

Tendinte in tehnologia de nebulizare

Andrei Negoias, Mihai Chetan

Abstract

Terapia cu aerosoli generati prin nebulizare reprezinta o metoda moderna si eficienta de administrare a medicatiei cu rezultate evidente, care au revolutionat tratamentul unor afectiuni respiratorii precum astmul brosic si afectiunile pulmonare obstructive (bronsita cronica si enfizemul pulmonar). Presiunile competiționale globale și creșterea accentuată a cererii pentru sisteme de nebulizare eficiente, ieftine și rapide, corelate cu pregresele tehnologice inregistrate in domeniul nanotehnologiei si microelectronici, au condus la schimbări fundamentale în procesele și tehnologiile de nebulizare.

Introducere

Terapia cu aerosoli produși prin nebulizare este un sistem ideal de administrare a medicamentului, deoarece poate furniza medicația direct la nivelul ariei afectate, și este recunoscută ca o cale uzuală de administrare în terapia unor afecțiuni variate.

Dimensiunea aerosolilor si depunerea

Particulele pot fi definite ca materie solida sau lichida, al caror diametru efectiv este mai mare decât al unei molecule, dar mai mic de 100 μm . Particulele dispersate în mediul gazos sunt definite în mod colectiv drept *aerosoli*. Termenul de fum, ceata sau abur este folosit pentru a descrie diferite tipuri de comportament caracteristic al particulelor dispersate.



Figura 1. Procesul de nebulizare cu Omron C28 [1]

În practica clinică cei mai mulți aerosoli sunt polidispersați sau compusi din diferite particule (de densități și dimensiuni diferite), și sunt caracterizați de un parametru important – diametrul aerodinamic median masic (MMAD).

Comportamentul particulelor în interiorul plămânului este dependent de caracteristicile aerodinamice ale acestora. Din cauza curgerilor diferite din fiecare secțiune ale regiunii respiratorii, particulele suspendate în aer sunt tratate diferit de către plămân. În mod natural tractul respirator a evoluat ca filtru de interceptare și retenție a majorității aerosolilor inhalati înainte ca aceștia să poată pătrunde și posibil afecta țesuturile periferice ale plămânului. Eficiența acestui “filtru” depinde de o serie de factori de natură fizico-chimică (proprietăți ale particulelor inspirate, ale medicamentului administrat) și fiziologică (modelul respirației, morfologia căilor respiratorii, afecțiunile respiratorii). [2]

Procesul de depunere a aerosolilor inhalati la nivelul sistemului respirator se caracterizează prin trei tipuri de mecanisme primare: impact inertial, sedimentare gravitațională și difuzie Browniană [3]. În literatura de specialitate au fost abordate o serie de modele și date experimentale referitoare la depunerea aerosolilor în cele trei regiuni distincte ale sistemului respirator: zona nazofaringiană, arborele traheobronhial și plămâni [2], [3], [4], [5].

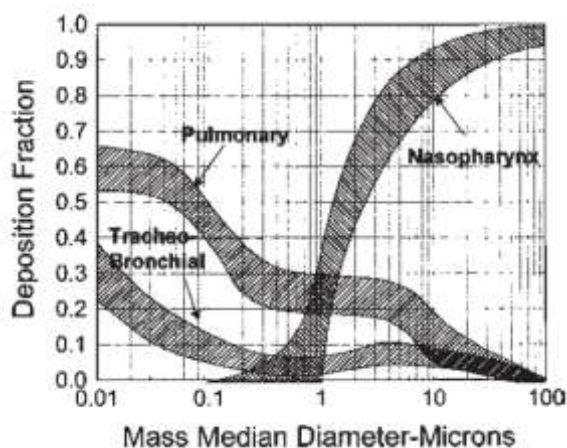


Figura 3. Depunerea particulelor funcție de diametrul median masic în diferite zone ale plămânului [4]

