν ένδειξη πως η χορήγηση είναι κατάλληλη για κάθε κατηγορία ατόμων. Όπως ήταν αναμενόμενο, το μεγαλύτερο μέρος της απόθεσης έγινε στην περιοχή εκτός θώρακα, δηλαδή στο στοματοφάρυγγα και άλλα μέρη του εσωτερικού του οργανισμού που δεν είναι το αναπνευστικό δέντρο.

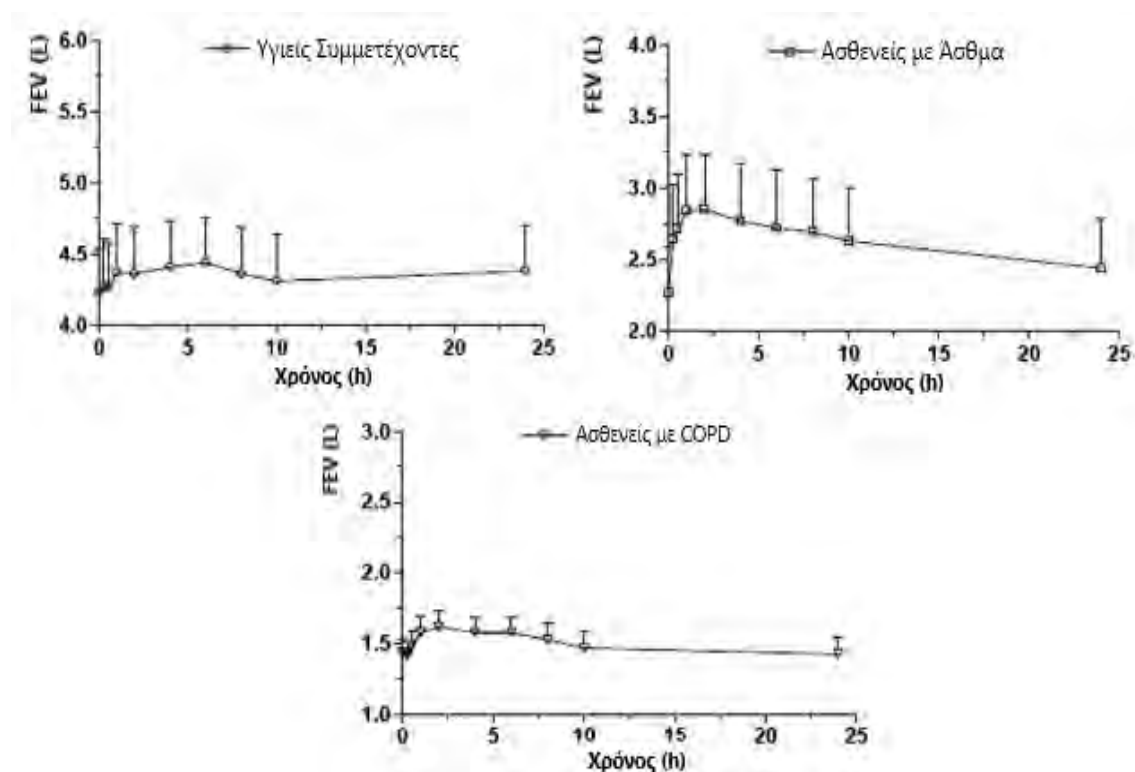
Κατόπιν εξετάστηκε και η κατανομή της συνολικής ποσότητας που τελικά κατέληξε στους πνεύμονες με το κριτήριο του λόγου C/P, δηλαδή του κλάσματος με αριθμητή την ποσότητα φαρμάκου που κατέληξε στους πιο κεντρικούς αγωγούς (ανώτερες γενιές) και παρονομαστή την ποσότητα που εναποτέθηκε στους περιφερειακούς αγωγούς (κατώτερες γενιές). Προφανώς, μικρή τιμή αυτού του λόγου μεταφράζεται σε πιο ομοιόμορφη κατανομή του φαρμάκου στους πνεύμονες (και όχι στην συγκέντρωσή του στους μεγάλους κεντρικούς αγωγούς) και είναι επιθυμητή.



Σχήμα 4.16: Ο λόγος C/P για κάθε εθελοντή του πειράματος (De Backer et al., 2009)

Από το σχήμα 4.16 φαίνεται η διαφορά στην κατανομή. Τα 8 υγιή άτομα αυτή την φορά έχουν καλύτερα αποτελέσματα με μέσο όρο 1,42 σε σχέση με τα άτομα με άσθμα και COPD με μέσους όρους 1,96 και 1,94 αντίστοιχα. Σε κάθε ομάδα υπήρχαν συμμετέχοντες με πολύ καλό λόγο C/P (και κατ' επέκταση πολύ καλή κατανομή της δόσης κατά μήκος ολόκληρου του αναπνευστικού δέντρου) όμως η συνολική εικόνα των ασθενών σίγουρα επηρεάστηκε από την παρεμπόδιση της σωστής χρήσης της συσκευής (βαθιά και σταθερή αναπνοή) λόγω του άσθματος και του COPD. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα δεν είναι καθόλου απογοητευτικά ούτε για τις δύο τελευταίες ομάδες καθώς η αναλογία C/P που επιτεύχθηκε σε συνδυασμό με την συνολική φαρμακευτική ποσότητα που κατέληξε στην πνευμονική περιοχή καθιστούν την θεραπεία αποτελεσματική.

Τα μακροπρόθεσμα αυτά αποτελέσματα της θεραπείας εξετάστηκαν στην ίδια έρευνα. Για διάστημα μίας ημέρας μετά την χορήγηση μετρούνταν ανά συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα από όλους τους ασθενείς ο μέγιστος όγκος αέρα εκπνοής που μπορούσαν να πετύχουν σε 1 δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in 1 sec - FEV). Το μέγεθος αυτό αποτελεί μια καλή αξιολόγηση της λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος και, προφανώς, επιθυμητές είναι οι μεγάλες τιμές του.



Σχήμα 4.17: Απεικόνιση του μέσου FEV για τις τρεις κατηγορίες εθελοντών συναρτήσει του χρόνου μετά την χορήγηση (De Backer et al., 2009)

Ο FEV αυξήθηκε λόγω του φαρμάκου σε όλες κατηγορίες αλλά ιδιαίτερα τους ασθενείς. Όπως ήταν αναμενόμενο οι υγιείς εθελοντές δεν επηρεάστηκαν τόσο από την θεραπεία με την μεγαλύτερη αύξηση στον μέσο FEV να είναι μόλις 5%. Αντιθέτως η μέγιστη αύξηση στους ασθενείς με άσθμα και COPD ήταν 25,6% (περίπου 300 mL) και 12,5% (περίπου 180 mL) αντίστοιχα και παρουσιάστηκαν 2 ώρες μετά την θεραπεία και στις δύο περιπτώσεις. Κατόπιν, όπως βλέπουμε στο σχήμα 5.17, ο FEV συνεχίζει πτωτική πορεία μέχρι να επανέλθει στην αρχική του τιμή πριν από τη χορήγηση.

4.4 Αεροθάλαμοι

Οι ρMDI από μόνοι τους παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα. Η μεγάλη ταχύτητα του εκτοξευόμενου αεροζόλ οδηγεί στην πρόσκρουση στο στοματοφάρυγγα τεράστιου ποσοστού της δόσης των φαρμακευτικών σωματιδίων (80-100 %), κάτι που αφενός αποτελεί μη αποτελεσματική χορήγηση και αφετέρου μπορεί να προκαλέσει τοπικά προβλήματα στο λαιμό (Demsey et al., 1999). Ένα άλλο σημαντικό μειονέκτημά τους είναι η αδυναμία πολλών ασθενών να συγχρονίσουν την ενεργοποίηση της συσκευής με την εισπνοή τους (κάτι που πρέπει να γίνει ταυτόχρονα) κάτι που έχει ως αποτέλεσμα απώλειες στην χορήγηση.

Για την αποφυγή των παραπάνω μειονεκτημάτων προτείνεται η χρήση αεροθαλάμων. Πρόκειται για θαλάμους, συνήθως κυλινδρικής κατασκευής, ανάμεσα στη συσκευή και τη στοματική κοιλότητα του χρήστη στους οποίους το αεροζόλ κινείται πριν εισέλθει στον οργανισμό μέσω της εισπνοής. Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά τους περιγράφονται από τους Vincken et al. (2018) στον πίνακα 4-3.

Πίνακας 4-3: Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της χρήσης αεροθαλάμων (Vincken et al., 2018)

Χρήση Αεροθαλάμου
<p style="text-align: center;"><u>Πλεονεκτήματα</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Επιβραδύνει το αεροζόλ που εκτοξεύεται από τους ρMDI στο εσωτερικό του θαλάμου<ul style="list-style-type: none">○ Μειώνει τις απώλειες δοσολογίας λόγω κακού συντονισμού ενεργοποίησης-αναπνοής○ Αυξάνει τον χρόνο για την εξάτμιση του προωθητικού αφήνοντας λεπτότερα εναπομείναντα φαρμακευτικά σωματίδια να εισέλθουν στον οργανισμό (βελτίωση του FPF)• Φιλτράρει τα μεγαλύτερα σωματίδια<ul style="list-style-type: none">○ Μειώνει τις τοπικές παρενέργειες στην στοματική κοιλότητα○ Μειώνει την ποσότητα σωματιδίων προς κατάποση ώστε να μην υπάρχει κίνδυνος για παρενέργειες σε εσωτερικά, μη αναπνευστικά (κυρίως πεπτικά) όργανα <p style="text-align: center;"><u>Μειονεκτήματα</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Επιπλέον κόστος• Απαιτούν τακτικό καθαρισμό• Καθιστούν την συσκευή λιγότερο φορητή (ιδιαίτερα οι μεγαλύτεροι θάλαμοι)

Οι αεροθάλαμοι ανάλογα με την εφαρμογή και τις προτιμήσεις του ασθενούς μπορεί να είναι διαθέσιμοι σε διαφορετικές γεωμετρίες και επιπλέον λειτουργίες. Οι μικροί θάλαμοι (μέχρι 100 mL) είναι συνήθως απλοί μακρόστενοι σωλήνες με ένα στόμιο για τον χρήστη στη μία άκρη και μία υποδοχή για το στόμιο της συσκευής στην άλλη.

Μεγαλύτεροι θάλαμοι συνήθως περιέχουν μια βαλβίδα που επιτρέπει την εισπνοή από το εσωτερικό τους αλλά όχι την εκπνοή σε αυτό καθώς και άλλα επιπλέον εξαρτήματα και χαρακτηριστικά. Στο σχήμα 4.18 φαίνεται η συσκευή Aeolos της εταιρίας Kougioumtzis M & Co από την επίσημη ιστοσελίδα του προϊόντος (https://aeoloschamber.com/page/aeolos_adult).

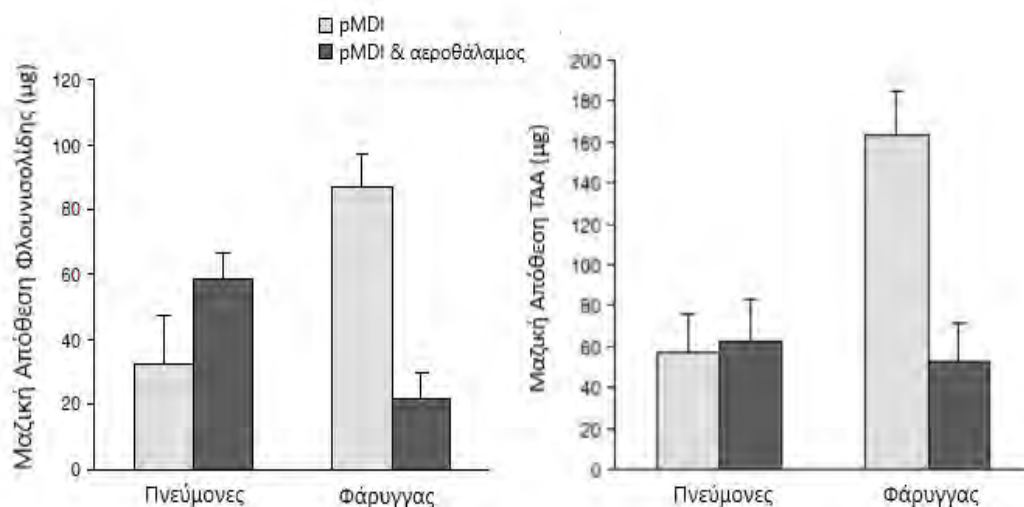


Σχήμα 4.18: Η συσκευή Aeolos και τα χαρακτηριστικά της
(Πηγή:www.aeoloschamber.com/page/aeolos_adult)

Γενικά ο Fink (2000) υποστηρίζει ότι ένας αποτελεσματικός αεροθάλαμος πρέπει να είναι τουλάχιστον 100 mL με μήκος τουλάχιστον 10 cm. Η αύξηση του μεγέθους του θαλάμου δεν αυξάνει σημαντικά το FPF (Nagel et al., 2002). Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τους Verbanck et al. (2004) σε ένα θάλαμο μεγάλης χωρητικότητας το νέφος σωματιδίων λίγο πριν την εισπνοή γίνεται στατικό εντός της συσκευής με αποτέλεσμα τα λεπτά επιθυμητά σωματίδια να εισέρχονται στον οργανισμό ομοιόμορφα με την παροχή του αέρα, και να κατανέμονται με προτιμότερο τρόπο στο αναπνευστικό δέντρο. Στους μικρούς αεροθαλάμους το νέφος είναι ακόμα τυρβώδες με κίνδυνο να εισέρθει πιο απότομα και ο αέρας στα τελευταία στάδια της εισπνοής να είναι σχετικά ελλιπής από ωφέλιμα φαρμακευτικά σωματίδια.

