



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

เรื่อง: การนำส่งยาทางปอด (Pulmonary drug delivery)

จำนวน: 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส: 1013-1-000-004-11-2566

วันที่รับรอง: 30 พฤศจิกายน 2566

วันที่หมดอายุ: 29 พฤศจิกายน 2567

เรียบเรียงโดย: รศ. ดร. ภาณุ.อรลักษ์ณา แพร์ตกุล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

บทคัดย่อ

การนำส่งยาทางปอดจัดเป็นเทคโนโลยีในการนำส่งยาเข้าสู่ทางหายใจหรือทางปอด ซึ่งปัจจุบันได้รับความสนใจมากขึ้นและมีการวิจัยพัฒนาอย่างต่อเนื่อง เพราะเป็นวิธีให้ยาที่ไม่ทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัวเหมือนการฉีด สามารถใช้ในการบำบัดโรคได้หลากหลาย โดยเฉพาะโรคที่เกิดกับทางหายใจ/ปอด เช่น โรคหืด ปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคติดเชื้อของทางหายใจ รวมถึงประยุกต์ในการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคต่างๆ นอกจากนี้การนำส่งยาทางปอดยังมีข้อดีอีกหลายประการ เช่น ให้ผลการรักษาได้ทั้งฤทธิ์เฉพาะที่และทั่วร่างกาย ยาออกฤทธิ์ได้รวดเร็ว เลี่ยง first-pass metabolism ในตับหรือในทางเดินอาหารได้ มีส่วนช่วยลดผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์จากยา ในภาพรวมการนำส่งยาทางปอดถือว่าเป็นทางเลือกให้ยาที่ได้รับความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีจากผู้ป่วย

การนำส่งยาทางปอดอาศัยอุปกรณ์เฉพาะเพื่อให้ยาเข้าสู่ทางหายใจ ตัวอย่างอุปกรณ์เช่น ยาสูดกำหนดขนาด (pressurized metered-dose inhaler; pMDI), ยาสูดชนิดผงแห้ง (dry powder inhaler), เครื่องพ่นละออง (nebulizer) ยาถูกนำส่งเข้าทางหายใจในรูปของอนุภาคละอองลอยหรือแอโรซอล (aerosol) ซึ่งละอองลอยอาจมีสถานะเป็นของเหลว (สารละลาย ยาแขวนตะกอน) หรืออยู่ในรูปผงแห้ง การประดิษฐ์และออกแบบอุปกรณ์แต่ละประเภทขึ้นกับรูปแบบยา (ของเหลว ของแข็ง) ตำแหน่งเป้าหมายในการนำส่งยา และข้อพิจารณาด้านสภาวะโรค/พยาธิสภาพของผู้ป่วย

บทความนี้กล่าวถึงการนำส่งยาทางปอดและระบบนำส่งยาทางปอด มีเนื้อหาครอบคลุมด้าน กายวิภาคของทางหายใจ ข้อดีและข้อจำกัดของการนำส่งยาทางปอด กลไกการเกาะติดของอนุภาคในทางหายใจ ประเภทของอุปกรณ์นำส่งยา ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ทางการค้า สารปรุงแต่งในตำรับ และบทบาทของเภสัชกรในการให้คำแนะนำวิธีใช้อุปกรณ์

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เมื่อศึกษาบทความนี้แล้ว ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายกายวิภาคของทางหายใจ
2. อธิบายข้อดีและข้อจำกัดของการนำส่งยาทางปอด
3. อธิบายกลไกการเกาะติดของอนุภาคในทางหายใจ
4. จำแนกประเภทของอุปกรณ์นำส่งยาทางปอด

คำสำคัญ: ระบบนำส่งยา, ปอด, ทางหายใจ, ละอองลอย, ยาสูด

บทนำ

การนำส่งยาทางปอดเป็นเทคโนโลยีในการนำส่งยาเข้าสู่ทางหายใจและปอด มุ่งหมายให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่หรือดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดผ่านเยื่อถุงลมปอด ปัจจุบันการนำส่งยาทางปอดได้รับการพัฒนาและมีความสำคัญมากขึ้นเนื่องจากเป็นวิธีที่ non-invasive ไม่ทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัวเหมือนการฉีดยา สามารถประยุกต์ใช้ในการบำบัดโรคได้หลากหลายโดยเฉพาะโรคของทางหายใจ เช่น โรคหืด ปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคติดเชื้อทางหายใจ วัณโรคปอด^{1,2} ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยเพื่อนำส่งโปรตีนหรือเปปไทด์ เช่น อินซูลิน การพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคต่างๆ³ รวมถึงการนำส่งยาโดยอาศัยตัวพาระดับไมโครหรือนาโน เช่น นาโนพาร์ทิเคิล ไมโครพาร์ทิเคิล ไมโครอิมัลชัน ไมเซลล์ เดนไดรเมอร์ หรือตัวพาประเภทลิพิด เช่น ลิโปโซม⁴

