

Małgorzata Krajnik<sup>1</sup>, Zygmunt Podolec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Zakład Aerologii i Bioinżynierii Aerozoli, Centrum Badawczo-Rozwojowe abcMED w Krakowie

# Porównanie sposobów inhalacji morfiny podawanej w duszności i kaszlu

Comparison of different methods of morphine inhalation in dyspnoea and cough

## Streszczenie

**Wstęp.** Wstępne badania dotyczące lokalizacji receptorów opioidowych w układzie oddechowym człowieka sugerują, że mechanizm działania morfiny podanej choremu za pomocą inhalacji może zależeć od miejsca zdeponowania leku w drogach oddechowych.

**Metody.** Celem badania było opracowanie dwóch metod pneumodozymetrycznych inhalowania morfiny, aby zdeponować lek w centralnej lub obwodowej części dróg oddechowych. Aerosol o danej wielkości cząsteczek podawano do określonej objętości wdychanego powietrza.

**Wyniki i wnioski.** Wydaje się, że metoda pneumodozymetryczna BCTS-S (*Bronchial Control Treatment System — Sidestream*) z wykorzystaniem większych cząstek aerozolu podanych do objętości powietrza w drugiej połowie wdechu może być optymalnym sposobem dostarczania morfiny w pobliże jej receptorów w tchawicy i oskrzelach. Natomiast metoda BCTS-MC (*Bronchial Control Treatment System — Micro Cirrus*) dzięki małym cząstkom aerozolu podawanego do początkowej objętości wdychanego powietrza w większym stopniu umożliwia deponowanie leku w bardziej obwodowych częściach układu oddechowego.

W drugiej części badania oceniano rozkład wielkości cząsteczek soli fizjologicznej za pomocą dwóch zaprojektowanych metod pneumodozymetrycznych (BCTS-S, BCTS-MC) oraz odpowiadających im dwóch metod pneumatycznych (IP-S, IP-MC). Uzyskane wyniki wskazują, iż niezależnie od zastosowanego zestawu wszystkie cząsteczki aerozolu miały średnicę mniejszą od 5,5  $\mu\text{m}$ , co oznacza, że wszystkie cząsteczki mogą zostać zdeponowane w drogach oddechowych. W BCTS-MC oraz IP-MC wszystkie cząsteczki aerozolu mają średnicę mniejszą od 3,5  $\mu\text{m}$ , co wskazuje na duże prawdopodobieństwo depozycji w obwodowej części układu oddechowego.

**Słowa kluczowe:** morfina, inhalacja pneumodozymetryczna, cząsteczka aerozolu

## Abstract

**Background.** Preliminary results of opioid receptor visualization in human lung suggest that morphine might have different mechanisms of action depending on whether it reaches the bronchial epithelium or alveoli.

**Methods.** The aim of the present study was to create and compare two pneumodosimetric methods of morphine inhalation to receive high drug deposition either in central or peripheral respiratory tract. To do so, we produced particles of different diameters and applied aerosol to certain volume of inspired air.

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Krajnik  
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej CM UMK  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz  
e-mail: kizoppal@cm.umk.pl, zpodolec@medinet.com.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2006, 5, 4, 145–153  
Copyright © Via Medica, ISSN 1644–115X

**Results and conclusions.** Bronchial control treatment system — Sidestream (BCTS-S) which produced larger particles and administered drugs only to the second (50–75%) part of inspiration seems to be an optimal method for delivering morphine near opioid receptors in the bronchial epithelium. In bronchial control treatment system — Micro Cirrus (BCTS-MC) characterized by small particles and aerosol given at the beginning of inspiration we can expect high deposition of drug in the alveoli. In the second part of the study, the aerosol particle distribution was assessed for BCTS-S and BCTS-MC and related 2 pneumatic methods (IP-S and IP-MC, respectively). In all cases, 100% particles were smaller than  $5.5 \mu\text{m}$  which suggest they can reach the respiratory tract. In BCTS-MC and IP-MC 100% aerosol particles had diameter lower than  $3.5 \mu\text{m}$ , which vote for possibility of preferential deposition in peripheral respiratory tract.

**Key words:** morphine, pneumodosimeter, inhalation, aerosol particle

## Wstęp

W medycynie paliatywnej morfinę stosuje się między innymi w celu łagodzenia duszności i kaszlu. Jej działanie próbuje się tłumaczyć pobudzeniem receptorów opioidowych w centralnych ośrodkach oddechowych, kaszlu, generowania rytmu oddechowego, a także znajdujących się w tylnym prawym zakręcie obręczy, czyli regionie kory mózgowej, prawdopodobnie odpowiedzialnym za odczuwanie [1, 2]. W metaanalizie randomizowanych badań klinicznych wykazano skuteczność systemowo podawanych opioidów w objawowym leczeniu duszności u osób z zaawansowanymi chorobami [3]. Od prawie 20 lat podejmuje się także próby stosowania morfiny w formie inhalacji, a wiele opublikowanych opisów przypadków wskazuje na skuteczność tego sposobu leczenia [4]. Niemniej w 2 ostatnio przeprowadzonych metaanalizach nie wykazano, że wziewna morfina jest skuteczniejsza niż podawana tą samą drogą sól fizjologiczna [3, 5]. Wątpliwości dotyczące wniosków z metaanaliz budzi niewielka liczba badań klinicznych oraz różnorodność stosowanej metodologii. W wielu publikacjach nie opisano sposobu inhalowania morfiny oraz wykorzystanego sprzętu. Nie wiadomo też, jakie wytyczne decydowały o wyborze dawki morfiny. Prawdopodobnie uważano, że działanie leku jest zależne od jego dotarcia do ośrodkowego układu nerwowego drogą krążenia systemowego. W takim razie ważna jest znajomość biodostępności morfiny wziewnej, która w różnych badaniach wynosiła od kilku do kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu procent. W próbach klinicznych ujętych w metaanalizie dawki morfiny nie były miareczkowane — przyjmowano je arbitralnie — najczęściej były większe niż przy podawaniu systemowym. Nie uwzględniono też, jaka część leku ze zbiornika inhalatora dotrze do dróg oddechowych, a jaka pozostaje (niewykorzystana) na ściankach sprzętu, w jamie ustnej czy też we wydychanym powietrzu. Jedynie system dooskrzelowej aplikacji leków (AERx)