Ο Newman (2004) συγκέντρωσε και παρουσίασε τα στοιχεία του σχήματος 4.19 από δύο μελέτες. Η πρώτη (αριστερή πλευρά του σχήματος) έγινε από τους Richards et al. (2001) σχετικά με την απόθεση με την χρήση απλού αεροθαλάμου

χωρητικότητας 50mL. Η δεύτερη μελέτη (δεξιά πλευρά) πραγματοποιήθηκε από τους Hirst et al. (2001) με θάλαμο 100 mL για την απόθεση ακετονιδίου της τριαμσινολόνης (TAA).



Σχήμα 4.19: Τα αποτελέσματα της μελέτης των Richards et al. (2001) (αριστερά) και των Hirst et al. (2001) (δεξιά) σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χρήσης του αεροθαλάμου στην απόθεση φαρμάκου στο αναπνευστικό σύστημα (Newman, 2004)

Είναι ξεκάθαρο από το σχήμα 4.19 ότι σε κάθε περίπτωση η χρήση αεροθαλάμου μειώνει σε πολύ μεγάλο βαθμό την απόθεση σωματιδίων στον στοματοφάρυγγα. Και στις δύο περιπτώσεις η μείωση ήταν μεγαλύτερη από 60 % χωρίς να σημαίνει ότι το ποσοστό αυτό κατέληξε στους πνεύμονες. Πιθανότατα παρέμεινε στα τοιχώματα του αεροθαλάμου. Παρόλα αυτά οι παρενέργειες από την χορήγηση μεγάλης ποσότητας φαρμάκου σε μη πνευμονικά όργανα σίγουρα μπορεί να μειωθούν ραγδαία με αυτόν τον τρόπο.

Στην συνολική πνευμονική εναπόθεση δεν σημειώθηκε τόσο σημαντική διαφορά παρόλο που υπήρξε κάποια βελτίωση και στις δύο περιπτώσεις. Γενικά υποστηρίζετε πως η χρήση αεροθαλάμου είτε βελτιώνει είτε δεν έχει καμία επίδραση στον συνολικό αριθμό σωματιδίων που κατέληξαν στους πνευμονικούς αγωγούς αν και, όπως είδαμε, όσον αφορά τον τρόπο που κατανέμονται στο αναπνευστικό δέντρο η κατάσταση είναι ευνοϊκή.

Με ένα πρόχειρο ισοζύγιο μάζας μπορούμε, μάλιστα, να εκτιμήσουμε την φαρμακευτική ποσότητα που παραμένει στα τοιχώματα του θαλάμου αν συγκρίνουμε την συνολική ποσότητα που καταγράφηκε στο φάρυγγα και στους πνεύμονες από τη δοκιμή μόνο του rMDI με αυτήν της δοκιμής του rMDI με αεροθάλαμο.

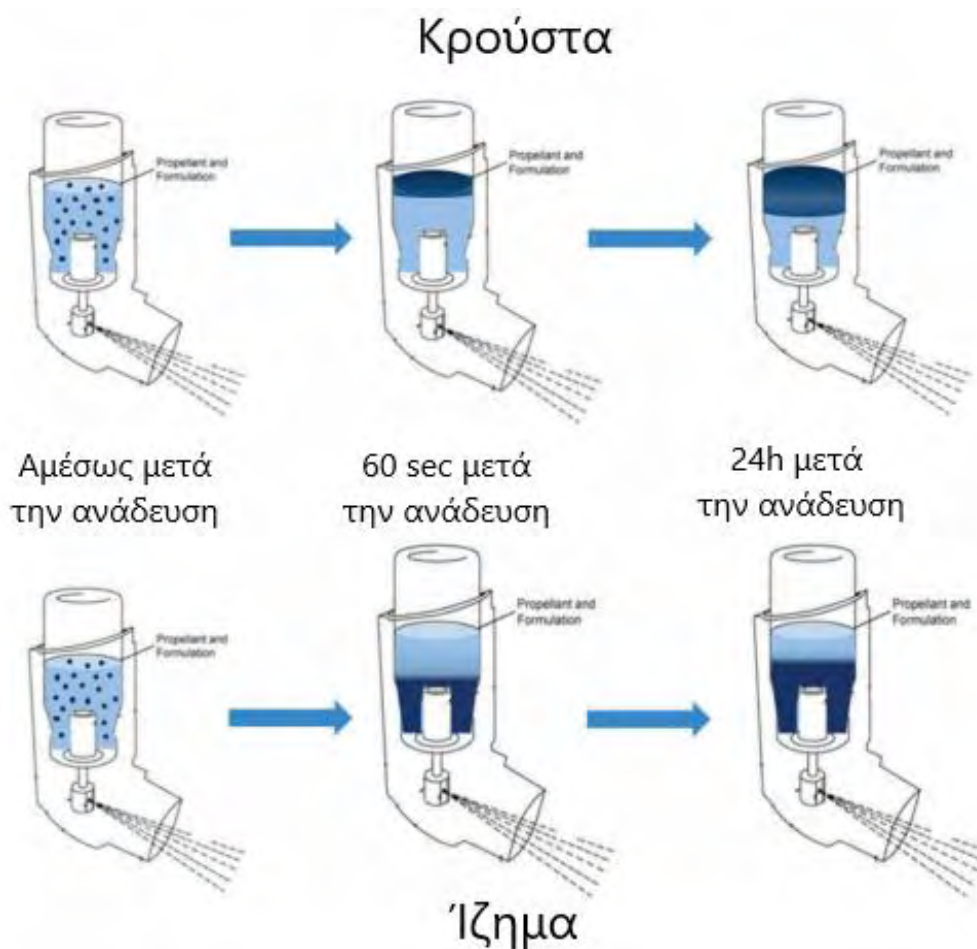
4.5 Η αντιμετώπιση της συσκευής από τον ασθενή

Ακόμα και στις περιπτώσεις που η επιλογή φαρμακευτικού μίγματος και συσκευής είναι η βέλτιστη, ο ανθρώπινος παράγοντας πρέπει να ληφθεί υπόψιν ως πιθανή αιτία μη αποτελεσματικής χορήγησης.

Τα πιο συνηθισμένα λάθη από χρήστες είναι τα εξής:

- Λάθη στην αναπνοή και τον συντονισμό. Οι Newman et al. (1982) υποστηρίζουν πως η χορήγηση βελτιστοποιείται για αργές σταθερές αναπνοές με ρυθμό περίπου 30 L/min και, μάλιστα, με την εισπνοή να ξεκινάει αμέσως μετά την ενεργοποίηση της συσκευής. Ακόμα και με τις συνθήκες αυτές η φαρμακευτική απόθεση στους πνεύμονες είναι στην καλύτερη περίπτωση 20 % της συνολικής μάζας που εκτοξεύεται από τη συσκευή, ποσοστό που μπορεί να μειωθεί μέχρι και το 0 % αν η εισπνοή δεν γίνει σωστά ή καθυστερήσει
- Αμέλεια στην χρήση αεροθαλάμων, είτε για πρακτικούς λόγους μεταφοράς, είτε για το επιπλέον κόστος τους, με αποτέλεσμα τοπικές παρενέργειες ή αδυναμία χορήγησης ικανοποιητικής δοσολογίας
- Πολλαπλή ενεργοποίηση της συσκευής σε μία χρήση. Υπάρχουν ασθενείς που πιέζουν το κανίστρο δύο ή περισσότερες φορές σε κάθε χρήση με αποτέλεσμα όχι μόνο την μείωση της διάρκειας ζωής της διάταξης και το ταχύτερο άδειασμα του κανίστρου από μίγμα αλλά και, ιδιαίτερα στην περίπτωση που χρησιμοποιείται αεροθάλαμος, την δημιουργία έντονης τύρβης λίγο πριν την εισπνοή που μειώνει την απόθεση σημαντικά (Rau et al., 1996)
- Αδυναμία του ασθενούς να προσδιορίσει τις δόσεις που απομένουν στην συσκευή. Όταν το μίγμα εντός του κανίστρου μειώνεται υπερβολικά, η πίεση ατμών πέφτει και το αεροζόλ εκτοξεύεται με χαμηλή ταχύτητα, κάτι που οδηγεί σε απώλειες στην χορήγηση. Μελέτες που αναφέρονται από τους Rubin & Durotoye (2004) έδειξαν ότι μόνο το 8 % των ασθενών έκανε καταμέτρηση των συνολικών δόσεων ενώ το 54 % δεν γνώριζε τον ενδεικνυόμενο αριθμό χορηγήσεων για κάθε συσκευή.
- Αποθήκευση της συσκευής σε περιβάλλον μη ενδεικνυόμενης θερμοκρασίας ή/και μεγάλης σχετικής υγρασίας (Williams & Hu, 2000)
- Εισπνοή του φαρμακευτικού αεροζόλ χωρίς να ακολουθήσει χρονικό διάστημα, τουλάχιστον 4 sec, ιδανικά περισσότερα από 10 sec (Vincken et al. 2018), όπου ο χρήστης κρατάει την αναπνοή του. Όπως και στην περίπτωση των DPI αυτό γίνεται ώστε τα μικρά φαρμακευτικά σωματίδια που καταλήγουν να κινούνται στους κατώτερους αγωγούς (αναπνευστικά βρογχιόλια και κυψελίδες) να έχουν περισσότερο χρόνο να αποτεθούν στα τοιχώματα

- Χρήση της συσκευής χωρίς να προηγηθεί ανάδευση. Τα συστήματα διάλυσης, στα οποία το φάρμακο έχει διαλυθεί στο υπόλοιπο μίγμα, δεν απαιτούν ανάδευση. Τα συστήματα αιώρησης, ωστόσο, μπορεί να γίνουν μη αποτελεσματικά όσο δεν χρησιμοποιούνται και η αναποτελεσματικότητά τους αυξάνεται με τον χρόνο. Αυτό συμβαίνει γιατί τα φαρμακευτικά σωματίδια έχουν διαφορετική πυκνότητα από το μίγμα στο οποίο αιωρούνται. Αν η πυκνότητά τους είναι μικρότερη τότε συσσωρεύονται στην επιφάνεια του μίγματος και σχηματίζουν μία κρούστα, ενώ αν είναι μεγαλύτερη από την πυκνότητα του υπόλοιπου μίγματος συσσωρεύονται στον πάτο και σχηματίζουν ένα ίζημα. Και οι δύο καταστάσεις απεικονίζονται παρακάτω (Chierici et al., 2020).



Σχήμα 4.20: Οι συνέπειες της απουσίας της ανάδευσης ενός pMDI με μίγμα αιώρησης όταν το φάρμακο έχει μικρότερη (πάνω) ή μεγαλύτερη (κάτω) πυκνότητα από το προωθητικό (Chierici et al., 2020)

Κεφάλαιο 5. ΣΥΓΚΡΙΣΗ

Εφόσον παρουσιάστηκαν και αναλύθηκαν τα εξαρτήματα και τα χαρακτηριστικά λειτουργίας των δύο συσκευών, χρήσιμο θα ήταν να συγκριθούν και επι ίσοις όροις, όσο αυτό είναι δυνατόν, από άποψη αποτελεσματικότητας, φαρμακοκινητικής αλλά και ευκολίας στην χρήση. Όπως είδαμε, και οι δύο συσκευές παρουσιάζουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που ο ασθενής πρέπει να έχει υπόψιν στην επιλογή εισπνευστήρα.

Οι pMDI αποτελούσαν σχεδόν μονοπώλιο μέχρι τη δεκαετία του 1990 ενώ και σήμερα έχουν την μερίδα του λέοντος στην παγκόσμια αγορά. Αυτό συμβαίνει καθώς, παρά το γεγονός ότι έχουν αναπτυχθεί πολύ αποτελεσματικοί σύγχρονοι DPI, το κόστος κατασκευής τους, άρα και πώλησής τους παραμένει γενικά πιο ψηλό (Laube, 2011).

Και οι δύο συσκευές είναι φορητές, με το πλεονέκτημα αυτό να χάνει έδαφος στους pMDI καθώς ο ασθενής είναι υποχρεωμένος να έχει μαζί του και τον αεροθάλαμο αν επιθυμεί βέλτιστα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά οι DPI είναι ακατάλληλοι σε περίπτωση που η χορήγηση πρέπει να γίνει άμεσα αν είναι πολλαπλών μονών δόσεων και απαιτούν γέμισμα.