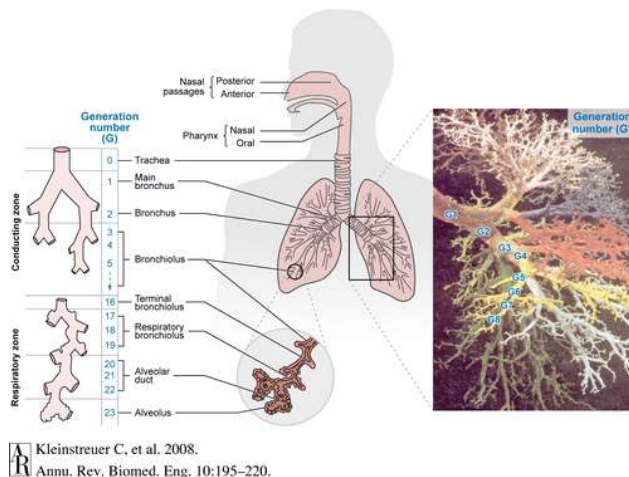


Figura 3. Zone ale sistemului respirator - Ramificare dihomică în canalele de aer din plămânul uman [5]

Particulele cu dimensiuni mai mari de $3\mu\text{m}$ sunt depozitate în *orofaringe, trahee și căile respiratorii superioare*, aceasta depunere datorându-se impactului inertial, în timpul trecerii particulelor spre celelalte regiuni. Particulele mai mici, cuprinse în intervalul $0.5 - 3\mu\text{m}$, trec prin regiunea nazală și sunt depozitate în regiunile traheobronhiale și pulmonare. Particulele sunt îndepărtate prin lovirea de pereții bronhiilor atunci când ele nu pot urma curentul de aer principal, care curge prin ramificațiile secundare ale arborescenței bronhiale. Deoarece viteza curentului de aer scade în apropierea bronhiilor terminale, particulele cu dimensiunile cele mai mici, sub $0.1\mu\text{m}$, sunt îndepărtate prin mișcarea Browniană, care le împinge spre membrana alveolară. Relația dintre mărimea aerodinamică a particulelor și regiunea unde ele sunt depozitate este prezentată în *figura 2*.

Sistemul de nebulizare generează o distribuție de particule potrivite pentru livrarea acestora la nivelul tractului respirator. Intervalul optim pentru depunerea maximă a medicamentului administrat sub formă de aerosoli, în căile respiratorii inferioare, este cuprins între $1-5\mu\text{m}$. Particulele din acest interval se depun prin sedimentare în regiunea respiratorie periferică, bronhiole și saci alveolari, acesta fiind și mecanismul principal de depunere a particulelor în terapia curentă cu aerosoli.

Dispozitive utilizate pentru administrarea aerosolilor

În prezent există trei clase majore de dispozitive care generează aerosoli: nebulizatoare, dispozitive de inhalare presurizate cu doze determinate, dispozitive de inhalare cu pudră uscată. Nebulizatorul este un dispozitiv care transformă o soluție medicamentoasă în particule fine de aerosoli cu dimensiuni cuprinse între $1-5\mu\text{m}$ pentru a penetra căile respiratorii inferioare cu scopul de a produce un efect optim.

Există trei tipuri de nebulizatoare folosite de pacienți (Fig. 4): cu compresor (jet de aer), cu ultrasunete și cu sită metalică vibratoare (VM).



a. Nebulizator cu compresor



b. Nebulizator cu ultrasunete



c. Nebulizator cu sita metalica vibratoare (VM)

Figura 4. Tehnologii de nebulizare [1]