poddano szczegółowej analizie [6]. W przypadku AERx chodziło o stworzenie takiego sposobu inhalacji morfiny, aby podobnie jak w przypadku stosowania dożylnego, szybko i skutecznie przerywała bóle epizodyczne. W tej metodzie bardzo niewielkie cząsteczki aerozolu podaje się tak, aby uzyskać jak najwyższą biodostępność leku. Wydaje się jednak, że przy łagodzeniu objawów z dróg oddechowych sposób aplikacji morfiny powinien być inny. Dotychczas nie udzielono odpowiedzi na pytanie, czy opioidy działają lokalnie w drogach oddechowych. Zarówno wyniki badań lokalizacyjnych, jak i czynnościowych pośrednio wskazują, że jest to możliwe. *In vitro* opioidy hamują uwalnianie neurotransmiterów prozapalnych z zakończeń nerwowych, a przez to odwracają skurcz izolowanych oskrzeli i zmniejszają produkcję śluzu [7–14]. Dotychczasowe nieliczne badania dotyczące lokalizacji wskazują na istnienie miejsc wiązania opioidów w układzie oddechowym szczura [15, 16], w homogenacie płuca człowieka [17] oraz na immunoreaktywność receptorów opioidowych w komórkach epitelialnych pęcherzyków płucnych myszy w okresie życia płodowego [18]. W badaniach immunohistochemicznych dróg oddechowych człowieka jeden z autorów niniejszej pracy i współpracownicy dowiedli obecności receptorów opioidowych między innymi w różnych strukturach nabłonka oskrzelowego oraz w bezielinowych nerwach czuciowych zawierających neuropeptydy [19]. Co ciekawe, zakończenia tych włókien tworzą sploty leżące na powierzchni nieuszkodzonego epitelium oskrzeli (Krajnik i wsp., wysłane do publikacji). W niniejszym badaniu receptory opioidowe w pęcherzykach płucnych znajdowały się przede wszystkim na makrofagach. Sugeruje to, że morfina może działać w inny sposób, gdy zostanie podana w okolice nabłonka oskrzelowego, a w inny, jeśli dotrze do pęcherzyków płucnych.

Celem niniejszego badania było opracowanie dwóch metod pneumodometrycznych inhalowania morfiny, aby zdeponować lek w centralnej lub obwodowej części dróg oddechowych.

## Materiały i metody

W celu zdeponowania aerozolu morfiny w centralnej lub obwodowej części układu oddechowego opracowano zestawy do inhalacji metodą pneumatyczną i pneumodozymetryczną (BCTS, *bronchial control treatment system*).

### Metody pneumatyczne

Metoda pneumatyczna jest najczęstszym sposobem podawania aerozoli w leczeniu chorób układu oddechowego z zastosowaniem wodnych roztworów i zawiesin leków do inhalacji. Aerozol wytwarzany jest stale, niezależnie od oddychania pacjenta. Jego jakość (wydatek oraz rozkład cząsteczek) zależy natomiast od typu nebulizatora, ciśnienia i przepływu sprężonego powietrza, a także od właściwości leku i warunków otoczenia.

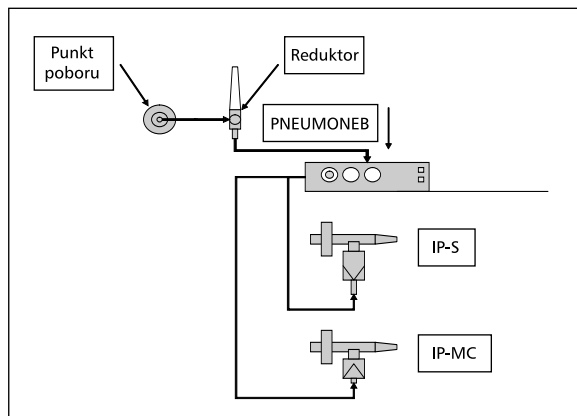
W celu wykonania inhalacji metodą pneumatyczną opracowano dwa zestawy (ryc. 1) różniące się typem nebulizatora (ryc. 3). W skład zestawów wchodziły: źródło sprężonego powietrza z punktem poboru (AGA), reduktor z przepływomierzem (Farum PL) wyposażony w standardowe złącze (AGA) oraz przewód sprężonego powietrza o długości 1,8 m (Intersurgical GB) połączony z pneumodozymetrem PNEUMONEB® (abcMED PL). Zestaw nazwany przez autorów IP-S (inhalacja pneumatyczna Sidestream) składał się z nebulizatora Sidestream (MedicAid GB), łącznika T, ustnika prostego oraz filtra (abcMED PL), natomiast zestaw określany mianem IP-MC (inhalacja pneumatyczna Micro Cirrus) — z nebulizatora Micro Cirrus (Intersurgical GB), łącznika T, ustnika prostego oraz filtra (abcMED PL).