Όσον αφορά τη χρήση το βασικό μειονέκτημα των pMDI είναι τα προβλήματα συντονισμού ενεργοποίησης και αναπνοής από τους ασθενείς. Με τους DPI δεν αντιμετωπίζεται αυτή την δυσκολία καθώς η αιώρηση της φαρμακευτικής ουσίας ξεκινά με την αναπνοή του χρήστη αλλά η εν λόγω απαιτούμενη εισπνοή απαιτεί πολύ μεγαλύτερη αναπνευστική δύναμη (Fink, 2000).

Παρά την κατάργηση των CFC ως προωθητικό των pMDI, τα καινούρια HFA προωθητικά δεν είναι τελείως αθώα όσον αφορά το περιβαλλοντικό τους αποτύπωμα. Οι DPI δεν περιέχουν συστατικά που να βλάπτουν άμεσα το περιβάλλον. Ωστόσο τα μίγματα σκόνης-φαρμάκου τους είναι πιο πιθανόν να σταματήσουν να αποδίδουν με την προσθήκη υγρασίας και προκύπτει η ανάγκη να αποθηκεύονται σε περιβάλλον με ελάχιστη σχετική υγρασία (Tena & Clarà, 2012).

Παρακάτω παρουσιάζονται *in vivo* και *in vitro* μελέτες που συγκρίνουν τις δύο κατηγορίες συσκευών σε διάφορους τομείς.

5.1 Πνευμονική Απόθεση

Οι Ahookhosh et al. (2019) διεξήγαγαν μία in vitro μελέτη όπου συνέκριναν την ικανότητα των δύο συσκευών να χορηγήσουν το φαρμακευτικό μίγμα στον οργανισμό. Οι συσκευές που χρησιμοποιήθηκαν είχαν και οι δύο ως φάρμακο σαλβουταμόλη και κατασκευάστηκαν από την εταιρία GlaxoSmithKline. Πρόκειται για έναν pMDI με HFA ως προωθητικό, και για έναν Diskus DPI, που έχει αναλυθεί στο κεφάλαιο 3.

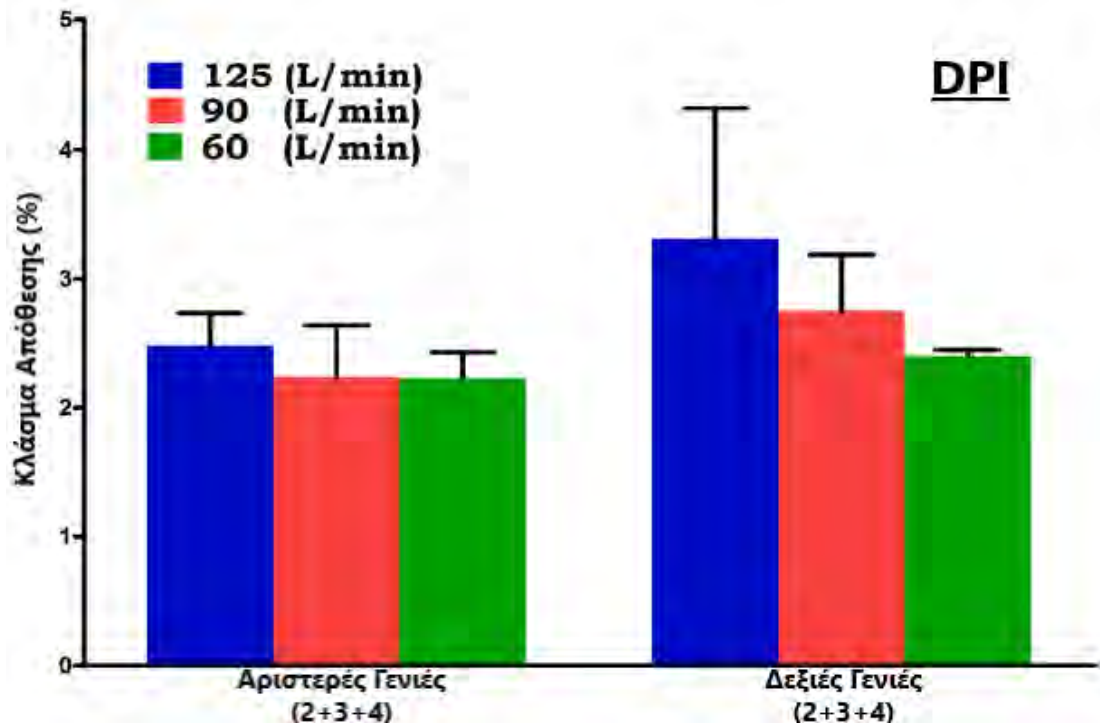
Το μοντέλο των πνευμόνων κατασκευάστηκε από εκτυπωτή τριών διαστάσεων βασισμένο στο αναπνευστικό σύστημα μίας 48-χρονης υγιούς γυναίκας, μη καπνιστή, και αποτελεί μια ρεαλιστική απεικόνιση της στοματικής και της εξωθωρακικής περιοχής ενώ αναπνευστικά καλύπτει μόνο τις πρώτες τέσσερις γενιές μετά την τραχεία. Στον πίνακα 5-1 γίνεται η σύγκριση του μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε με το απλοϊκό μοντέλο του Weibel, που παρουσιάστηκε στο κεφάλαιο 2.

Παρατηρούμε πως η αριστερή πλευρά χαρακτηρίζεται από μικρότερες αντίστοιχες διαμέτρους πράγμα που οφείλεται στο γεγονός ότι ο αριστερός πνεύμονας μοιράζεται την πλευρά αυτή του στήθους με την καρδιά. Οι αγωγοί στην αριστερή πλευρά είναι επίσης μακρύτεροι.

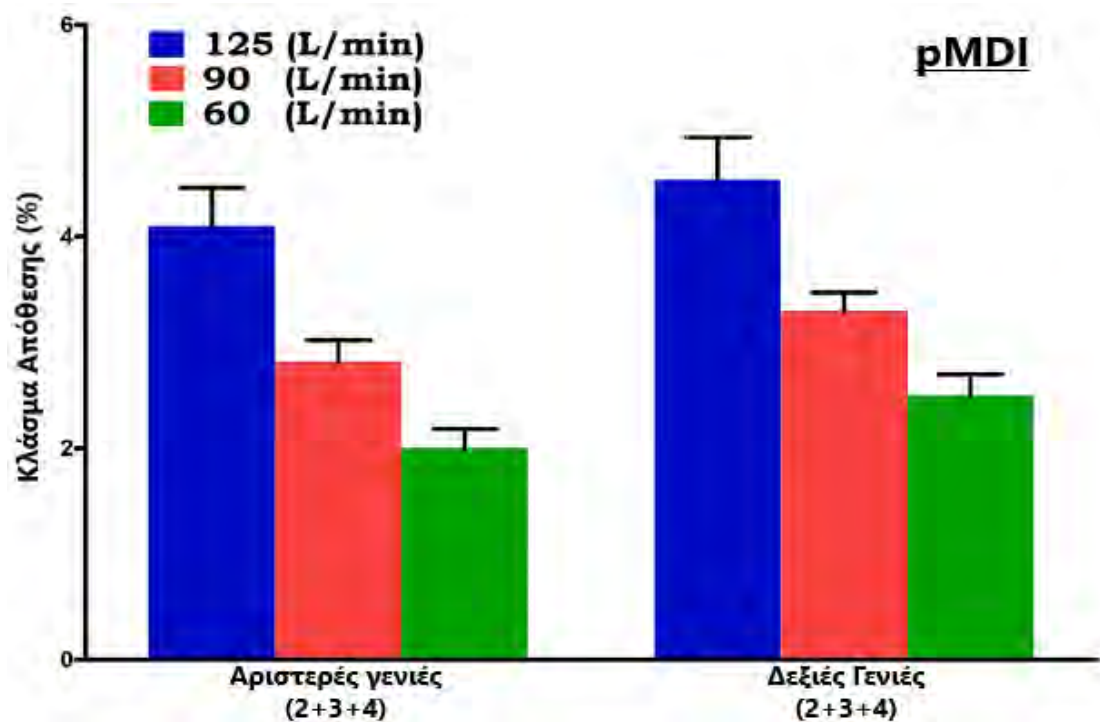
Πίνακας 5-1: Οι διάμετροι (σε mm) των αγωγών των πρώτων γενεών στο μοντέλο του Weibel και του μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη (Ahookhosh et al., 2019)

Τμήμα	Weibel (1963)	Ahookhosh et al. (2019)
Τραχεία	18	14,1
Δεξιά Πλευρά		
Γενιά 1	12,2	12,5
Γενιά 2	8,3	9,9
Γενιά 3	5,6	6,1
Γενιά 4	4,4	4,8
Αριστερή Πλευρά		
Γενιά 1	12,2	9,9
Γενιά 2	8,3	5,7
Γενιά 3	5,6	5,5
Γενιά 4	4,4	3,7

Η ασυμετρία αυτή έχει ως συνέπεια μεγαλύτερη πνευμονική απόθεση και για τις δύο συσκευές στον δεξιό πνεύμονα, όπως φαίνεται στα σχήματα 5.1 και 5.2.

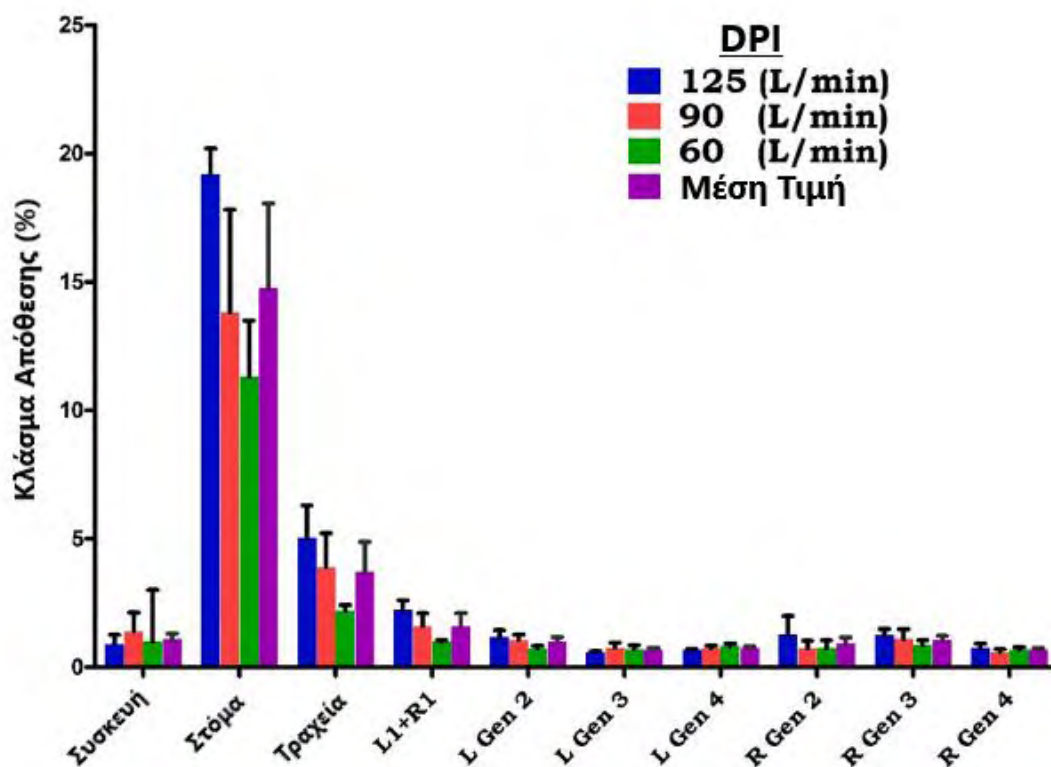


Σχήμα 5.1: Ποσοστιαία φαρμακευτική απόθεση σε κάθε γενιά για τρεις τιμές παροχής αέρα στην συσκευή DPI (Ahookhosh et al., 2019)