Nebulizatoarele cu compresor

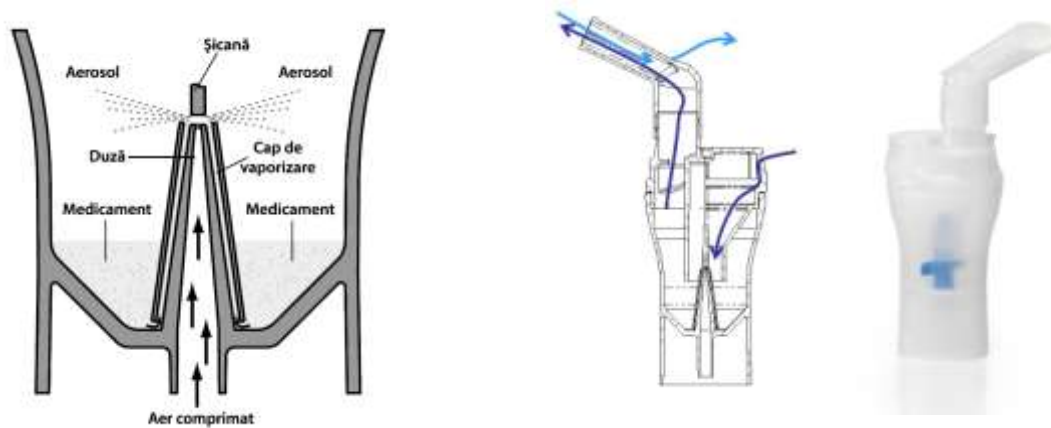
În prezent cele mai des utilizate nebulizatoare sunt cele cu compresor, indiferent de variantele constructive existente pe piață.

Principiul de funcționare al unui sistem de nebulizare cu compresor este relativ simplu. Nebulizatorul cu compresor (Fig. 4a, 5a) necesită o sursă de aer comprimat pentru a genera și direcționa curentul de aer către un orificiu îngust (Venturi) din interiorul nebulizatorului. Aerul comprimat creează o zonă de presiune negativă ce forțează lichidul (soluția de medicament din tanc) să urce prin sistemul capilar (prin efect Bernoulli) în curentul de aer. În zona de confluență cele două faze, gazoasă și lichidă, amestecate în condiții de turbulență ridicată și tensiunile superficiale formează picături care sunt dispersate și antrenate de faza transportoare urmând să fie inhalate de către pacient. Structura deflectorului din nebulizator acționează pentru a direcționa fluxul de aer și de a filtra particulele de dimensiuni mari. Distribuția particulelor rezultate conține numai o mică fracție de aerosoli din zona respirabilă (picături mai mici de $5\mu\text{m}$) și în majoritate, particulele de dimensiuni mari care sunt recirculate în nebulizator.

Acest proces este asociat cu efectul de evaporare ce determină ca faza gazoasă să fie aproape saturată cu vapori, pe măsură ce temperatura scade în nebulizator. O parte considerabilă a vaporilor provine de la recircularea picăturilor mari, crescând concentrația de medicament în soluția utilizată ca diluant.

Cantitatea de medicament încărcată în nebulizator nu este egală cu cea generată sub formă de aerosoli. O parte din cantitate este captivă în nebulizator (sub formă de reziduu) iar o altă parte importantă se pierde în mediul ambiant fazei de expir a pacientului. O altă sursă de

pierderi este cea provocata de depunerea particulelor de medicament pe peretii nebulizatorului si pe orificiul deflector, dar si pe masca sau piesa de gura



a. Diagrama schematica a nebulizatorului cu compresor

b. Kit de nebulizare cu VVT

Figura 5. Principiul de functionare a nebulizatoarelor cu compresor [1]

Astazi se disting trei tipuri de tehnologii de nebulizatoare cu compresor definite in functie de modul de livrare al medicamentului in timpul inhalarii: nebulizatoare standard (fara valve) cu un flux constant de aerosoli in timpul celor doua faze ale inhalarii, nebulizatoare cu valve de inspir-expir (cu sincronizarea respiratiei) cu un flux de aerosoli mai mare in timpul fazei de inspir si mai mic pe faza de expir, nebulizatoare dozimetrice care genereaza aerosoli numai in timpul fazei de inspir. In ultimii ani au existat o serie de preocupari pentru optimizarea acestor dispozitive, antrenate si de noile progrese inregistrate in domeniul tehnologiei. In acest sens, putem aminti de gama de nebulizatoare cu compresor CompAir de la Omron. Noutatea absoluta absoluta a acestor dispozitive este inglobarea **tehnologiei V.V.T.** (Virtual Valve Technology) in kitul de nebulizare (fig. 5b). Datorită structurii fantei de aspirație, piesa de gură și capacul kitului îndeplinesc funcția de **valvă virtuală de inspir** fără a mai fi nevoie de o valvă de silicon. O serie de studii despre performanta noilor nebulizatoare compresor Omron au fost publicate in literatura de specialitate [6]. Introducerea acestei inovatii a creat o serie de avantaje: a crescut eficiență totală a tratamentului prin maximizarea cantitatii de medicament depusă în plămâni , kitul de nebulizare este sigur in functionare și ușor de curățat; este mai sigur pentru copii, valvele de silicon pot fi înghițite cauzând probleme.