### Metody pneumodozymetryczne BCTS

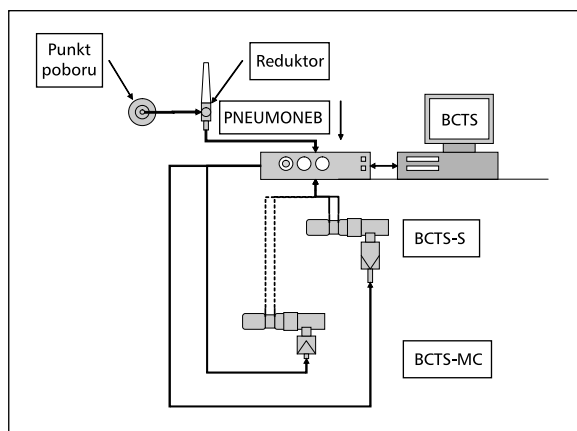
Metoda BCTS jest obecnie najbardziej zaawansowaną technologią podawania aerozoli leczniczych. W wyniku programowania inhalacji, pomiaru wydatku i indywidualnego dopasowania zestawu i warunków inhalacji umożliwia ona sterowane oddychaniem wytwarzanie i podawanie aerozolu niezależnie od budowy (wieku pacjenta) i stopnia przebudowy, obturacji i deformacji (rozstrzeni oskrzeli) dróg oddechowych. Pozwala też ocenić skuteczność inhalacji dzięki rejestracji jej przebiegu oraz możliwości prezentacji wpływu sposobu oddychania pacjenta na miejsce depozycji aerozolu.

W celu wykonania inhalacji metodą pneumodozymetryczną BCTS opracowano dwa zestawy (ryc. 2) różniące się typem nebulizatora (ryc. 3) oraz czasem podania aerozolu. W skład obu zestawów wchodziły: źródło sprężonego powietrza z punktem poboru (AGA),

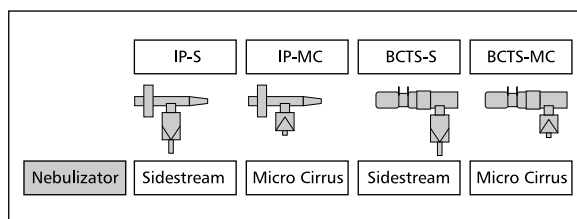
reduktor z przepływomierzem (Farum PL) wyposażony w standardowe złącze (AGA) oraz przewód sprężonego powietrza o długości 1,8 m połączony z pneumo-



**Rycina 1.** Zestawy do inhalacji metodą pneumatyczną (IP)  
**Figure 1.** Systems for pneumatic inhalation (IP)



**Rycina 2.** Zestawy do inhalacji metodą pneumodozymetryczną (BCTS)  
**Figure 2.** Systems for pneumodosimetric inhalation (BCTS)



**Rycina 3.** Nebulizatory stosowane w 4 metodach inhalacji  
**Figure 3.** Nebulizers used in 4 methods of inhalation

dozometrem PNEUMONEB® (abcMED PL). Zestaw nazwany przez autorów BCTS-S (BCTS Sidestream) składał się z nebulizatora Sidestream (MedicAid GB), łącznika BCTS® oraz pneumatografu dPP® (abcMED PL), natomiast zestaw określany mianem BCTS-MC (BCTS Micro Cirrus) — z nebulizatora Micro Cirrus, łącznika prostego M22M22 (Intersurgical GB) oraz łącznika BCTS® i pneumatografu dPP® (abcMED PL).

## Schemat badania

Badanie składało się z dwóch etapów. W pierwszym z nich przeprowadzono symulację podawania wziewnie 5 mg morfiny za pomocą zaprojektowanych przez autorów 4 różnych metod inhalacji, natomiast w drugim — porównano rozkład cząsteczek aerozolu wytworzonego z roztworu soli fizjologicznej w 4 zestawach inhalacyjnych.

## Wyniki i dyskusja

### Pierwsza część badania: symulacja podawania wziewnie 5 mg morfiny za pomocą czterech różnych metod inhalacji

Celem tej części badania była ocena, na ile rodzaj zestawu inhalacyjnego może wpływać na oczekiwaną depozycję morfiny wziewnej. Depozycja aerozolu oznacza część masy wyinhalowanego aerozolu lub jego składnika, na przykład morfiny, która została zdeponowana w drogach oddechowych. Miejsce depozycji zależy od budowy układu oddechowego i jego drożności, od przepływu powietrza w czasie wdechu oraz przerw w oddychaniu, a także od jakości wytwarzanego aerozolu. Ten ostatni zależy od typu nebulizatora, warunków inhalacji

(np. ciśnienia i przepływu sprężonego powietrza), wyposażenia zestawu (np. łączniki, ustniki), warunków otoczenia (np. wilgotności i temperatury powietrza) oraz składu leku (np. zastosowanie substancji ułatwiających wytwarzanie aerozolu).

W niniejszym badaniu w celu uzyskania depozycji w określonej części dróg oddechowych zastosowano dwa parametry:

- wytworzenie aerozolu o określonej wielkości cząsteczek (cząsteczki o średnicy 2–5  $\mu\text{m}$  deponują się w centralnej części dróg oddechowych, czyli w tchawicy i oskrzelach, natomiast o średnicy 0,5–2  $\mu\text{m}$  — w obwodowej części dróg oddechowych);
- podanie aerozolu do określonej objętości wdychanego powietrza.

### Metody pneumatyczne

W dwóch zaprojektowanych przez autorów metodach pneumatycznych (IP-S oraz IP-MC) można było ukierunkować depozycję aerozolu tylko poprzez wpływ na wielkość wytwarzanych cząsteczek aerozolu (tab. 1). W zaplanowanych warunkach inhalacji (przepływ powietrza F oraz ciśnienie powietrza p) nebulizator Sidestream powinien umożliwić uzyskanie cząsteczek o średnicy 2–5  $\mu\text{m}$ , natomiast nebulizator Micro Cirrus — o średnicy 0,5–2  $\mu\text{m}$ . Aerozol charakteryzuje się, oznaczając medianę masową (MMD, *mass median diameter*), czyli średnicę cząstki aerozolu, która dzieli masę wytworzonego aerozolu na dwie połowy: w jednej zawarte są cząsteczki o średnicy mniejszej, natomiast w drugiej znajdują się cząstki większe. Według informacji uzyskanych od producentów MMD w Sidestream wynosi 4,6  $\mu\text{m}$ , a w Micro Cirrus — 1,2  $\mu\text{m}$  [20, 21]. Stosując metody pneumatyczne, nie można wpływać na podanie aerozolu do określonej objętości powietrza wdychanego. Zarówno w IP-S, jak i IP-MC