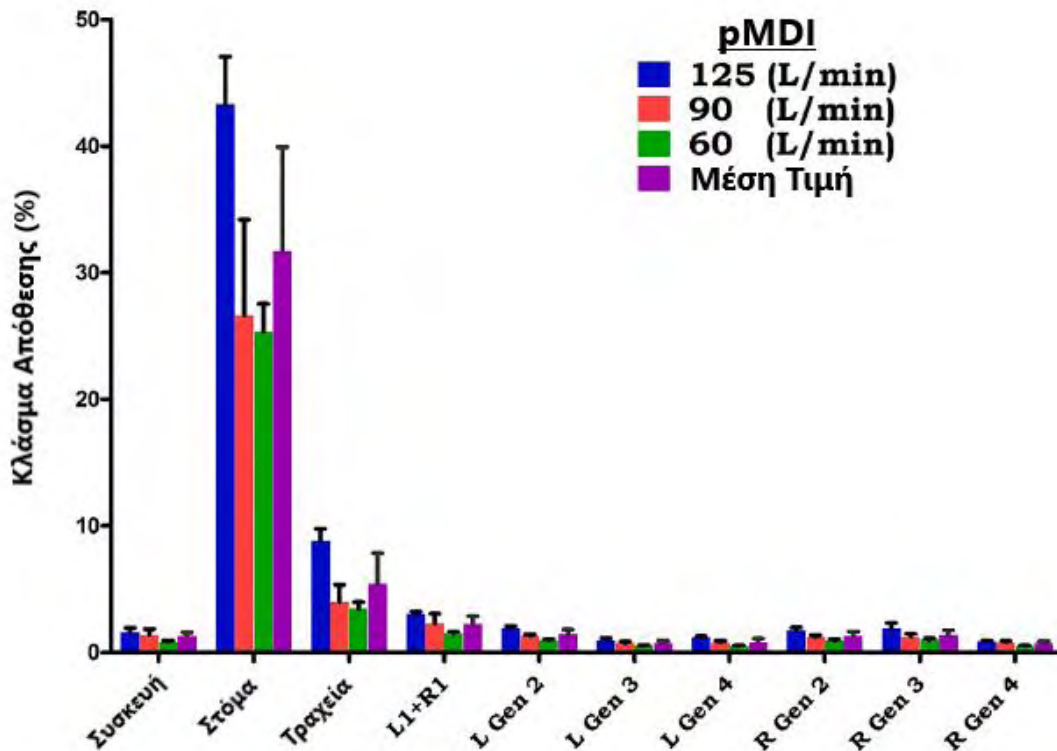
Σχήμα 5.2: Ποσοστιαία φαρμακευτική απόθεση σε κάθε γενιά για τρεις τιμές παροχής αέρα στην συσκευή pMDI (Ahookhosh et al., 2019)

Παρατηρούμε, επίσης από τα σχήματα 5.1 και 5.2, πως όχι μόνο ότι η απόθεση αυξάνεται με την παροχή του αέρα (όπως ήταν αναμενόμενο) αλλά επίσης πως έχουμε καλύτερα αποτελέσματα στην εφαρμογή του pMDI. Το δεύτερο συμπέρασμα επιβεβαιώνεται και από άλλες in vitro μελέτες σύγκρισης των δύο κατηγοριών εισπνευστήρων (Longest et al., 2012). Ο pMDI παρουσιάζει επίσης πιο απότομη μεταβολή όσο η παροχή αέρα αυξάνεται.



Σχήμα 5.3: Ποσοστιαία φαρμακευτική απόθεση σε κάθε πιθανή περιοχή για τρεις τιμές παροχής αέρα (και μέση τιμή) στην συσκευή DPI (Ahookhosh et al., 2019)

Τα σχήματα 5.3 και 5.4 απεικονίζουν την ποσοστιαία φαρμακευτική απόθεση για κάθε τμήμα του ομοιώματος. Τα γράμματα L και R συμβολίζουν το αριστερό και δεξί πνεύμονα αντίστοιχα ενώ η λέξη 'Gen' τον αριθμό της γενιάς (1-4). Γενικά φαίνεται πως η μεγαλύτερη απόθεση έγινε στην στοματική περιοχή, πράγμα καθόλου περίεργο καθώς εκεί είναι που πάντα προσκρούεται το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου και για τις δύο συσκευές, ειδικά σε μεγαλύτερες παροχές αέρα (όπου η τύρβη και η ορμή των σωματιδίων είναι αυξανόμενα). Όσον αφορά το αναπνευστικό τμήμα, η πρόσκρουση ήταν πάλι ο κυρίαρχος μηχανισμός εναπόθεσης, με τα περισσότερα σωματίδια να συγκεντρώνονται στις διακλαδώσεις των αγωγών. Γενικά ο pMDI οδήγησε σε μεγαλύτερη απόδοση και στο αναπνευστικό σύστημα, που είναι κάτι επιθυμητό, αλλά και στην στοματική περιοχή, όπου μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες. Πιθανόν η χρήση ενός αεροθαλάμου να βελτίωνε την απόδοση ακόμα περισσότερο.



Σχήμα 5.4: Ποσοστιαία φαρμακευτική απόθεση σε κάθε πιθανή περιοχή για τρεις τιμές παροχής αέρα (και μέση τιμή) στην συσκευή DPI (Ahookhosh et al., 2019)

Όσον αφορά τις *in vivo* μελέτες, δεν υπάρχουν πολλά αξιόπιστα σύγχρονα παραδείγματα. Οι Kumar & Seth (2020) και οι Bronksy et al. (1995) εξέτασαν την συσκευή Rotahaler (DPI) και μία pMDI συσκευή με αεροθάλαμο σε παιδιά με άσθμα και τα αποτελέσματά των δύο μελετών ήταν ότι οι δύο εισπνευστήρες είχαν παρόμοια επίδραση στην προσωρινή καταπολέμηση της νόσου.

Η ταυτόχρονη εξέταση δύο συσκευών διαφορετικού τύπου είναι πολυδιάστατο πρόβλημα καθώς για να πραγματοποιηθεί μία ισότιμη σύγκριση πρέπει να ληφθεί υπόψιν η δοσολογία, ο ρυθμός εισπνοής αλλά και ο βαθμός εξοικείωσης του κάθε ασθενούς με τις συσκευές.

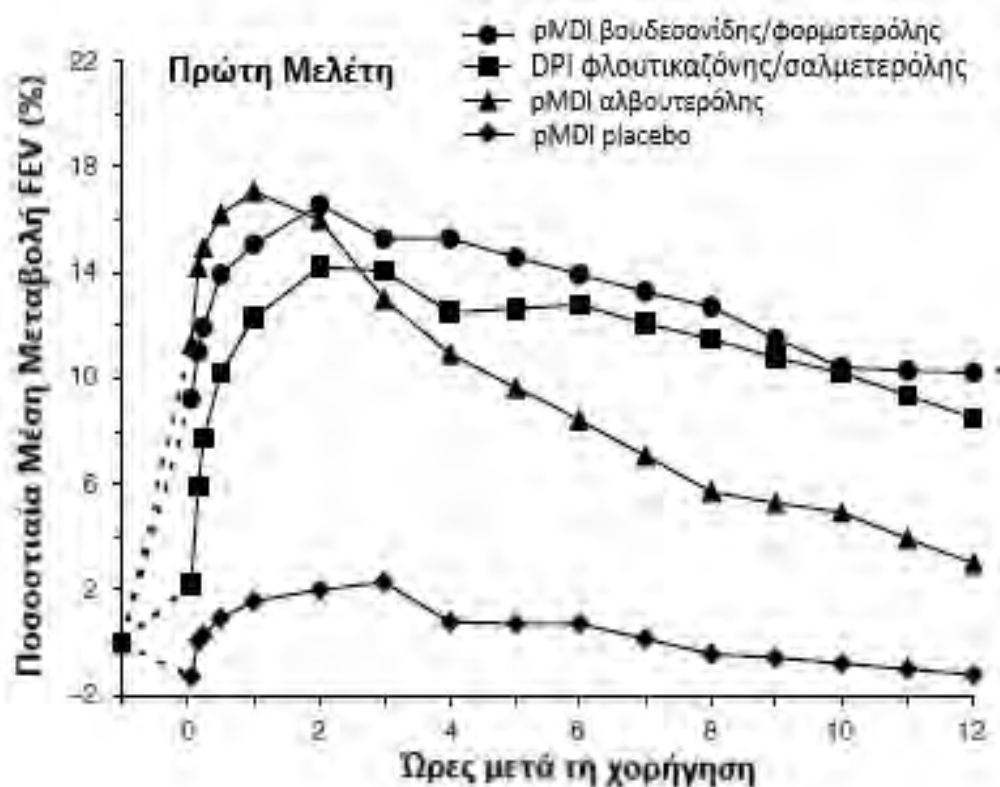
Συνήθως η αποτελεσματικότητά των συσκευών εξετάζεται από τα βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της χρήσης τους, όπως θα δούμε παρακάτω.

5.2 Φαρμακοκινητική

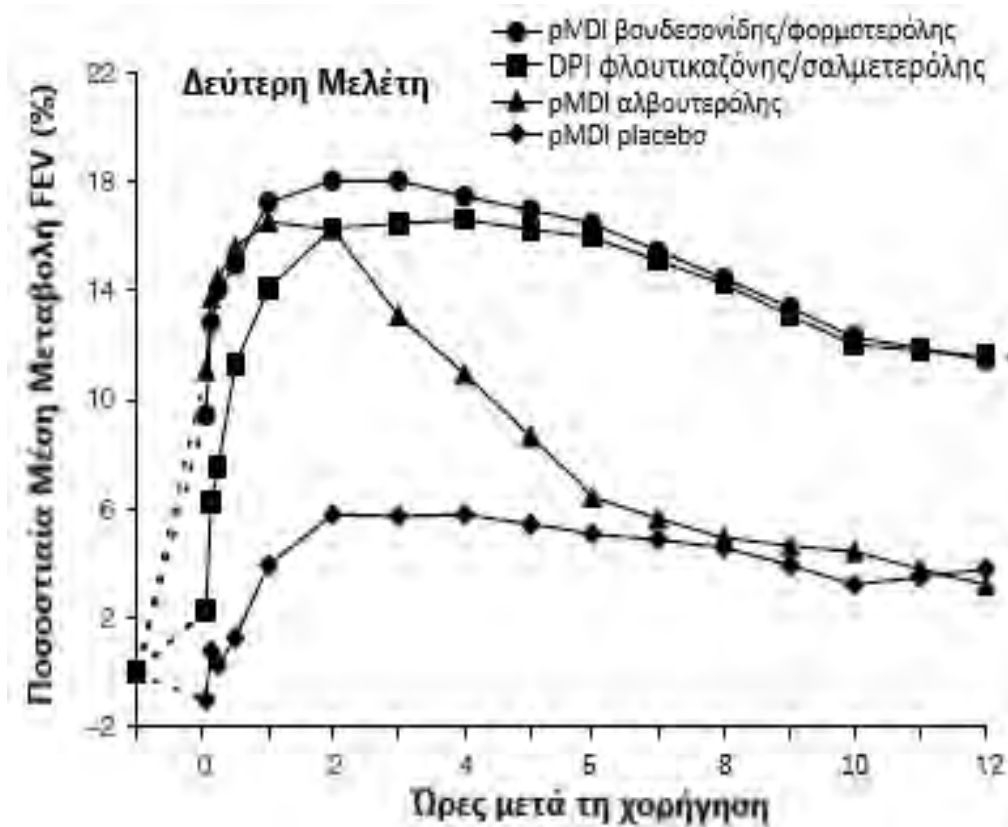
Οι Hampel et al. (2008) πραγματοποίησαν δύο μελέτες υπό τις ίδιες συνθήκες για να εξετάσουν τα αποτελέσματα της χορήγησης τεσσάρων διαφορετικών θεραπειών σε εθελοντές που πάσχουν από άσθμα. Οι θεραπείες ήταν:

- pMDI βουδεσονίδης/φορμοτερόλης (160/9μg)
- DPI φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης (250/50μg)
- pMDI αλβουτερόλης (180μg)
- pMDI placebo

Σε ίσο αριθμό εθελοντών μοιράστηκε κάθε μία από τις παραπάνω επιλογές αφού πρώτα εκείνοι είχαν σταματήσει για 2-3 εβδομάδες την δική τους θεραπεία ώστε σε αυτό το διάστημα να χρησιμοποιούν δύο φορές την ημέρα pMDI βουδεσονίδης (160μg). Ως μέτρο αποτελεσματικότητας χρησιμοποιήθηκε ο μέγιστος όγκος αέρα εκπνοής που μπορούσαν να πετύχουν σε 1 δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in 1 sec - FEV), που μετρήθηκε πριν και μετά τη δοκιμή ώστε να προσδιοριστεί η μεταβολή του. Τα άμεσα αποτελέσματα παρουσιάζονται στα σχήματα 5.5 και 5.6.