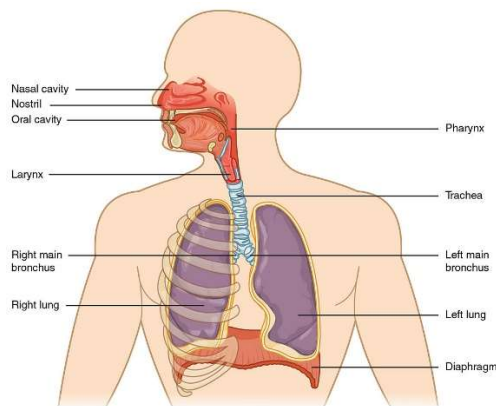
การนำส่งยาทางปอดจำเป็นต้องอาศัยอุปกรณ์เฉพาะเพื่อนำส่งยาสู่ทางหายใจได้อย่างมีประสิทธิภาพ เช่น ในรูปของ ยาสูดกำหนดขนาด (metered-dose inhaler; MDI) ซึ่งใช้แรงดันจากสารขับเคลื่อน (propellant), ยาสูดชนิดผงแห้ง (dry powder inhaler), เครื่องพ่นละออง (nebulizer) การออกแบบอุปกรณ์แต่ละชนิดขึ้นกับรูปแบบยา ตำแหน่งเป้าหมายในการนำส่งยา สภาวะโรคของผู้ป่วย การนำส่งยามักอาศัยตัวพา (carrier) ซึ่งตัวพาอาจมีสถานะของแข็ง (ในรูปผงแห้ง) ของเหลว (ในรูปยาแขวนตะกอน หรือยาสารละลาย) แก๊ส หรืออาจใช้ตัวพารูปแบบใหม่ๆ ซึ่งอาศัยความรู้เชื่อมโยงกับศาสตร์ด้านนาโนเทคโนโลยี¹

กายวิภาคของทางหายใจ

ระบบทางหายใจ (respiratory system) ประกอบด้วยอวัยวะหลายส่วนทำหน้าที่ประกอบกัน (รูปที่ 1) จากส่วนบนสู่ส่วนล่าง ได้แก่ จมูก-ปาก ซึ่งเป็นทางเปิดให้อากาศจากภายนอกเข้าสู่ทางหายใจ, โพรงจมูก (sinus) ซึ่งเป็นโพรงอากาศในกะโหลกอยู่ด้านข้างจมูก ทำหน้าที่ช่วยปรับอุณหภูมิและความชื้นของอากาศที่หายใจเข้า-ออก, คอหอย (pharynx) เป็นส่วนต่อระหว่างช่องปาก-จมูกลงสู่ท่อลม, ท่อลม (trachea) เป็นทางผ่านอากาศจากคอหอยลงสู่ปอด, หลอดลม (bronchus)-หลอดลมฝอย (bronchiole) เป็นท่อขนาดเล็กต่อจากท่อลมแยกไปสู่ปอดทั้งสองข้าง และท้ายสุดคือปอด ซึ่งประกอบด้วยถุงลม (alveoli) ท่อถุงลม (alveolar duct) ทำหน้าที่แลกเปลี่ยนออกซิเจนจากอากาศเข้าสู่กระแสเลือด

โครงสร้างของทางหายใจแบ่งเป็น 2 ส่วนใหญ่ๆ คือ 1) conducting zone ได้แก่ ทางหายใจส่วนบนประกอบด้วยท่อลมจนถึงปลายหลอดลมฝอย ส่วนใหญ่เป็นโครงสร้างกระดูกอ่อน ภายในมีเยื่อเมือกปกคลุม และ 2) respiratory zone ประกอบด้วยถุงลม ท่อถุงลม เป็นบริเวณสำคัญที่เกิดการแลกเปลี่ยนแก๊สออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์^{5,6} ปอดด้านขวามี 3 กลีบและปอดด้านซ้ายมี 2 กลีบ การทำงานของปอดอาศัยกล้ามเนื้อกะบังลม (diaphragm) ช่วยขยาย-หดปริมาตรปอดขณะหายใจเข้า-ออก และมีกระดูกซี่โครงเป็นโครงสร้างแข็งที่ล้อมรอบปกป้องหัวใจและปอดไว้ภายในช่องอก กายวิภาคของทางหายใจเป็นปัจจัยสำคัญยิ่งในการนำส่งยาทางปอด เนื่องจากตำแหน่ง ขนาด (เส้นผ่าศูนย์กลางของท่อลม-หลอดลม-หลอดลมฝอย) ทางแยกของท่อลม ลักษณะของเยื่ออวัยวะที่มีเมือกปกคลุม ล้วนส่งผลโดยตรงต่อการเกาะติดของอนุภาคยาที่ถูกบริหารเข้าสู่ทางหายใจโดยการสูดซึ่งอาศัยการหายใจเข้าของผู้ป่วย ทั้งแบบที่ผู้ป่วยต้องออกแรงสูดหายใจเข้าเอง หรือแบบที่ผู้ป่วยหายใจตามปกติ ขึ้นกับกลไกการทำงานของอุปกรณ์ที่ใช้