Tabela 1. Charakterystyka 2 pneumatycznych i 2 pneumodozometrycznych metod inhalowania morfiny

Table 1. Characteristics of 2 pneumatic and 2 pneumodosimetric methods of morphine inhalation

| Nazwa metody | Wyposażenie    | Nebulizator  | Mediana masowa [NaCl] | Czas wytwarzania i podania aerozolu morfiny |       |       |        |        | Zakładany stopień emisji morfiny do otoczenia | Warunki inhalacji  |           |         |
|--------------|----------------|--------------|-----------------------|---------------------------------------------|-------|-------|--------|--------|-----------------------------------------------|--------------------|-----------|---------|
|              |                |              |                       | Wdech [MAD]                                 |       |       |        | Wydech |                                               | Sprężone powietrze | F [l/min] | p [bar] |
|              |                |              |                       | 0–25                                        | 25–50 | 50–75 | 75–100 |        |                                               |                    |           |         |
| IP-S         | Nebulizator    | Sidestream   | 4,6                   | +                                           | +     | +     | +      | +      | Wysoki                                        | 8                  | 0,8       |         |
| IP-MC        |                | Micro Cirrus | 1,2                   | +                                           | +     | +     | +      | +      | Wysoki                                        | 8                  | 1,2       |         |
| BCTS-S       | Pneumodozometr | Sidestream   | 4,6                   |                                             |       | +     |        |        | Niski                                         | 8                  | 0,8       |         |
| BCTS-MC      | inebulizator   | Micro Cirrus | 1,2                   | +                                           |       |       |        |        | Bardzo niski                                  | 8                  | 1,2       |         |

BCTS (*bronchial control treatment system*) — sterowane oddychaniem podawanie aerozolu z wodnych roztworów i zawiesin leków do inhalacji; IP-S — inhalacja pneumatyczna z nebulizatorem typu Sidestream; IP-MC — inhalacja pneumatyczna z nebulizatorem typu Micro Cirrus; BCTS-S — inhalacja BCTS z nebulizatorem typu Sidestream; BCTS-MC — inhalacja BCTS z nebulizatorem typu Micro Cirrus; F — przepływ; p — ciśnienie. Uwaga: znakiem „+” oznaczono czas, w którym podawany jest aerozol z morfiną

aerazol jest wytwarzany w czasie wdechu i wydechu (tab. 1). Można więc przypuszczać, że emisja leku do otoczenia w czasie wydechu będzie wysoka, co zmusza do wyposażenia zestawu w filtr. Przy planowaniu podania morfiny wziewnie metodami pneumatycznymi do zbiornika trzeba włączyć określoną dawkę substancji. Chory będzie musiał inhalować roztwór morfiny aż do opróżnienia zbiornika nebulizatora, więc najprawdopodobniej otrzyma mniejszą dawkę leku ze względu na fakt, że część preparatu pozostanie na ściankach sprzętu (tab. 2). Nebulizator Micro Cirrus wytwarza mniejsze cząsteczki, można zatem przypuszczać, że inhalacja IP-MC będzie trwała dłużej niż IP-S (tab. 2). Z tego względu zaplanowaną dawkę morfiny rozpuszczono tylko w 1 ml rozpuszczalnika, aby nie wydłużać czasu inhalacji. Niestety, zwiększone stężenie roztworu powoduje większą utratę dawki leku na ściankach sprzętu.

We wcześniejszym badaniu metodą scyntygraficzną z zastosowaniem znakowanej izotopem albuminy podawanej w soli fizjologicznej przez nebulizator o stałym wydatku zmierzono, że depozycja w drogach oddechowych wynosiła tylko 12,4%, w jamie ustnej i gardle — 1,6%, na powierzchni urządzenia (łącznika, ustnika) — 66,3%, a 19,7% masy aerolu znajdowało się w wydychanym powietrzu [22]. W innym badaniu depozycja salbutamolu w postaci aerolu wynosiła 5–15% i była proporcjonalna do rozkurczowego działania leku u chorych na astmę oskrzelową [23]. W opracowanych przez autorów niniejszej pracy dwóch metodach pneumatycznych przyjęto, że zaplanowana depozycja w określonej części układu oddechowego zasadniczo zależy od wielkości cząsteczek, czyli od typu nebulizatora (tab. 3) [24, 25]. W przypadku IP-MC małe cząsteczki w znacznym stopniu mogły być zde-

**Tabela 2. Parametry symulowanej inhalacji 5 mg morfiny z zastosowaniem 2 metod pneumatycznych i 2 metod pneumodozymetrycznych**

**Table 2. Parameters of simulated 5mg morphine inhalation with the use of 2 pneumatic and 2 pneumodosimetric methods**

| Metoda inhalacji morfiny | Dawka morfiny [mg] | Objętość roztworu morfiny w 0,9-procentowym NaCl |                   | Przewidywany czas inhalacji [min] |
|--------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
|                          |                    | W zbiorniku inhalatora [ml]                      | Wyinhalowana [ml] |                                   |
| IP-S                     | 5                  | 2                                                | 2                 | 3–8                               |
| IP-MC                    | 5                  | 1                                                | 1                 | 20–35                             |
| BCTS-S                   | 5                  | 2                                                | 0,25              | 3–8                               |
| BCTS-MC                  | 5                  | 2                                                | 0,25              | 20–35                             |

BCTS (*bronchial control treatment system*) — sterowane oddychaniem podawanie aerolu z wodnych roztworów i zawiesin leków do inhalacji; IP-S — inhalacja pneumatyczna z nebulizatorem typu Sidestream; IP-MC — inhalacja pneumatyczna z nebulizatorem typu Micro Cirrus; BCTS-S — inhalacja BCTS z nebulizatorem typu Sidestream; BCTS-MC — inhalacja BCTS z nebulizatorem typu Micro Cirrus