Σχήμα 5.5: Ποσοστό μέσης μεταβολής FEV1 συναρτήσει του χρονικού διαστήματος μετά την χορήγηση για τις τέσσερις συσκευές στην πρώτη μελέτη (Hampel et al., 2008)



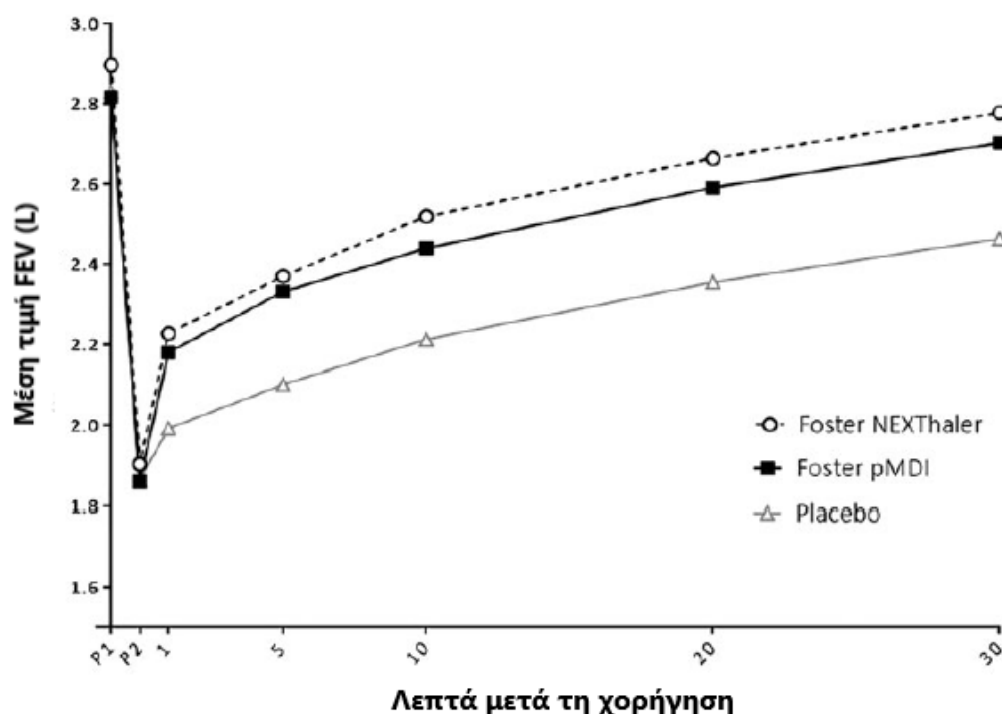
Σχήμα 5.6: Ποσοστό μέσης μεταβολής FEV1 συναρτήσει του χρονικού διαστήματος μετά την χορήγηση για τις τέσσερις συσκευές στην δεύτερη μελέτη (Hampel et al., 2008)

Η σωστή διεξαγωγή των δύο μελετών επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι τα αποτελέσματά τους είναι παρόμοια. Όσον αφορά την μέγιστη βελτίωση FEV₁ που επιτεύχθηκε, οι τρεις συσκευές εκτός του placebo δεν είχαν σημαντική απόκλιση και ήταν αρκετά αποτελεσματικές. Οι σημαντική διαφορά τους είναι στην αμεσότητα της επίδρασης μετά την χορήγηση των συσκευών rMDI βουδεσονίδης/φορμοτερόλης (160/9 μg) και rMDI αλβουτερόλης (180 μg). Τα αποτελέσματά τους έγιναν αισθητά από τα πρώτα 3 λεπτά ενώ μέσα σε 15 λεπτά ο FEV₁ έφτασε στην ικανοποιητική μεταβολή του 12 %. Η ψυχολογία του ασθενούς επιδρά στην θεραπεία (καθώς ακόμα και η placebo χορήγηση έφερε θετικά αποτελέσματα) και μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά με την άμεση επίδραση.

Ωστόσο ο DPI φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης (250/50 μg) είχε πολύ καλύτερη μακροχρόνια επίδραση από τον rMDI αλβουτερόλης (180μg), του οποίου η αποτελεσματικότητα παρουσιάζει μεγάλη καθοδική κλίση. Από άποψη συνολικής εικόνας ο rMDI βουδεσονίδης/φορμοτερόλης (160/9 μg) φαίνεται να είναι η καλύτερη επιλογή με τον DPI φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης (250/50 μg) να ακολουθεί.

Εξετάζοντας δύο συσκευές της Chiesi Farmaceutici SpA, τις Foster® NEXThaler DPI και Foster® pMDI, οι Singh et al. (2018) κατέληξαν σε διαφορετικά αποτελέσματα. Οι συσκευές έχουν ως φαρμακευτικές ουσίες διπροπιονική βεκλομεθαζόνη και φορμοτερόλη σε δοσολογία 100 και 6 μg ανά δόση αντίστοιχα. Και σε αυτή τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε placebo.

Οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικες που έπασχαν από άσθμα για αρκετό διάστημα ενώ είχαν εκπαιδευτεί στη χρήση των δύο συσκευών. Πριν το πείραμα τους χορηγήθηκε αναπνευστικά υπερτασικός ορός ώστε η εισπνευστική τους δυνατότητα (οπότε και ο FEV) να πέσει σημαντικά. Κατόπιν εξετάστηκε αν με την φαρμακευτική χορήγηση θα επανέλθουν στην αρχική τους κατάσταση σε εύλογο χρονικό διάστημα.



Σχήμα 5.7: Η χρονική πορεία του μέσου FEV των εθελοντών για τις τρεις συσκευές. Στο σημείο P_1 πραγματοποιήθηκε η χορήγηση υπερτασικού ορού ώστε ο FEV να πέσει σε μία τιμή (σημείο P_2) για την έναρξη του πειράματος (Singh et al., 2018)

Στο σχήμα 5.7 απεικονίζεται η επίδραση της κάθε συσκευής. Τα σημεία P_1 και P_2 περιγράφουν την κατάσταση πριν (κανονική ασθματική τιμή FEV) και μετά την χορήγηση υπερτασικού ορού αντίστοιχα. Στο σημείο P_2 ουσιαστικά ξεκινά η θεραπεία. Παρατηρούμε πως ο DPI παρουσιάζει καλύτερα αποτελέσματα με μεγαλύτερο ποσοστό της εισπνευστικής ικανότητας να ανακτάται με το χρόνο. Πράγματι, μισή ώρα μετά την χορήγηση τα ποσοστά των εθελοντών που είχαν ανακτήσει τουλάχιστον το 85 % του αρχικού FEV (P_1) ήταν αντίστοιχα για τον NEXThaler DPI και τον pMDI περίπου 95 % και 85 %.

5.3 Αντιμετώπιση του Ασθενούς

Όσο αποτελεσματικά σχεδιασμένη και να είναι μία συσκευή αν ο ασθενής δεν μπορεί να την χειριστεί σωστά δεν θα αξιοποιηθεί σωστά το μέγιστο των δυνατοτήτων της.

Έχει εξεταστεί σε αρκετές μελέτες η άνεση των ασθενών με διάφορες συσκευές. Μία τέτοια μελέτη είναι αυτή των Khassawneh et al. (2008). Εξετάστηκαν 300 εθελοντές που έπασχαν από άσθμα ή COPD οι οποίοι, μάλιστα, στην πλειοψηφία τους (98 %) είχαν λάβει κάποια εκπαίδευση στην χρήση εισπνευστήρων στο παρελθόν. Χρησιμοποιήθηκε ένας εμπορικός pMDI και τρεις δημοφιλείς DPI, οι οποίοι έχουν αναφερθεί στο κεφάλαιο 3, ο Aerolizer, ο Diskus και ο Turbuhaler. Ο πίνακας 5-2 παρουσιάζει πόσες δοκιμές πραγματοποιήθηκαν για κάθε συσκευή και το ποσοστό αυτών που ήταν λανθασμένες.

Πίνακας 5-2: Αποτελέσματα σφαλμάτων στην χρήση τεσσάρων εισπνευστικών συσκευών (Khassawneh et al., 2008)

Συσκευή	Αριθμός Δοκιμών	Αποτυχημένες Δοκιμές	Ποσοστό Αποτυχίας (%)
pMDI	193	144	74,6 %
Aerolizer	83	14	16,9 %
Diskus	103	7	6,8 %
Turbuhaler	146	63	43,2 %

Το πιο συνηθισμένο λάθος στον χειρισμό του pMDI ήταν ο συγχρονισμός ενεργοποίησης και εισπνοής. Δεν χρησιμοποιήθηκε αεροθάλαμος στο πείραμα αλλά και οι περισσότεροι συμμετέχοντες δήλωσαν πως δεν τον χρησιμοποιούν τακτικά ή καθόλου. Τα πιο συνηθισμένα λάθη στους DPI ήταν η λανθασμένη τοποθέτηση και η αδυναμία χρήσης διάφορων μοχλών ή κουμπιών. Παρόλα αυτά οι δεύτεροι, και ιδιαίτερα ο Diskus, παρουσίασαν σημαντικό πλεονέκτημα στην διευκόλυνση της χρήσης τους με εντυπωσιακά χαμηλά ποσοστά λαθών. Οι ασθενείς με COPD είχαν μεγαλύτερο ποσοστό λαθών, κάτι που ίσως οφείλεται στην μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης της ασθένειας και στην αδυναμία εξοικείωσης μεγαλύτερων ανθρώπων σε περίπλοκες συσκευές.

Μεταγενέστερες μελέτες συμφωνούν με την υπεροχή του DPI από άποψη αποτελεσματικότητας της χρήσης (Souza et al., 2009), (Lee et al., 2011), (Arora et al., 2014).

Οι Ramadan & Sarkis (2017) ρώτησαν 246 ασθενείς (123 για κάθε συσκευή) σχετικά με τον τρόπο που χρησιμοποιούν τον εισπνευστήρα και κατέληξαν πως οι DPI υπερέρχουν με 67,8 % αποτελεσματικής χρήσης έναντι του 38,4 % των pMDI.

Κεφάλαιο 6. Γενικά Συμπεράσματα και Προτάσεις

Οι pMDI και οι DPI είναι δύο κατηγορίες φορητών συσκευών εισπνεόμενων φαρμάκων που κυκλοφορούν στο εμπόριο για δεκαετίες. Όλα αυτά τα χρόνια έχουν εξελιχθεί και βελτιωθεί τόσο σε τεχνικά χαρακτηριστικά όσο και σε ποιότητα και αποτελεσματικότητα φαρμακευτικών μιγμάτων στο εσωτερικό τους. Είναι ιδανικές για συνεχή θεραπεία ασθενειών του αναπνευστικού συστήματος, κυρίως άσθματος και COPD. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποια ξεκάθαρη υπεροχή σε πλεονεκτήματα ώστε ένας ασθενής να θεωρεί την αγορά κάποιου από τους δύο πάντα καλύτερη επιλογή. Οι παράγοντες που πρέπει να λάβει υπόψιν του είναι πολλοί και η συμβουλή γιατρού απαιτείται. Ενδεικτικά, μερικοί παράγοντες είναι:

- Η επιθυμία η συσκευή να είναι όσο το δυνατότερο φορητή. Με την χρήση αεροθαλάμου στους pMDI αυτό το χαρακτηριστικό υποβαθμίζεται και πολλοί ασθενείς δεν έχουν το χώρο ή την ενέργεια να χρησιμοποιούν αυτό το επιπλέον εξάρτημα που, όπως είδαμε, προκαλεί σημαντική βελτίωση στην χορήγηση
- Η αναπνευστική δύναμη, που σε μικρές τιμές μπορεί να καταστήσει την χρήση του DPI μη ιδανική
- Η οικονομική δυνατότητα του χρήστη, καθώς οι DPI είναι γενικά ακριβότεροι στο εμπόριο κατά μέσο όρο
- Η πιθανή ανάγκη για άμεση χρήση σε ένα επείγον περιστατικό
- Η περιβαλλοντική ευαισθησία του ασθενούς, καθώς οι DPI δεν έχουν άμεση επίπτωση στο φαινόμενο του θερμοκηπίου
- Η δυνατότητα του ασθενούς να εκπαιδευτεί σωστά και αξιόπιστα στην χρήση της συσκευής

Ιδιαίτερα η σωστή εκπαίδευση είναι κάτι που πρέπει να επιδιώκεται καθώς η λανθασμένη χρήση της συσκευής μπορεί να μην έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Αν όλα τα παραπάνω ληφθούν υπόψιν, τότε η πλειοψηφία των ασθενών μπορεί να ακολουθήσει αποτελεσματική θεραπεία με την χρήση οποιουδήποτε εκ των δύο συσκευών.

Όσον αφορά την μελέτη λειτουργείας, τα φαινόμενα τυρβώδους (και διφασικής στους pMDI) ροής, των ιδιαιτεροτήτων του κάθε οργανισμού αλλά και της τυχαιότητας των κινήσεων των σωματιδίων σε συνδυασμό με τις μικρές κλίμακες μεγεθών στις μελέτες καθιστούν την βελτιστοποίηση των συσκευών περίπλοκο πρόβλημα. Βελτίωση επιμέρους εξαρτημάτων και συστατικών με την μέθοδο δοκιμής-σφάλματος και περισσότερες in vivo δοκιμές χορήγησης είναι, ενδεχομένως, απαραίτητες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ahookhosh, K., Yaqoubi, S., Mohammadpourfard, M., Hamishehkar, H., & Aminfar, H. (2019). Experimental investigation of aerosol deposition through a realistic respiratory airway replica: an evaluation for MDI and DPI performance. *International journal of pharmaceuticals*, 566, 157-172.

Alhegagi, G. (2009) *Pressurized metered-dose inhaler (pMDI) aerosol deposition: measurements in add-on spacers*, Doctoral Dissertation, Department of Biomedical Engineering, Carleton University

Arora, P., Kumar, L., Vohra, V., Sarin, R., Jaiswal, A., Puri, M. M., Rathee, D., & Chakraborty, P. (2014). Evaluating the technique of using inhalation device in COPD and bronchial asthma patients. *Respiratory medicine*, 108 (7), 992-998.

Atkins, P. J. (2005). Dry powder inhalers: an overview. *Respiratory Care*, 50 (10), 1304-1312.

Atkins, P. J., & Crowder, T. M. (2004). The design and development of inhalation drug delivery systems. *Pharmaceutical inhalation aerosol technology*, 134, 279-309.

Bailey, M. R. (1994). The new ICRP model for the respiratory tract. *Radiation protection dosimetry*, 53 (1-4), 107-114.