Nebulizatoarele cu ultrasunete

Nebulizatoarele cu ultrasunete sunt utilizate pe scara larga in terapia cu aerosoli.

Nebulizatoarele cu ultrasunete (Fig. 4b, 6) au incorporate un cristal piezoelectric care genereaza vibratii la la frecvente inalte (2 ~ 3 milioane/sec.). Vibrațiile sunt transmise medicamentului prin intermediul apei (apa servește ca agent de răcire și mediu de propagare). Vibrațiile puternice generează o coloană de medicament lichid (“gheizer”) și se produc particule mici particulele mici sunt administrate pacientului prin intermediul unui curent de aer produs de un ventilator mic.

Picaturile mari cad inapoi in rezervor si sunt recirculate in nebulizator. Ca si in cazul nebulizatoarelor cu compresor, exista un reziduu de medicament inasa pierderile sunt mai mici deoarece nu exista o sursa de gaz care transporta aerosolii in timpul expirarii.

In general, dimensiunile particulelor generate sunt mai mari (1-6 μm) decat in cazul nebulizatoarelor cu compresor. Majoritatea nebulizatoarelor cu ultrasunete sunt silentioase, au timpul de nebulizare redus si eficinta ridicata inasa au si un mic dezavantaj, prin faptul ca nu nebulizeaza suspensiile sau lichidele cu vascozitate ridicata.

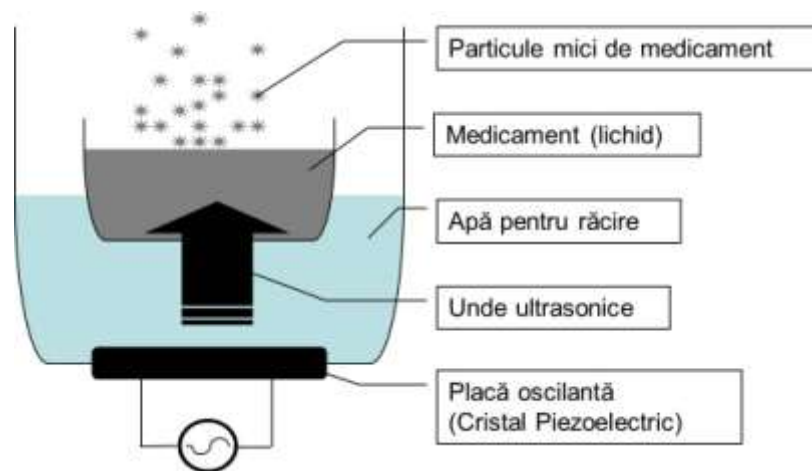


Figura 6. Principiul de funcționare al nebulizatorului cu ultrasunete – reprezentare schematică [1]

Exista doua tipuri de nebulizatoare cu ultrasunete: standard in care medicamentul este in contact direct cu elementul piezoelectric. Acest contact determina o crestere a temperaturii datorata incalzirii piezoelectrice si genereaza o serie de probleme legate de curatarea traductorului piezoelectric.

Nebulizatoare cu ultrasunete cu “interfata cu apa” ce foloseste un volum de apa plasat intre piezoelectric si tancul pentru medicamente. In acest context, apa nu este numai un mediu de racire ci unul de propagare al vibratiilor mecanice.