**Tabela 3. Porównanie planowanego miejsca i stopnia depozycji aerolu morfiny w 2 pneumatycznych i 2 pneumodozymetrycznych metodach inhalacji**

**Table 3. Comparison of expected place and percentage of morphine aerosol deposition with the use of 2 pneumatic and 2 pneumodosimetric methods of inhalation**

| Metoda inhalacji morfiny | Zakładane miejsce depozycji aerolu morfiny |                           |                          | Zakładany stopień depozycji aerolu morfiny |                           |                          |
|--------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                          | Jama ustna                                 | Centralne drogi oddechowe | Obwodowe drogi oddechowe | Jama ustna                                 | Centralne drogi oddechowe | Obwodowe drogi oddechowe |
| IP-S                     |                                            |                           |                          | Do 20%                                     |                           |                          |
| IP-MC                    |                                            |                           |                          | Do 20%                                     |                           |                          |
| BCTS-S                   |                                            |                           |                          |                                            | Powyżej 60%               |                          |
| BCTS-MC                  |                                            |                           |                          |                                            |                           | Powyżej 60%              |

BCTS (*bronchial control treatment system*) — sterowane oddychaniem podawanie aerolu z wodnych roztworów i zawiesin leków do inhalacji; IP-S — inhalacja pneumatyczna z nebulizatorem typu Sidestream; IP-MC — inhalacja pneumatyczna z nebulizatorem typu Micro Cirrus; BCTS-S — inhalacja BCTS z nebulizatorem typu Sidestream; BCTS-MC — inhalacja BCTS z nebulizatorem typu Micro Cirrus. Odcieniami szarości zaznaczono spodziewany stopień depozycji w danym miejscu: kolor czarny wskazuje na dominujące miejsce depozycji, biały — na depozycję bliską zero

ponowane na powierzchni całych dróg oddechowych, łącznie z drogami obwodowymi, natomiast w IP-S można się spodziewać ograniczenia depozycji w oskrzelikach spowodowanego wielkością cząsteczek. Wyniki poprzednich badań sugerują jednak, że stopień depozycji w układzie oddechowym nie będzie większy od 20% (tab. 3) [22, 23].

### Metody pneumodozymetryczne

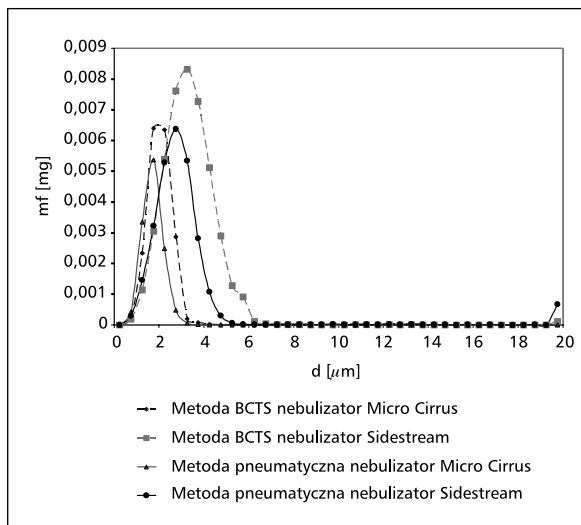
Metody dozymetryczne pozwalają na ustalenie terminu rozpoczęcia i okresu podawania leku w zależności od początku wdechu [26, 27]. Natomiast zaprojektowane przez autorów metody pneumodozymetryczne BCTS różnią się od powyższych możliwością zaprogramowania podawania leku (dawki, miejsca depozycji aerozolu na podstawie stałej analizy sposobu oddychania pacjenta w zakresie pomiaru objętości wdychanego i wydychanego powietrza oraz pomiaru czasu trwania wdechu, wydechu i przerwy wdechowo-wydechowej i wydechowo-wdechowej) [28]. Możliwe jest natychmiastowe zakończenie inhalacji po przyjęciu określonej dawki leku. Ponadto można ograniczyć warunki inhalacji w zakresie minimalnego przepływu oraz minimalnej objętości wydechu niezbędnej do zapewnienia depozycji w określonej części układu oddechowego. Na przykład w celu zmniejszenia depozycji w jamie ustnej inhalację przerywa się, jeśli przepływ wdychanego powietrza okaże się mniejszy od wartości optymalnej.

Aby zdeponować lek w danej części dróg oddechowych, oprócz wytworzenia aerozolu o określonej wielkości cząsteczek, zaplanowano podawanie aerozolu do określonej objętości wdychanego powietrza. Wartość tego ostatniego parametru ustalono, wprowadzając pojęcie średniej dawki aerozolu (MAD, *mean aerosol dose*), czyli masy aerozolu (lub jego składnika, np. morfiny) podanej w zaprogramowanych przedziałach objętości wdychanego powietrza. Podczas stosowania BCTS-MC depozycja leku w drogach oddechowych będzie zależeć nie tylko od wielkości cząsteczek (MMD = 1,2  $\mu\text{m}$ ), ale także od podania aerozolu do początkowej objętości wdychanego powietrza (0–25%) (tab. 1). W przypadku zastosowania metody BCTS-MC największa powinna być dawka MAD 0–25 oznaczająca rzeczywistą masę aerozolu podanego do początkowej średniej objętości wdychanego powietrza. Przedział 0–25 oblicza się na podstawie analizy objętości wszystkich wdechów z podaniem aerozolu. Średnia dawka aerozolu wynosząca 0–25 pośrednio wskazuje, jaka dawka leku była inhalowana do obwodowej części dróg oddechowych. Zatem stopień emisji morfiny do otoczenia w BCTS-MC powinien być bardzo niski. W BCTS-S depozycja leku w drogach oddechowych zależy