Basheti, I. A., Bosnic-Anticevich, S. Z., Armour, C. L., & Reddel, H. K. (2014). Checklists for powder inhaler technique: a review and recommendations. *Respiratory care*, 59 (7), 1140-1154.

Begat, P., Morton, D. A., Staniforth, J. N., & Price, R. (2004). The cohesive-adhesive balances in dry powder inhaler formulations II: influence on fine particle delivery characteristics. *Pharmaceutical research*, 21 (10), 1826-1833.

Berard, V., Lesniewska, E., Andres, C., Pertuy, D., Laroche, C., & Pourcelot, Y. (2002). Affinity scale between a carrier and a drug in DPI studied by atomic force microscopy. *International journal of pharmaceuticals*, 247 (1-2), 127-137.

Berard, V., Lesniewska, E., Andres, C., Pertuy, D., Laroche, C., & Pourcelot, Y. (2002). Dry powder inhaler: influence of humidity on topology and adhesion studied by AFM. *International journal of pharmaceuticals*, 232 (1-2), 213-224.

Berg, E. (1995). In vitro properties of pressurized metered dose inhalers with and without spacer devices. *Journal of Aerosol Medicine*, 8 (s3), S-3.

Berry, J., Heimbecher, S., Hart, J. L., & Sequeira, J. (2003). Influence of the metering chamber volume and actuator design on the aerodynamic particle size of a metered dose inhaler. *Drug development and industrial pharmacy*, 29 (8), 865-876.

Bisgaard, H., O'Callaghan, C., & Smaldone, G. C. (2001) *Drug delivery to the lung*, CRC Press, Florida.

Booker, R. (2009). Understanding inhaler devices, 1: Principles. *Practice Nursing*, 20 (11), 556-560.

Brand, P., Friemel, I., Meyer, T., Schulz, H., Heyder, J., & Häußinger, K. (2000). Total deposition of therapeutic particles during spontaneous and controlled inhalations. *Journal of pharmaceutical sciences*, 89 (6), 724-731.

Bronsky, E. A., Spector, S. L., Pearlman, D. S., Justus, S. E., & Bishop, A. L. (1995). Albuterol aerosol versus albuterol Rotacaps® in exercise-induced bronchospasm in children. *Journal of Asthma*, 32 (3), 207-214.

Brown, A. R., & George, D. W. (1997). Tetrafluoroethane (RFC 134A) Propellant-Driven Aerosols of Proteins. *Pharmaceutical research*, 14 (11), 1542-1547.

Buttini, F., Brambilla, G., Copelli, D., Sisti, V., Balducci, A. G., Bettini, R., & Pasquali, I. (2016). Effect of flow rate on in vitro aerodynamic performance of NEXThaler® in comparison with Diskus® and Turbohaler® dry powder inhalers. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 29 (2), 167-178.

Castellanos, A., Valverde, J. M., Pérez, A. T., Ramos, A., & Watson, P. K. (1999). Flow regimes in fine cohesive powders. *Physical review letters*, 82 (6), 1156.

Cegla, U. H. (2004). Pressure and inspiratory flow characteristics of dry powder inhalers. *Respiratory medicine*, 98, S22-S28.

Chew, N. Y., & Chan, H. K. (2002). Effect of powder polydispersity on aerosol generation. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5 (2), 162-8.

Chierici, V., Cavalieri, L., Piraino, A., Paleari, D., Quarta, E., Sonvico, F., Melani, A. S., & Buttini, F. (2020). Consequences of not-shaking and shake-fire delays on the emitted dose of some commercial solution and suspension pressurized metered dose inhalers. *Expert opinion on drug delivery*, 17 (7), 1025-1039.

Clark, A. R. (1991) Metered atomisation for respiratory drug delivery, Ph.D. Thesis, Department of Chemical Engineering, Loughborough University of Technology

Clark, A. R., Weers, J. G., & Dhand, R. (2020). The confusing world of dry powder inhalers: It is all about inspiratory pressures, not inspiratory flow rates. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 33 (1), 1-11.

Cooper, C. D., & Alley, F. C. (2010) *Air pollution control: A design approach*, 4th Edition, Waveland Press Inc., Illinois.

Cripps, A. M. M. R., Riebe, M., Schulze, M., & Woodhouse, R. (2000). Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers. *Respiratory medicine*, 94, S3-S9.

Crowder, T. M. (2004). Vibration technology for active dry-powder inhalers. *Pharmaceutical Technology*, 28(4), 52-61.

Crowder, T., & Hickey, A. (2006). Powder specific active dispersion for generation of pharmaceutical aerosols. *International journal of pharmaceutics*, 327 (1-2), 65-72.

Crowder, T. M., Rosati, J. A., Schroeter, J. D., Hickey, A. J., & Martonen, T. B. (2002). Fundamental effects of particle morphology on lung delivery: predictions of Stokes' law and the particular relevance to dry powder inhaler formulation and development. *Pharmaceutical research*, 19 (3), 239-245.

Cummings, R. H. (1999). Pressurized metered dose inhalers: Chlorofluorocarbon to hydrofluoroalkane transition—Valve performance. *Journal of allergy and clinical immunology*, 104 (6), s230-s235.

Dalby, R. N., & Byron, P. R. (1988). Comparison of output particle size distributions from pressurized aerosols formulated as solutions or suspensions. *Pharmaceutical research*, 5 (1), 36-39.

De Backer, W., Devolder, A., Poli, G., Acerbi, D., Monno, R., Herpich, C., Sommerer, K., Meyer, T., & Mariotti, F. (2010). Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 23 (3), 137-148.

De Boer, A. H., Hagedoorn, P., Hoppentocht, M., Buttini, F., Grasmeijer, F., & Frijlink, H. W. (2017). Dry powder inhalation: past, present and future. *Expert opinion on drug delivery*, 14 (4), 499-512.

Deb, P. K., Abed, S. N., Maher, H., Al-Aboudi, A., Paradkar, A., Bandopadhyay, S., & Tekade, R. K. Aerosols in pharmaceutical product development. In *Drug Delivery Systems*, R. Tekade ,(Ed.), Academic Press, Cambridge (Massachusetts), 521-577, 2020.

De Jongh, F. H. C. (1995) *Ventilation modeling of the human lung*, Ph.D. Thesis, Department of Biomedical Engineering, Delft University of Technology

Delvadia, R., Hindle, M., Longest, P. W., & Byron, P. R. (2013). In vitro tests for aerosol deposition II: IVIVCs for different dry powder inhalers in normal adults. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 26 (3), 138-144.

Dempsey, O. J., Wilson, A. M., Coutie, W. J., & Lipworth, B. J. (1999). Evaluation of the effect of a large volume spacer on the systemic bioactivity of fluticasone propionate metered-dose inhaler. *Chest*, 116 (4), 935-940.

Dhanani, J., Fraser, J. F., Chan, H. K., Rello, J., Cohen, J., & Roberts, J. A. (2016). Fundamentals of aerosol therapy in critical care. *Critical Care*, 20 (1), 1-16.

Dickinson, P. A., Seville, P. C., McHale, H., Perkins, N. C., & Taylor, G. (2000). An investigation of the solubility of various compounds in the hydrofluoroalkane propellants and possible model liquid propellants. *Journal of aerosol medicine*, 13 (3), 179-186.

Dry-powder inhaler [διαθέσιμο από τον ιστότοπο https://en.wikipedia.org/wiki/Dry-powder_inhaler, ανακτήθηκε στις 20/9/2020].

Dunbar, C. A. (1997). ATOMIZATION MECHANISMS OF THE PRESSURIZED METERED DOSE INHALER. *Particulate science and technology*, 15 (3-4), 253-271.

Dunbar, C. A., Hickey, A. J., & Holzner, P. (1998). Dispersion and characterization of pharmaceutical dry powder aerosols. *KONA Powder and Particle Journal*, 16, 7-45.

Flament, M. P., Leterme, P., & Gayot, A. (2004). The influence of carrier roughness on adhesion, content uniformity and the in vitro deposition of terbutaline sulphate from dry powder inhalers. *International journal of pharmaceuticals*, 275 (1-2), 201-209.

Fletcher, G. E. (1975) Factors affecting the atomisation of saturated liquids, Ph.D. Thesis, Department of Chemical Engineering, Loughborough University of Technology

Fink, J. B. (2000). Aerosol device selection: evidence to practice. *Respiratory Care*, 45 (7), 874-885.

Fink, J. B. (2000). Metered-dose inhalers, dry powder inhalers, and transitions. *Respiratory care*, 45 (6), 623.

Finlay, W. H. (2001) *The mechanics of inhaled pharmaceutical aerosols: an introduction*, Academic press, Cambridge (Massachusetts)

Finlay, W. H., & Wang, Z. (2004). U.S. Patent Application No. 10/724,774.

Fowler, W. S. (1948). Lung function studies. II. The respiratory dead space. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 154 (3), 405-416.

Friedlander, S. (1977) *Smoke, Dust and Haze: Fundamentals of Aerosol Behavior*, 1st Edition, Oxford University Press, New York.

Frijlink, H. W., & De Boer, A. H. (2004). Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, 1 (1), 67-86.

Fuchs, N. A. (1964) *The Mechanics of Aerosols*, Pergamon Press, Oxford.

Fung, Y. C. (1990) *Biomechanics: Motion, Flow, Stress, and Growth*, 1st Edition, Springer-Verlag, New York.

Gabrio, B. J., Stein, S. W., & Velasquez, D. J. (1999). A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *International journal of pharmaceuticals*, 186 (1), 3-12.

Gavtash, B., Versteeg, H. K., Hargrave, G., Myatt, B., Lewis, D., Church, T., & Brambilla, G. (2017). Transient aerodynamic atomization model to predict aerosol droplet size of pressurized metered dose inhalers (pMDI). *Aerosol Science and Technology*, 51 (8), 998-1008.

Gavtash, B., Versteeg, H. K., Hargrave, G., Myatt, B., Lewis, D., Church, T., & Brambilla, G. (2017). Transient flashing propellant flow models to predict internal flow characteristics, spray velocity, and aerosol droplet size of a pMDI. *Aerosol Science and Technology*, 51 (5), 564-575.

Gonda, I. (1985). Development of a systematic theory of suspension inhalation aerosols. I. A framework to study the effects of aggregation on the aerodynamic behaviour of drug particles. *International journal of pharmaceuticals*, 27 (1), 99-116.

Grasmeijer, F., Frijlink, H. W., & de Boer, A. H. (2014). A proposed definition of the 'activity' of surface sites on lactose carriers for dry powder inhalation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56, 102-104.

Grossman, J. (1994). The evolution of inhaler technology. *Journal of Asthma*, 31 (1), 55-64.

Gupta, P., & Adjei, A. Therapeutic Inhalation Aerosols. In *Inhalation Delivery for therapeutic peptides and proteins*, A. Adjei, P. Gupta, (Eds.), Marcel Dekker, New York, 185-229, 1997.

Gupta, A., Stein, S. W., & Myrdal, P. B. (2003). Balancing ethanol cosolvent concentration with product performance in 134a-based pressurized metered dose inhalers. *Journal of aerosol medicine*, 16 (2), 167-174.

Hamaker Constant [διαθέσιμο από τον ιστότοπο https://www.en.wikipedia.org/wiki/Hamaker_constant, ανακτήθηκε στις 23/9/2020]

- Hampel, F. C., Martin, P., & Mezzanotte, W. S. (2008). Early bronchodilatory effects of budesonide/formoterol pMDI compared with fluticasone/salmeterol DPI and albuterol pMDI: 2 randomized controlled trials in adults with persistent asthma previously treated with inhaled corticosteroids. *Journal of Asthma*, 45 (4), 265-272.
- Hansen, J. E., & Ampaya, E. P. (1975). Human air space shapes, sizes, areas, and volumes. *Journal of Applied Physiology*, 38 (6), 990-995.
- Hartmann, T., Müller, B. W., & Steckel, H. (2011). *U.S. Patent Application No. 12/738,469*.
- Hassan, M. S., & Lau, R. (2011). Inhalation performance of pollen-shape carrier in dry powder formulation: effect of size and surface morphology. *International journal of pharmaceutics*, 413 (1-2), 93-102.
- Hess, D. R. (2008). Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respiratory care*, 53 (6), 699-725.
- Hewitt, G. F., & Hall-Taylor, N. S. (1970) *Annular Two-phase Flow*, Pergamon Press, Oxford.
- Hickey, A. J., & da Rocha, S. R., (Eds.), (2019) *Pharmaceutical inhalation aerosol technology*, CRC Press, Florida.
- Hickey, A. J., & Mansour, H. M., (Eds.), (2019) *Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy*, CRC press, Florida.
- Hickey, A. J., Mansour, H. M., Telko, M. J., Xu, Z., Smyth, H. D., Mulder, T., Mclean, R., Langridge, J., & Papadopoulos, D. (2007). Physical characterization of component particles included in dry powder inhalers. II. Dynamic characteristics. *Journal of pharmaceutical sciences*, 96 (5), 1302-1319.
- Hinds, W. C. (1999) *Aerosol Technology: Properties, behavior and measurement of airborne particles*, 2nd Edition, Wiley & Sons, New York.
- Hirst, P. H., Pitcairn, G. R., Richards, J. C., Rohatagi, S., Gillen, M. S., & Newman, S. P. (2001). Deposition and pharmacokinetics of an HFA formulation of triamcinolone acetonide delivered by pressurized metered dose inhaler. *Journal of aerosol medicine*, 14 (2), 155-165.
- Honnery, D., Mason-Smith, N., Duke, D. J., Kastengren, A.L., Chen, Y., Young, P., Traini, D., Lewis, D., & Edgington-Mitchell, D. New insights into pMDI operation using synchrotron X-ray techniques. In Proceedings of Respiratory Drug Delivery Asia (RDD Asia), 2016 Conference, Goa, India, November 8-11, 2016.