Nebulizatoarele traditionale cu ultrasunete cu doua rezervoare utilizeaza efectul de cavitate al undelor ultrasonice pentru nebulizare. Solutia este nebulizata ca urmare a efectului de cavitate. Volumul de nebulizare poate fi ajustat modificand energia electrica aplicata traductorului. Nebulizatorul Omron U17 utilizeaza aceasta metoda de nebulizare, atat volumul de nebulizare cat si volumul de aer putand fi modificate. Pentru a mentine traductorul rece, NE-U17 utilizeaza varianta constructiva cu doua rezervoare. Un ventilator este utilizat pentru a livra aerosolii generati de nebulizatorul cu ultrasunete catre pacient sau aerosolii sunt evacuate din camera de nebulizare prin inspirarea pacientului.

Nebulizatoare cu sita metalica vibratoare

Recentele progrese tehnologice au condus la dezvoltarea unor dispozitive de nebulizare care acopera multe din dezavantajele nebulizatoarelor conventionale cu compresor si ultrasunete [7]. In prezent exista doua tehnologii: cu sita vibratoare activa si cu sita vibratoare pasiva.

Tehnologia Omron, reprezentata prin nebulizatorul U22, incorporeza un cristal piezoelectric care vibreaza la frecvente ridicate (180 kHz) atunci cand este excitat de un curent electric. Prin efectul de capilaritate medicamentul este adus intre suprafata hornului si sita metalica. Vibratiile axiale ale hornului forteaza medicamentul lichid sa treaca prin orificiile fine ale sitei metalice (Fig.7, 8)[1], [7], [9]. Medicamentul părăsește sita sub formă de particule fine de aerosoli. Sita este formata dintr-un aliaj metalic si contine aproximativ 7000 de orificii cu diametrul de aproximativ 3 μm . Aceste orificii amplifică vibrația generată în tot conținutul medicamentului, generând producerea de aerosoli. Acest efect de amplificare reduce puterea consumată de capul vibrator. Acest tip de nebulizator ultrasonic a fost conceput în așa fel încât medicamentul este expus undelor ultrasonice pentru o scurta perioada de timp si nu este afectat de creșterea temperaturii. Această nebulizare de tip nou poate efectua livrarea medicamentului sub formă de suspensie și să mențină stabilitatea acestuia. Au fost publicate o serie de studii de impact despre caracteristicile si performanta acestui tip de nebulizator [8], [10], [11], [12].

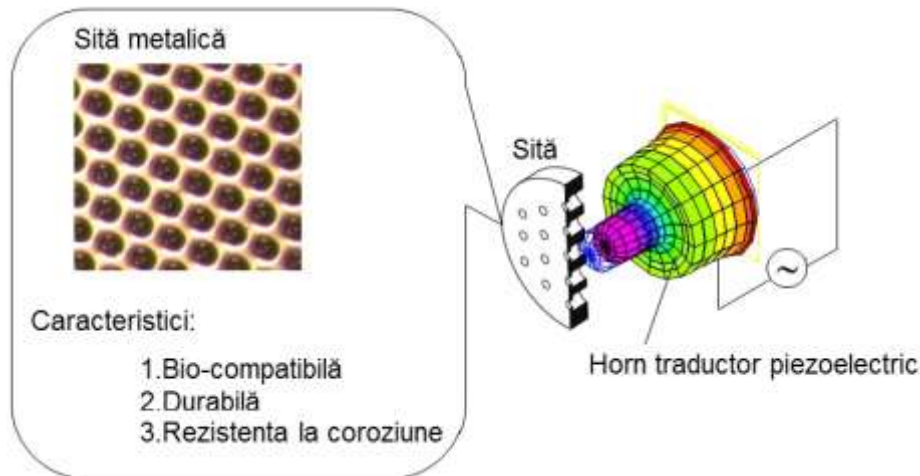
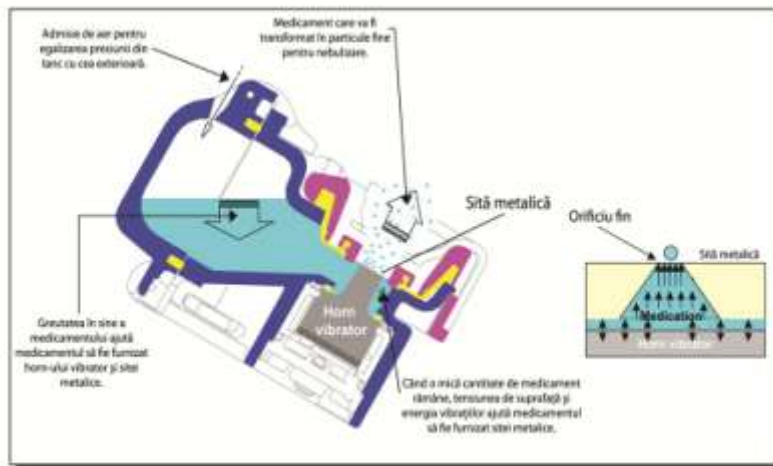