nie tylko od wielkości cząsteczek (MMD = 4,6  $\mu\text{m}$ ), ale także od faktu podania aerozolu do objętości powietrza w drugiej połowie wdechu (50–75%) (tab. 1). W BCTS-S największa powinna być dawka MAD 50–75, która pośrednio wskazuje, ile leku podano do centralnej części dróg oddechowych, z zachowaniem rezerwy objętości dopychającej wdychanego powietrza. W ten sposób zwiększa się prawdopodobieństwo depozycji w drogach oddechowych oraz ogranicza się utratę leku w czasie wydechu. Podanie leku w MAD 75–100 wiązałoby się z ryzykiem znacznej zwrotnej utraty leku w czasie wydechu. W obu metodach BCTS inhalacja zostaje przerwana po podaniu zaprogramowanej dawki leku, zatem objętość roztworu wlanego do zbiornika nebulizatora nie ma zasadniczego znaczenia. Ze względu na wielkość cząsteczek należy spodziewać się dłuższego czasu inhalacji podczas BCTS-MC, sięgającego nawet powyżej 20 minut (tab. 2). W poprzednich badaniach oceniano, że za pomocą metod dozymetrycznych udaje się osiągnąć depozycję leków w drogach oddechowych wynoszącą 60% [26, 27]. Według wstępnych ocen metodami pneumodozymetrycznymi można uzyskać wysoką depozycję w dokładnie określonej części dróg oddechowych. W BCTS-S ze względu na wielkość cząsteczek należy spodziewać się ograniczenia depozycji w obwodowej części dróg oddechowych, nie można jednak wykluczyć, że część leku zatrzyma się na śluzówkach jamy ustnej. Niemniej dzięki wytworzeniu dużych cząsteczek aerozolu i podaniu ich do 50–75% objętości wdychanego powietrza można przypuszczać, że w BCTS-S depozycja morfiny w tchawicy i oskrzelach będzie sięgać 60% (tab. 3). W BCTS-MC ze względu na budowę układu oddechowego i sposób oddychania nie można uniknąć depozycji w jamie ustnej oraz tchawicy i oskrzelach w czasie transportu aerozolu z wdychanym powietrzem. Jednak dzięki wytworzeniu małych cząstek aerozolu i podaniu ich do początkowej objętości wdychanego powietrza (0–25%) można spodziewać się, że największa (> 60%) depozycja będzie dotyczyć obwodowych dróg oddechowych (tab. 3).

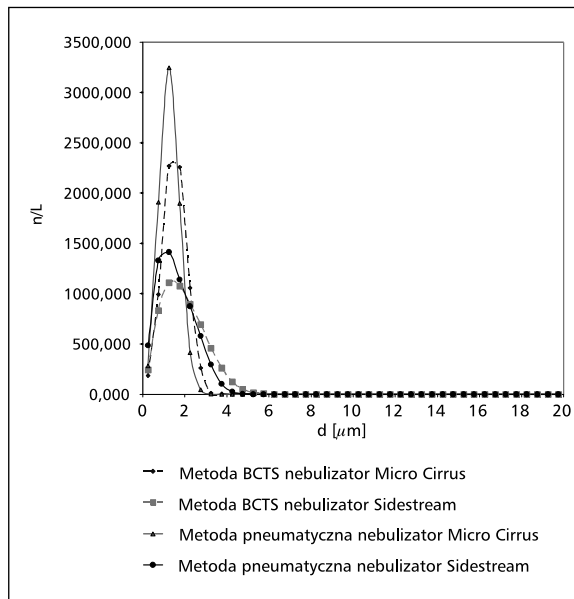
### Druga część badania: porównanie rozkładu cząsteczek aerozolu wytworzonego z roztworu soli fizjologicznej w czterech zestawach inhalacyjnych

Wykorzystując zaprojektowane przez autorów 4 zestawy inhalacyjne, badano rozkład cząsteczek aerozolu wytworzonego z roztworu soli fizjologicznej. Doświadczenie przeprowadzono w ustalonych warunkach otoczenia: wilgotność — 30%, temperatura — 24,5°C (ryc. 4–6). Uzyskane wyniki wskazują,



**Rycina 4.** Rozkład masy cząstek aerozolu (0,9% NaCl). Warunki otoczenia: wilgotność 30%, temperatura 24,5°C. Na wykresie przedstawiono zależność rozkładu masy cząstek (mf) od średnicy cząstek aerozolu (d). Liniją przerywaną zaznaczono wartości uzyskane metodami pneumodozymetrycznymi (BCTS), liniją ciągłą — metodami pneumatycznymi

**Figure 4.** Particle mass distribution of 0.9% NaCl aerosol. Air humidity: 30%, temperature: 24.5°C. Figure presents correlation between particle mass distribution (mf) and particle diameters of aerosols. Values for BCTS methods are shown by dashed and IP methods — by continuous lines



**Rycina 5.** Rozkład liczby cząstek aerozolu (0,9% NaCl). Warunki otoczenia: wilgotność 30%, temperatura 24,5°C. Na wykresie przedstawiono zależność rozkładu liczby cząstek (n/L) od średnicy cząstek aerozolu (d). Liniją przerywaną zaznaczono wartości uzyskane metodami pneumodozymetrycznymi (BCTS), liniją ciągłą — metodami pneumatycznymi