Hoye, W. L., Mogalian, E. M., & Myrdal, P. B. (2005). Effects of extreme temperatures on drug delivery of albuterol sulfate hydrofluoroalkane inhalation aerosols. *American journal of health-system pharmacy*, 62 (21), 2271-2277.

Islam, N., & Rahman, S. (2008). Pulmonary drug delivery: Implication for new strategy for pharmacotherapy for neurodegenerative disorders. *Drug discoveries & therapeutics*, 2 (5), 264-276.

Ivey, J. W., Lewis, D., Church, T., Finlay, W. H., & Vehring, R. (2014). A correlation equation for the mass median aerodynamic diameter of the aerosol emitted by solution metered dose inhalers. *International journal of pharmaceutics*, 465 (1-2), 18-24.

Jones, M. D., Hooton, J. C., Dawson, M. L., Ferrie, A. R., & Price, R. (2008). An investigation into the dispersion mechanisms of ternary dry powder inhaler formulations by the quantification of interparticulate forces. *Pharmaceutical research*, 25 (2), 337-348.

Jones, M. D., & Price, R. (2006). The influence of fine excipient particles on the performance of carrier-based dry powder inhalation formulations. *Pharmaceutical research*, 23 (8), 1665-1674.

Kaialy, W., Alhalaweh, A., Velaga, S. P., & Nokhodchi, A. (2011). Effect of carrier particle shape on dry powder inhaler performance. *International journal of pharmaceutics*, 421 (1), 12-23.

Kaialy, W., Alhalaweh, A., Velaga, S. P., & Nokhodchi, A. (2012). Influence of lactose carrier particle size on the aerosol performance of budesonide from a dry powder inhaler. *Powder technology*, 227, 74-85.

Kaialy, W., Ticehurst, M., & Nokhodchi, A. (2012). Dry powder inhalers: mechanistic evaluation of lactose formulations containing salbutamol sulphate. *International journal of pharmaceutics*, 423 (2), 184-194.

Karner, S., Maier, M., Littringer, E., & Urbanetz, N. A. (2014). Surface roughness effects on the tribo-charging and mixing homogeneity of adhesive mixtures used in dry powder inhalers. *Powder technology*, 264, 544-549.

Kawashima, Y., Serigano, T., Hino, T., Yamamoto, H., & Takeuchi, H. (1998). Effect of surface morphology of carrier lactose on dry powder inhalation property of pranlukast hydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 172 (1-2), 179-188.

Kendall, K., & Stainton, C. (2001). Adhesion and aggregation of fine particles. *Powder technology*, 121 (2-3), 223-229.

- Khassawneh, B. Y., Al-Ali, M. K., Alzoubi, K. H., Batarseh, M. Z., Al-Safi, S. A., Sharara, A. M., & Alnasr, H. M. (2008). Handling of inhaler devices in actual pulmonary practice: metered-dose inhaler versus dry powder inhalers. *Respiratory care*, 53 (3), 324-328.
- Kim, C. S., Trujillo, D., & Sackner, M. A. (1985). Size aspects of metered-dose inhaler aerosols. *American Review of Respiratory Disease*, 132 (1), 137-142.
- Kleinstreuer, C., Shi, H., & Zhang, Z. (2007). Computational analyses of a pressurized metered dose inhaler and a new drug–aerosol targeting methodology. *Journal of aerosol medicine*, 20 (3), 294-309.
- König, P. (1985). Spacer devices used with metered-dose inhalers: breakthrough or gimmick?. *Chest*, 88 (2), 276-284.
- Koning, J. P. D. (2001). *Dry powder inhalation: technical and physiological aspects, prescribing and use*, Ph.D. Thesis, Faculty of Science and Engineering, University of Groningen
- Kopsch, T., Murnane, D., & Symons, D. Air Flow Entrainment of Lactose Powder: Simulation and Experiment. In *IUTAM Symposium on Recent Advances in Moving Boundary Problems in Mechanics*, S. Gutschmidt, J. N. Hewett, M. Sellier, (Eds.), Springer, Cham, 107-117, 2019.
- Kraft, M., Djukanovic, R., Wilson, S., Holgate, S. T., & Martin, R. J. (1996). Alveolar tissue inflammation in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 154 (5), 1505-1510.
- Kraynik, A. M. (1988). Foam flows. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 20 (1), 325-357.
- Kumar, A., & Seth, R. N. (2020). Study of efficacy of metered dose inhaler (MDI) and dry powder inhaler (DPI) for delivery of salbutamol in treatment of acute exacerbation of asthma in patients, attending in tertiary care hospital at, Patna . *International Journal of Medical and Biomedical Studies*, 4 (3), 78-80
- Labiris, N. R., & Dolovich, M. B. (2003). Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *British journal of clinical pharmacology*, 56 (6), 588-599.
- Laube, B. L., Janssens, H. M., de Jongh, F. H., Devadason, S. G., Dhand, R., Diot, P., Everard M. L., Horvath, I., Navalesi, P., Voshaar, T., & Chrystyn, H. (2011). What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *European Respiratory Journal*, 37 (6), 1308-1331

- Le, V. N. P., Thi, T. H., Robins, E., & Flament, M. P. (2012). Dry powder inhalers: study of the parameters influencing adhesion and dispersion of fluticasone propionate. *Aaps Pharmscitech*, 13 (2), 477-484.
- Leach, C. L., Kuehl, P. J., Chand, R., Ketai, L., Norenberg, J. P., & McDonald, J. D. (2012). Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 108 (3), 195-200.
- Lee, S. M., Chang, Y. S., Kim, C. W., Kim, T. B., Kim, S. H., Kwon, Y. E., Lee, J. M., Lee, S. K., Jeong, J. W., Park, J. W., Cho, S. H., Moon, H. B., & Jee, Y. K. (2011). Skills in handling turbuhaler, diskus, and pressurized metered-dose inhaler in korean asthmatic patients. *Allergy, asthma & immunology research*, 3 (1), 46-52.
- Lee, H. J., Kwon, I. H., Lee, H. G., Kwon, Y. B., Woo, H. M., Cho, S. M., Choi, Y. W., Chon, J., Kim, K., Kim, D. W., & Park, C. W. (2018). Spiral mouthpiece design in a dry powder inhaler to improve aerosolization. *International Journal of Pharmaceutics*, 553 (1-2), 149-156.
- Leung, C. M. S., Tong, Z., Zhou, Q. T., Chan, J. G. Y., Tang, P., Sun, S., Young, R., & Chan, H. K. (2016). Understanding the different effects of inhaler design on the aerosol performance of drug-only and carrier-based DPI formulations. Part 1: grid structure. *The AAPS journal*, 18 (5), 1159-1167.
- Lewis, D. A., Ganderton, D., Meakin, B. J., & Brambilla, G. (2004). Theory and practice with solution systems. *Respiratory drug delivery IX*, 1, 109-116.
- Lewis, D. A., Meakin, B. J., & Brambilla, G. (2006). New actuators versus old: reasons and results for actuator modifications for HFA solution MDIs. *Respiratory drug delivery*, 1, 101-110.
- Lexmond, A. J., Kruizinga, T. J., Hagedoorn, P., Rottier, B. L., Frijlink, H. W., & De Boer, A. H. (2014). Effect of inhaler design variables on paediatric use of dry powder inhalers. *PLoS One*, 9 (6), e99304.
- LiCalsi, C., Christensen, T., Bennett, J. V., Phillips, E., & Witham, C. (1999). Dry powder inhalation as a potential delivery method for vaccines. *Vaccine*, 17 (13-14), 1796-1803.
- Longest, P. W., Tian, G., Walenga, R. L., & Hindle, M. (2012). Comparing MDI and DPI aerosol deposition using in vitro experiments and a new stochastic individual path (SIP) model of the conducting airways. *Pharmaceutical research*, 29 (6), 1670-1688.

- Mak, J. C., & Barnes, P. J. (1990). Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *American review of respiratory disease*, 141 (6), 1559-1568.
- Malton, A., Sumbly, B. S., & Dandiker, Y. (1996). A comparison of in-vitro drug delivery from salbutamol Diskus and terbutaline Turbobaler inhalers. *Journal of pharmaceutical medicine*, 6, 35-48.
- Malvern Panalytical (2 Μαΐου 2005) Image Analysis For The Quantification Of Particle Size And Shape Including The Importance Of Particle Orientation [διαθέσιμο από τον ιστότοπο <https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=2841>, ανακτήθηκε στις 23/9/2020].
- Mason-Smith, N., Duke, D. J., Kastengren, A. L., Traini, D., Young, P. M., Chen, Y., Lewis, D. A., Edgington-Mitchel, D., & Honnery, D. (2017). Revealing pMDI spray initial conditions: flashing, atomisation and the effect of ethanol. *Pharmaceutical research*, 34 (4), 718-729.
- Martonen, T. B., Katz, I., Fults, K., & Hickey, A. J. (1992). Use of analytically defined estimates of aerosol respirable fraction to predict lung deposition patterns. *Pharmaceutical research*, 9 (12), 1634-1639.
- McDonald, K. J., & Martin, G. P. (2000). Transition to CFC-free metered dose inhalers—into the new millennium. *International journal of pharmaceuticals*, 201 (1), 89-107.
- McKenzie, L., & Oliver, M. J. (2000). Evaluation of the particle formation process after actuation of solution MDIs. *Journal of aerosol medicine*, 13, 59.
- Mehta, P. P. (2020). Dry powder inhalers: a brief overview of the drug detachment techniques. *Therapeutic Delivery* 11(3), 139–143
- Myrdal, P. B., Sheth, P., & Stein, S. W. (2014). Advances in metered dose inhaler technology: formulation development. *AAPS PharmSciTech*, 15 (2), 434-455.
- Nagel, M. W., Wiersema, K. J., Bates, S. L., & Mitchell, J. P. (2002). Performance of large-and small-volume valved holding chambers with a new combination long-term bronchodilator/anti-inflammatory formulation delivered by pressurized metered dose inhaler. *Journal of aerosol medicine*, 15 (4), 427-433.
- Newman, S. P. (2004). Dry powder inhalers for optimal drug delivery. *Expert opinion on biological therapy*, 4 (1), 23-33.
- Newman, S. P. (2004). Spacer devices for metered dose inhalers. *Clinical pharmacokinetics*, 43 (6), 349-360.

- Newman, S. P. (2005). Principles of metered-dose inhaler design. *Respiratory care*, 50 (9), 1177-1190.
- Newman, S. P., Clark, A. R., Talaei, N., & Clarke, S. W. (1989). Pressurised aerosol deposition in the human lung with and without an "open" spacer device. *Thorax*, 44 (9), 706-710.
- Newman, S. P., Hollingworth, A., & Clark, A. R. (1994). Effect of different modes of inhalation on drug delivery from a dry powder inhaler. *International journal of pharmaceuticals*, 102 (1-3), 127-132.
- Newman, S. P., & Newhouse, M. T. (1996). Effect of add-on devices for aerosol drug delivery: deposition studies and clinical aspects. *Journal of aerosol medicine*, 9 (1), 55-70.
- Newman, S. P., Pavia, D., Garland, N., & Clarke, S. W. (1982). Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *European journal of respiratory diseases. Supplement*, 119, 57.
- Newman, S. P., Pavia, D., Morén, F. O. L. K. E., Sheahan, N. F., & Clarke, S. W. (1981). Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract. *Thorax*, 36 (1), 52-55.
- Noakes, T. (2002). Medical aerosol propellants. *Journal of Fluorine Chemistry*, 118 (1-2), 35-45.
- Olson, D. E., Dart, G. A., & Filley, G. F. (1970). Pressure drop and fluid flow regime of air inspired into the human lung. *Journal of applied physiology*, 28 (4), 482-494.
- Ooi, J., Traini, D., Hoe, S., Wong, W., & Young, P. M. (2011). Does carrier size matter? A fundamental study of drug aerosolisation from carrier based dry powder inhalation systems. *International journal of pharmaceuticals*, 413 (1-2), 1-9.
- Pell, M., & Dunson, J. B. Gas-solid operations and equipment. In *Perry's chemical engineers' handbook*, R. H. Perry, D. W. Green, J. O. Maloney, (Eds.), McGraw-Hill, New York, Chapter 17, 1999.
- Peng, T., Lin, S., Niu, B., Wang, X., Huang, Y., Zhang, X., Li, G., Pan, X., & Wu, C. (2016). Influence of physical properties of carrier on the performance of dry powder inhalers. *Acta pharmaceutica sinica B*, 6 (4), 308-318.
- Pilcer, G., Wauthoz, N., & Amighi, K. (2012). Lactose characteristics and the generation of the aerosol. *Advanced drug delivery reviews*, 64 (3), 233-256.