Figura 7. Aspecte de design ale nebulizatorului Omron U22, optimizat pentru nebulizarea volumelor mici [1].



a. Mecanismul de generare a particulelor de aerosoli

b. U22 – vedere de ansamblu

Figura 8. Nebulizatorul Omron U22 [1]

Aerosolii sunt generați sub forma de ceață fină și nu necesită prezența sistemului de deflecție. Deși dimensiunile particulelor de aerosoli generate de aceste dispozitive pot varia, dimensiunea acestora este în general mică (cea mai mare parte a particulelor generate au dimensiuni sub $3.3 \mu\text{m}$) și deci furnizarea de medicament în zona țintă este mult mai bună.

Au un reziduu medicamentos foarte scăzut (mai puțin de 0.1ml) și o excelentă rată de nebulizare – cel puțin de două ori mai mare decât a celor cu compresor. Acest lucru determină o durată de tratament redusă semnificativ, precum și o doză de medicament redusă substanțial. Aceste dispozitive nebulizează atât soluții cât și suspensii. Frecvența scăzută a vibrației acestor dispozitive de consum energetic scăzut permit funcționarea silențioasă. În plus, nebulizatorul

este compact, ușor și poate folosi baterii. Aceste caracteristici îl fac portabil și mult mai convenabil pentru uzul pacientului.

RAM Medica 12/2010

Dr. ing. Andrei Negoias, MED.CO (Medical Company)

Dr. ing. Mihai Chetan, MED.CO (Medical Company)

Bibliografie:

- [1] Omron, <http://www.omron-healthcare.com/en/index.html>
- [2] Hickey, Anthony J., **Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology** (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), 2nd edition, Informa Healthcare, September 2003
- [3] Hans Bisgaard, Chris O'Callaghan, Gerald C. Smaldone, **Drug Delivery to the Lung (Lung Biology in Health and Disease)**, Informa Healthcare; 1st edition, January 2002
- [4] Task Group on Lung Dynamics (1996). *Health Physics*. 12: 173.
- [5] Kleinstreuer C., Zhang Z., Donohue J.F., *Targeted Drug-Aerosol Delivery in the Human Respiratory System*, Annual Review of Biomedical Engineering, Vol. 10: 195-220, 2008
- [6] Dennis, J., Pieron C., Turner, A.G., Oikawa S, Asai K., *Omron VVT Nebulizer Performance*
- [7] Rajiv Dhand, Nebulizers That Use a Vibrating Mesh or Plate with Multiple Apertures to Generate Aerosol, *Respiratory Care*, December 2002, Vol. 47. No.12
- [8] Shibu Skaria, Gerald C. Smaldone, Omron NE U22: Comparison Between Vibrating Mesh and Jet Nebulizer, *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. June 2010, 23(3): 173-180
- [9] Rajiv Dhand, New Nebuliser Technology – Aerosol Generation by Using a Vibrating Mesh or Plate with Multiple Apertures,
- [10] Yoshiyama, Y., “Effect of a new ultrasonic nebulizer on stability of fluticasone suspension”, *J Aerosol Med.*, 10, 268
- [11] Yoshiyama, Y., “Nebulizer therapy from the perspective of clinical pharmacy”, *Oto-Rhyno-Laryngology*, Tokyo, 42 (supplement 2), 189 – 194
- [12] Ishizuka, Y., “Current status and future of nebulizer therapy”, *Oto-Rhyno-Laryngology*, Tokyo, 41 (supplement 1), 50 – 58