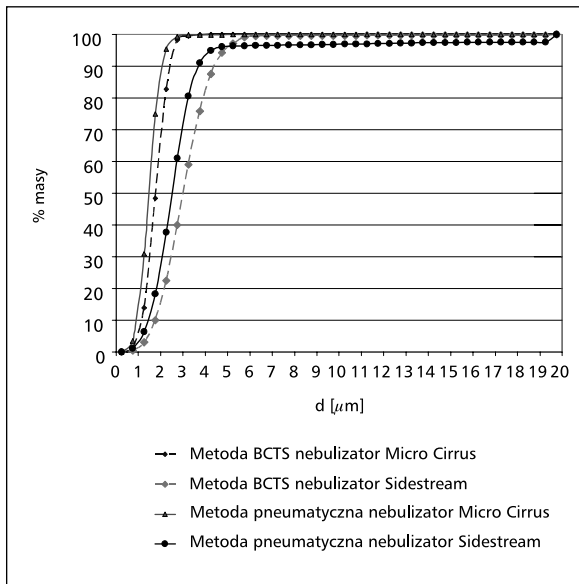
**Figure 5.** Particle number distribution of 0.9% NaCl aerosol. Air humidity: 30%, temperature: 24.5°C. Figure presents correlation between particle number distribution (n/L) and particle diameters of aerosols. Values for BCTS methods are shown by dashed and IP methods — by continuous lines

iz niezależnie od zastosowanego zestawu wszystkie cząsteczki aerozolu mają średnicę mniejszą od 5,5 μm, co oznacza, że wszystkie mogą zostać zdeponowane w drogach oddechowych (ryc. 6). W zestawach z nebulizatorem Micro Cirrus wszystkie cząsteczki aerozolu mają średnicę mniejszą od 3,5 μm, co wskazuje na duże prawdopodobieństwo depozycji w obwodowej części dróg oddechowych (ryc. 6). W aerozolu wytworzonym przez BCTS-MC MMD wynosiło 1,8 μm, natomiast przez BCTS-S — 3,0 μm (tab. 4). W niniejszym doświadczeniu MMD w nebulizatorze Sidestream okazało się niższe niż deklarowane przez producenta (MMD wg producenta = 4,6 μm). Wydaje się, że te różnice mogą wynikać z samej konstrukcji zestawu BCTS-S oraz ze zbyt niskiej wilgotności powietrza. W zestawach IP-S, IP-MC oraz BCTS-MC w czasie wytwarzania aerozolu wyłączona jest funkcja dodatkowego przepływu powietrza z otoczenia przez komorę nebulizatora, co powoduje ograniczenie wpływu warunków otoczenia na jakość wytwarzanego aerozolu. Natomiast w zestawie BCTS-S dzięki zastosowaniu łącznika BCTS

w czasie wytwarzania aerozolu włączona jest funkcja dodatkowego przepływu powietrza (14 l/min) z otoczenia przez komorę nebulizatora. Dla zastosowanego we wszystkich zestawach przepływu sprężonego powietrza równego 8 l/min całkowity przepływ powietrza przez komorę nebulizatora w BCTS-S wynosi więc 22 l/min. Zwiększenie przepływu powietrza przez komorę nebulizatora Sidestream powoduje przesunięcie rozkładu masy cząstek aerozolu w kierunku wzrostu liczby cząstek o dużej średnicy [29]. Efekt ten może być jednak ograniczony w przypadku substancji hydrofilnych, jeśli wilgotność powietrza w pomieszczeniu jest niska. Wskazane byłoby wykonanie doświadczenia w różnych warunkach otoczenia i porównanie, czy MMD w przypadku BCTS-S zwiększy się przy wzroście wilgotności powietrza.

## Podsumowanie

Wydaje się, że opracowane przez autorów niniejszej pracy metody pneumodozymetryczne mogą



**Rycina 6.** Procentowy rozkład masy cząstek aerozolu (0,9% NaCl). Warunki otoczenia: wilgotność 30%, temperatura 24,5°C. Na wykresie przedstawiono zależność rozkładu wyrażonej w procentach masy cząstek od średnicy cząstek aerozolu (d). Linia przerywaną zaznaczono wartości uzyskane metodami pneumodozymetrycznymi (BCTS), linią ciągłą — metodami pneumatycznymi

**Figure 6.** Percentage distribution of particle mass of 0.9% NaCl aerosol. Air humidity: 30%, temperature: 24.5°C. Figure presents correlation between percentage distribution of particle mass and particle diameters of aerosols. Values for BCTS methods are shown by dashed and IP methods — by continuous lines

**Tabela 4. Mediana masowa aerozolu wytworzonego w 4 różnych zestawach inhalacyjnych z soli fizjologicznej w wilgotności 30% i temperaturze 24,5°C**

**Table 4.** Median mass diameter of aerosols produced by 4 different methods of inhalation from 0.9% NaCl for humidity 30% and temperature 24.5°C

| Metoda inhalacji | Mediana masowa |
|------------------|----------------|
| BCTS-MC          | 1,8            |
| BCTS-S           | 3,0            |
| IP-MC            | 1,4            |
| IP-S             | 2,5            |

BCTS (*bronchial control treatment system*) — sterowane oddychaniem podawanie aerozolu z wodnych roztworów i zawiesin leków do inhalacji; IP-S — inhalacja pneumatyczna z nebulizatorem typu Sidestream; IP-MC — inhalacja pneumatyczna z nebulizatorem typu Micro Cirrus; BCTS-S — inhalacja BCTS z nebulizatorem typu Sidestream; BCTS-MC — inhalacja BCTS z nebulizatorem typu Micro Cirrus

być przydatne we wziewnym podawaniu morfiny w duszności i kaszlu, ponieważ:

- zapewniają wysoką skuteczność inhalacji w wyniku uzyskania maksymalnej depozycji aerozolu

w określonej części układu oddechowego (BCTS-S — tchawica i oskrzela; BCTS-MC — obwodowe drogi oddechowe);

- ograniczają emisję leku do otoczenia poprzez wytwarzanie i podawanie aerozolu w fazie wdechu oraz zapobiegają emisji aerozolu w fazie wydechu dzięki odpowiedniej objętości powietrza dopychającego, niezawierającego leku (w BCTS-S — końcowe 25% objętości, w BCTS-MC — końcowe 75% objętości powietrza wdychanego);
- umożliwiają indywidualizację inhalacji na podstawie rejestracji sposobu oddychania przez chorego;
- ograniczają ogólne działanie leku w wyniku zmniejszenia depozycji aerozolu na powierzchni skóry twarzy, gałek ocznych, błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego.