หมายเหตุ: บทความนี้ใช้คำว่า “ทางหายใจ” (แทนคำว่า “ทางเดินหายใจ”) เพื่อให้ถูกต้องตามหลักการบัญญัติศัพท์และตรงความหมาย ตามมติของคณะกรรมการจัดทำพจนานุกรมศัพท์แพทยศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา⁷ และใช้ศัพท์บัญญัติ ละอองลอย, แอโรซอล สำหรับศัพท์อังกฤษ aerosol



รูปที่ 1 กายวิภาคของทางหายใจ⁸

จากกายวิภาคดังกล่าว จะเห็นว่าการดูดซึมยาผ่านปอดมีลักษณะเฉพาะตัว เนื่องจากเกิดขึ้นผ่านถุงลมซึ่งเยื่อบุยอมให้ตัวยาทั้งโมเลกุลเล็กและใหญ่ผ่านได้ดี ในสภาพปกติ การดูดซึมยาเกิดอย่างรวดเร็ว มีจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง (first-order kinetics) และเกิด first-pass metabolism น้อยมากเมื่อเทียบกับในตับหรือในทางเดินอาหาร เนื่องจากเอนไซม์ cytochrome P450 ในปอดมีความเข้มข้นเพียง 0.7% เมื่อเทียบกับในตับ²

ข้อดีและข้อจำกัดของการนำส่งยาทางปอด

การนำส่งยาเข้าทางหายใจมุ่งหมายนำส่งยาทางปอดเป็นเป้าหมายหลัก ส่วนใหญ่ตัวยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ในทางหายใจ แต่เนื่องจากปอดเป็นอวัยวะที่มีพื้นที่ผิวกว้าง (เยื่อบุถุงลมพื้นที่ประมาณ 100 ตารางเมตร) มีเซลล์ผนังถุงลมมีความบางเพียง 0.1-0.2 ไมครอน² ปกคลุมด้วยสารเมือกและสารลดแรงตึงผิว มีเลือดมาไหลเวียนจำนวนมาก จึงช่วยเพิ่มโอกาสการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดและให้ผลการออกฤทธิ์ทั่วร่างกายได้ด้วย^{3,9,10} การให้ยามีเวลาเริ่มออกฤทธิ์ (onset) สั้นเทียบเคียงได้กับการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ให้ผลการรักษาได้อย่างรวดเร็วในกรณีเร่งด่วน¹¹ สามารถเลี่ยง first pass-metabolism ที่ตับ และเนื่องจากยามีความเข้มข้นสูงเมื่อให้เฉพาะที่ ขนาดยาที่ใช้จึงต่ำกว่าขนาดรับประทาน ช่วยลดผลข้างเคียง อาการไม่พึงประสงค์จากยา และ/หรือ systemic toxicity ได้ ในมุมมองของผู้ป่วยจัดเป็นวิธีที่ไม่ทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัว จึงมักได้รับความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี¹² นอกจากนี้พบว่าสารโมเลกุลใหญ่อย่างเพปไทด์หรือโปรตีน เกิดการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดโดยกระบวนการ transcytosis ซึ่งเกิดได้เองตามธรรมชาติผ่านถุงขนาดเล็ก เรียกว่า transcytotic vesicle ทำให้สารโมเลกุลใหญ่เคลื่อนจากด้านหนึ่งของเยื่อบุถุงลมไปอีกด้านหนึ่งได้ รายงานการศึกษาวิจัยเพื่อนำส่ง insulin, heparin, leuprolide acetate, interferon- γ พบว่าการนำส่งวิธีนี้มีความปลอดภัยระดับหนึ่ง ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อปอดที่รุนแรงในระยะเวลาที่ทำการวิจัย²