- Pitcairn, G., Lunghetti, G., Ventura, P., & Newman, S. (1994). A comparison of the lung deposition of salbutamol inhaled from a new dry powder inhaler, at two inhaled flow rates. *International journal of pharmaceuticals*, 102 (1-3), 11-18.
- Polli, G. P., Grim, W. M., Bacher, F. A., & Yunker, M. H. (1969). Influence of formulation on aerosol particle size. *Journal of pharmaceutical sciences*, 58 (4), 484-486.
- Ramadan, W. H., & Sarkis, A. T. (2017). Patterns of use of dry powder inhalers versus pressurized metered-dose inhalers devices in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma: an observational comparative study. *Chronic respiratory disease*, 14 (3), 309-320.
- Rau, J. L., Restrepo, R. D., & Deshpande, V. (1996). Inhalation of single vs multiple metered-dose bronchodilator actuations from reservoir devices: an in vitro study. *Chest*, 109 (4), 969-974.
- Reitz, R. (1987). Modeling atomization processes in high-pressure vaporizing sprays. *Atomisation and Spray technology*, 3 (4), 309-337.
- Reitz, R. D., & Bracco, F. V. Mechanisms of breakup of round liquid jets. In *The Encyclopedia of Fluid Mechanics*, N. Chermisnoff, (Ed.), Gulf Publishing, Houston, 233-249, 1986.
- Richards, J., Hirst, P., Pitcairn, G., Mahashabde, S., Abramowitz, W., Nolting, A., & Newman, S. P. (2001). Deposition and pharmacokinetics of flunisolide delivered from pressurized inhalers containing non-CFC and CFC propellants. *Journal of aerosol medicine*, 14 (2), 197-208.
- Ridder, K. B., Davies-Cutting, C. J., & Kellaway, I. W. (2005). Surfactant solubility and aggregate orientation in hydrofluoroalkanes. *International journal of pharmaceuticals*, 295 (1-2), 57-65.
- Robles, J., & Motheral, L. (2014). Hypersensitivity reaction after inhalation of a lactose-containing dry powder inhaler. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 19 (3), 206-211.
- Rogueda, P. G. (2003). HPFP, a model propellant for pMDIs. *Drug development and industrial pharmacy*, 29 (1), 39-49.
- Ross, D. L., & GABRIO, B. J. (1999). Advances in metered dose inhaler technology with the development of a chlorofluorocarbon-free drug delivery system. *Journal of aerosol medicine*, 12 (3), 151-160.
- Rubin, B. K., & Durotoye, L. (2004). How do patients determine that their metered-dose inhaler is empty?. *Chest*, 126 (4), 1134-1137.

Rubin, B. K., & Fink, J. B. (2005). Optimizing aerosol delivery by pressurized metered-dose inhalers. *Respiratory care*, 50 (9), 1191-1200.

Sackner, M. A., & Kim, C. S. (1985). Auxiliary MDI aerosol delivery systems. *Chest*, 88 (2), 161S-170S.

Schlesinger, R. B. Biological Disposition of Airborne Particles: Basic Principles and Application to Vehicular Emissions. In *Air Pollution, the Automobile, and Public Health*, A. Y. Watson, R. R. Bates & D. Kennedy, (Eds.), National Academies Press, Washington, D. C., 1988

Schultz, R. K. (1995). Drug delivery characteristics of metered-dose inhalers. *Journal of allergy and clinical immunology*, 96 (2), 284-287.

Senecal, P. K., Schmidt, D. P., Nouar, I., Rutland, C. J., Reitz, R. D., & Corradini, M. L. (1999). Modeling high-speed viscous liquid sheet atomization. *International Journal of Multiphase Flow*, 25 (6-7), 1073-1097.

Shur, J., Harris, H., Jones, M. D., Kaerger, J. S., & Price, R. (2008). The role of fines in the modification of the fluidization and dispersion mechanism within dry powder inhaler formulations. *Pharmaceutical research*, 25 (7), 1631-1640.

Singh, D., van den Berg, F., Leaker, B., Corradi, M., Jabbal, S., Collarini, S., Mongelli, V., Santoro, L., Piccinno, A., Biondaro, S., & Lipworth, B. (2019). Comparison of the effect of beclometasone/formoterol in asthma patients after methacholine-induced bronchoconstriction: A noninferiority study using metered dose vs. dry powder inhaler. *British journal of clinical pharmacology*, 85 (4), 729-736.

Smith, I. J. (1995). The challenge of reformulation. *Journal of aerosol medicine*, 8 (s1), S-19.

Smyth, H. D. (2003). The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered dose inhalers. *Advanced drug delivery reviews*, 55 (7), 807-828.

Smyth, H. D. (2005). Propellant-driven metered-dose inhalers for pulmonary drug delivery. *Expert opinion on drug delivery*, 2 (1), 53-74.

Souza, M. L. D. M., Meneghini, A. C., Vianna, E. O., & Borges, M. C. (2009). Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *Jornal brasileiro de pneumologia*, 35 (9), 824-831.

Srichana, T., Martin, G. P., & Marriott, C. (1998). Dry powder inhalers: the influence of device resistance and powder formulation on drug and lactose deposition in vitro. *European journal of pharmaceutical sciences*, 7 (1), 73-80.

- Steckel, H., & Bolzen, N. (2004). Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations. *International journal of pharmaceutics*, 270 (1-2), 297-306.
- Stein, S. W., & Myrdal, P. B. (2004). A theoretical and experimental analysis of formulation and device parameters affecting solution MDI size distributions. *Journal of pharmaceutical sciences*, 93 (8), 2158-2175.
- Stein, S. W., & Myrdal, P. B. (2006). The relative influence of atomization and evaporation on metered dose inhaler drug delivery efficiency. *Aerosol Science and Technology*, 40 (5), 335-347.
- Stein, S. W., Sheth, P., & Myrdal, P. B. (2012). A model for predicting size distributions delivered from pMDIs with suspended drug. *International journal of pharmaceutics*, 422 (1-2), 101-115.
- Stein, S. W., Sheth, P., Hodson, P. D., & Myrdal, P. B. (2014). Advances in metered dose inhaler technology: hardware development. *AAPS PharmSciTech*, 15 (2), 326-338.
- Tadmor, R. (2001). The London-van der Waals interaction energy between objects of various geometries. *Journal of physics: Condensed matter*, 13 (9), L195.
- Tee, S. K., Marriott, C., Zeng, X. M., & Martin, G. P. (2000). The use of different sugars as fine and coarse carriers for aerosolised salbutamol sulphate. *International journal of pharmaceutics*, 208 (1-2), 111-123.
- Telko, M. J., & Hickey, A. J. (2005). Dry powder inhaler formulation. *Respiratory care*, 50 (9), 1209-1227.
- Tena, A. F., & Clarà, P. C. (2012). Deposition of inhaled particles in the lungs. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 48 (7), 240-246.
- Terzano, C. (2001). Pressurized metered dose inhalers and add-on devices. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 14 (5), 351-366.
- Thiel, C. G. From Susie's question to CFC free: an inventor's perspective on forty years of MDI development and regulation. In *Respiratory Drug Delivery V: Program and Proceedings*, R. N. Dalby, P. R. Byron, S. J. Farr, (Eds.), Interpharm Pr, Florida, 115-124, 1996
- Timsina, M. P., Martin, G. P., Marriott, C., Ganderton, D., & Yianneskis, M. (1994). Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers. *International journal of pharmaceutics*, 101 (1-2), 1-13.

- Traini, D., Rogueda, P., Young, P., & Price, R. (2005). Surface energy and interparticle force correlation in model pMDI formulations. *Pharmaceutical research*, 22 (5), 816-825.
- Valverde, J. M., Ramos, A., Castellanos, A., & Watson, P. K. (1998). The tensile strength of cohesive powders and its relationship to consolidation, free volume and cohesivity. *Powder Technology*, 97 (3), 237-245.
- Verbanck, S., Vervaet, C., Schuermans, D., & Vincken, W. (2004). Aerosol profile extracted from spacers as a determinant of actual dose. *Pharmaceutical research*, 21 (12), 2213-2218.
- Versteeg, H., Hargrave, G., & Kirby, M. (2006). Internal flow and near-orifice spray visualisations of a model pharmaceutical pressurised metered dose inhaler. *Journal of Physics: Conference Series*, 45, 207-213
- Vervaet, C., & Byron, P. R. (1999). Drug–surfactant–propellant interactions in HFA-formulations. *International journal of pharmaceuticals*, 186 (1), 13-30.
- Vincken, W., Levy, M. L., Scullion, J., Usmani, O. S., Dekhuijzen, P. R., & Corrigan, C. J. (2018). Spacer devices for inhaled therapy: why use them, and how?. *ERJ open research*, 4 (2), 1-10
- Visser, J. (1989). Van der Waals and other cohesive forces affecting powder fluidization. *Powder Technology*, 58 (1), 1-10.
- Voss, A., & Finlay, W. H. (2002). Deagglomeration of dry powder pharmaceutical aerosols. *International journal of pharmaceuticals*, 248 (1-2), 39-50.
- Wang, Z. L., Grgic, B., & Finlay, W. H. (2006). A dry powder inhaler with reduced mouth–throat deposition. *Journal of aerosol medicine*, 19 (2), 168-174.
- Warren, S. J., & Farr, S. J. (1995). Formulation of solution metered dose inhalers and comparison with aerosols emitted from conventional suspension systems. *International journal of pharmaceuticals*, 124 (2), 195-203.
- Weibel, E. R., Cournand, A. F., & Richards, D. W. (1963) *Morphometry of the human lung (Vol. 1)*, Springer-Verlag, Berlin.
- Wetterlin, K. (1988). Turbuhaler: a new powder inhaler for administration of drugs to the airways. *Pharmaceutical research*, 5 (8), 506-508.

White, S., Bennett, D. B., Cheu, S., Conley, P. W., Guzek, D. B., Gray, S., Howard, J., Malcolmson, R., Parker, J., Roberts, P., Sadrzadeh, N., Schumacher, J. D., Seshadri, S., Sluggett, G., Stevenson, C., & Harper, N. J. (2005). EXUBERA®: pharmaceutical development of a novel product for pulmonary delivery of insulin. *Diabetes technology & therapeutics*, 7 (6), 896-906.

Wigley, G., Versteeg, H.K., & Hodson, D. Near-Orifice PDA measurements and atomisation mechanism of a pharmaceutical pressurised metered dose inhaler. In Proceedings of the 18th Annual Conference on Liquid Atomization and Spray Systems, 2002 Annual Conference, Zaragoza, Spain, September 9-11, 2002.

Willets, B. B., & Naddeh, K. F. (1986). Measurements of lift on spheres fixed in low Reynolds number flows. *Journal of Hydraulic Research*, 24 (5), 425-435.

Williams III, R. O., & Hu, C. (2000). Moisture uptake and its influence on pressurized metered-dose inhalers. *Pharmaceutical development and technology*, 5 (2), 153-162.

Wong, W., Fletcher, D. F., Traini, D., Chan, H. K., Crapper, J., & Young, P. M. (2011). Particle aerosolisation and break-up in dry powder inhalers: Evaluation and modelling of impaction effects for agglomerated systems. *Journal of pharmaceutical sciences*, 100 (7), 2744-2754.

Yeh, H. C., & Schum, G. M. (1980). Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition. *Bulletin of mathematical biology*, 42 (3), 461-480.

Young, M., Kay, S., Harrison, N., Darby, I., Crew, P., Powell, A., & Rogerson, C. V. (2007). *U.S. Patent No. 7/171,965*

Young, P. M., & Price, R. (2004). The influence of humidity on the aerosolisation of micronised and SEDS produced salbutamol sulphate. *European journal of pharmaceutical sciences*, 22 (4), 235-240.

Yu, C. P., & Diu, C. K. (1982). A comparative study of aerosol deposition in different lung models. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 43 (1), 54-65.

Zellnitz, S., Redlinger-Pohn, J. D., Kappl, M., Schroettner, H., & Urbanetz, N. A. (2013). Preparation and characterization of physically modified glass beads used as model carriers in dry powder inhalers. *International journal of pharmaceuticals*, 447 (1-2), 132-138.

Zhu, B., Traini, D., & Young, P. (2015). Aerosol particle generation from solution-based pressurized metered dose inhalers: a technical overview of parameters that influence respiratory deposition. *Pharmaceutical development and technology*, 20 (8), 897-910.

Αεροθάλαμος εισπνοών Aeolos (Μάσκα + Επιστόμιο) [διαθέσιμο από τον ιστότοπο https://aeoloschamber.com/el/page/aeolos_adult, ανακτήθηκε στις 20/9/2020].

Λαζαρίδης, Μ. (2015) *Βασικές Αρχές της Επιστήμης των Αεροζόλ*, Εκδόσεις Τζιόλα, Θεσσαλονίκη.

Σαλμετερόλη - Γενικές Πληροφορίες [διαθέσιμο από τον ιστότοπο <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/salmeterol>, ανακτήθηκε στις 20/9/2020].