### Piśmiennictwo

1. Krajnik M., Zyllicz Z., Adamczyk A. Jak działają opioidy w duszności? *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2: 183–190.
2. Peiffer C., Poline J.B., Thivard L., Aubier M., Samson Y. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 951–957.
3. Jennings A.L., Davis A.N., Higgins J.P., Gibbs J.S., Broadley K.E. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57: 939–944.
4. Bruera E., Sala R., Spruyt O., Palmer J.L., Zhang T., Willey J. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *J. Pain Symptom Manage* 2005; 29: 613–618.
5. Brown S.J., Eichner S.F., Jones J.R. Nebulized morphine for relief of dyspnea due to chronic lung disease. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 1088–1092.
6. Otulana B., Okinawa J., Linn L., Morishige R., Thippawong J. Safety and pharmacokinetics of inhaled morphine delivered using the AERx system in patients with moderate-to-severe asthma. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 42: 456–462.
7. Ray N.J., Jones A.J., Keen P. Morphine, but not sodium cromoglycate, modulates the release of substance P from capsaicin-sensitive neurones in the rat trachea *in vitro*. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 102: 797–800.
8. Auberson S., Lacroix J.S., Kordestani R.K., Lundberg J.M. Prejunctional control of pH 6-induced bronchoconstriction by NK1, NK2,  $\mu$ -opioid,  $\alpha$ 2-adrenoceptor and glucocorticoid receptors in guinea-pig isolated perfused lung. *J. Pharm. Pharmacol.* 1998; 50: 899–905.
9. Lindström E.G., Andersson R.G.G. Morphine modulates contractile responses and neurokinin A-LI release elicited by electrical field stimulation or capsaicin in a guinea pig bronchial-tube preparation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1175–1179.
10. Belvisi M.G., Stretton C.D., Verleden G.M., Ledingham S.J., Yacoub M.H., Barnes P.J. Inhibition of cholinergic neurotransmission in human airways by opioids. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72: 1096–1100.
11. Fischer A.B., Udem J. Naloxone blocks endomorphin-1 but not endomorphin-2 induced inhibition of tachykinergic contractions of guinea-pig isolated bronchus. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 127: 605–608.
12. Rogers D.F., Barnes P.J. Opioid inhibition of neurally mediated mucus secretion in human bronchi. *Lancet* 1989; 1 (8644): 930–932.



13. Lei Y.H., Rogers D.F. Effects and interactions of opioids on plasma exudation induced by cigarette smoke in guinea pig bronchi. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 1999; 276: L391–L397.
14. Karlsson J.A., Lanner A.S., Persson C.G.A. Airway opioid receptors mediate inhibition of cough and reflex bronchoconstriction in guinea pigs. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 1990; 252: 863–868.
15. Cabot P.J., Cramond T., Smith M.T. Quantitative autoradiography of peripheral opioid binding sites in rat lung. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 310: 47–53.
16. Bhargava H.N., Villar V.M., Cortijo J., Morcillo E.J. Binding of [D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>] enkephalin, [3H][D-Pen<sup>2</sup>, D-Pen<sup>5</sup>]enkephalin, and [3H]U-69,593 to airway and pulmonary tissues of normal and sensitized rats. *Peptides* 1997; 18: 1603–1608.
17. Cabot P.J., Dodd P.R., Cramond T., Smith M.T. Characterization of non-conventional opioid binding sites in rat and human lung. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 268: 247–255.
18. Sunday M.E., Haley K.J., Emanuel R.L. i wsp. Fetal alveolar epithelial cells contain [D-Ala<sup>2</sup>]-deltorphin I-like immunoreactivity.  $\delta$ - and  $\mu$ -opioid receptors mediate opposite effects in developing lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 25: 447–456.
19. Krajnik M., Mousa S.A., Stein C., Kowalewski J., Zylicz Z., Sir J. Opioid receptors and endogenous opioids in human lung tissue. Abstracts of 11<sup>th</sup> World Congress on Pain, IASP Press, Seattle 2005: 419 (streszczenie).
20. Hurley P.K., Smye S.W., Cunliffe H. Assessment of antibiotic aerosol generation using commercial jet nebulizers. *J. Aerosol. Med.* 1994; 7: 217–228.
21. Finch S. How and why Nebulizer droplet size is measured. *Inter. Tech. Buil.* 1991; 1.
22. Lewis R.A., Fleming J.S. Fractional deposition from a jet nebulizer: how it differs from a meter dose inhaler. *Br. J. Dis. Chest* 1985; 79: 361–367.
23. Newman S.P., Pitcairn G.R., Hirst P.H., Rankin L. Radio-nuclide imaging technologies and their use in evaluating asthma drug deposition in the lungs. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003; 55: 851–867.
24. Miller R.F., Godfrey-Faussett P., Semple S.J. Nebulised pentamidine as treatment for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Thorax* 1989; 44: 565–569.
25. Simonds A.K., Newman S.P., Johnson M.A., Talaei N., Lee C.A., Clarke S.W. Aerosolised pentamidine. *Lancet* 1989; 1 (8631): 221–222.
26. Hakkinen A.M., Uusi-Heikkilä H., Jarvinen M., Saali K., Karhumäki L. The effect of breathing frequency on deposition of drug aerosol using an inhalation-synchronized dosimeter in healthy adults. *Clin. Physiol.* 1999; 1: 269–274.
27. Nieminen M.M., Holli H., Lahdensuo A., Muittari A., Karvonen J. Aerosol deposition in automatic dosimeter nebulization. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; 71: 145–152.
28. Podolec Z. Pneumodosimeter — the application of BCTS method (Bronchial Control Treatment System) to breath-controlled application of medicine aerosols in water solutions to persons suffering from mucoviscidosis (<http://www.ecfsoc.org/Vienna/nursing.htm>).
29. Collis G.G., Cole C.H., Le Souef P.N. Dilution of nebulised aerosols by air entrainment in children. *Lancet* 1990; 11: 341–343.