อย่างไรก็ดี การนำส่งเข้าทางหายใจอาศัยการเคลื่อนที่ของวัฏภาคแก๊สในการพาตัวยาสำคัญไปถึงบริเวณเป้าหมาย ดังนั้นข้อพิจารณาที่สำคัญคือ ปัจจัยด้านกายวิภาคและสรีรวิทยาของปอด เช่น ความจุปอด, tidal volume (ปริมาตรอากาศที่ไหลเข้าหรือออกจากปอดต่อการหายใจ 1 รอบ ค่าปกติ 400-500 มิลลิลิตร)¹³, การกระจายอากาศในปอดขณะหายใจเข้า-ออก, อัตราการไหลของลมหายใจเข้า-ออก พารามิเตอร์เหล่านี้ขึ้นกับสภาวะร่างกายของผู้ป่วย ความรุนแรงของโรคที่เกิดกับทางหายใจ ล้วนเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลโดยตรงต่อประสิทธิผลของการให้ยา

ข้อจำกัดของการนำส่งยาทางปอดมีหลายประการ เช่น การเข้าถึงตำแหน่งออกฤทธิ์ขึ้นกับขนาดอนุภาคอย่างมาก ในบางกรณีพบว่ายาเข้าสู่ปอดส่วนลึกได้เพียง 10-20%, ขนาดยาต่อ puff โดยทั่วไปต่ำกว่า 1,000 ไมโครกรัมจึงไม่เหมาะกับยาขนาดยาสูง (high-dose drug), การตั้งตำรับยากลุ่มโปรตีนและเปปไทด์มีปัญหาอุปสรรคค่อนข้างมากเพราะยาเกิดการแปลงสภาพ (denature) ได้ง่าย, ข้อจำกัดด้าน dosing reproducibility เนื่องจากการให้ยาแต่ละครั้งมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องจำนวนมากทั้งจากตัวอุปกรณ์และตัวผู้ป่วย ในกรณีที่ตัวยาคือเป็นสารโมเลกุลใหญ่ (macromolecule) ยังมีข้อก้ำกัในด้านความปลอดภัยของการให้ยาสูดส่วนลึก²

กลไกการเกาะติดของอนุภาคในทางหายใจ

การนำส่งยาทางปอดและทางหายใจอาศัยหลักการอนุภาคศาสตร์ (particle science) และอากาศพลศาสตร์ (aerodynamics)¹⁴ เนื่องจากส่งผลโดยตรงต่อรูปแบบการเกาะติด (deposition) ในทางหายใจและการออกฤทธิ์ของยา ปัจจัยทางอนุภาคศาสตร์ ได้แก่ ขนาดและการกระจายขนาดอนุภาค รูปร่างอนุภาค ความหนาแน่นของอนุภาค รวมถึงสมบัติเคมีฟิสิกส์ของอนุภาคของแข็งหรือละอองอนุภาค ปัจจัยสำคัญที่สุดที่ส่งผลต่อการเกาะติดในทางหายใจคือขนาดอนุภาค

กลไกการเกาะติดของอนุภาคในทางหายใจและปอดมีหลายกลไก เช่น การตกกระทบด้วยแรงเฉื่อย, การตกสะสมจากแรงโน้มถ่วง, การแพร่แบบบราวเนียน, การไหลแบบปั่นป่วน, การตกกระทบ, การตกสะสมเหตุไฟฟ้าสถิต^{5,11} มีรายละเอียดของแต่ละกลไกดังนี้

การตกกระทบด้วยแรงเฉื่อย (inertial impaction) เป็นกลไกการเกาะติดที่เกิดกับอนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 ไมครอน เนื่องจากอนุภาคมีขนาดใหญ่จึงมีแรงเฉื่อย เคลื่อนที่โดยคงแนววิถีการจากโมเมนตัมของอนุภาค โดยไม่ลอยไปตามการไหลของกระแสอากาศ (ลมหายใจเข้า) การเกาะติดจึงมักเกิดตามผนังบริเวณทางแยกสองง่าม (bifurcation) ต่างๆ ในทางหายใจ เช่น ทางแยกหลอดลม ยิงอนุภาคมีขนาดใหญ่และอัตราการไหลของลม (แรงพ่นละอองหรือแรงขับดัน) สูง ก็จะมีเกิดการเกาะติดชนิดนี้มากขึ้น เช่น พบว่าอนุภาคขนาดใหญ่กว่า 6 ไมครอนมีแนวโน้มที่จะเกาะติดบริเวณทางหายใจตอนต้นโดยไม่สามารถเข้าถึงปอดได้¹¹

การตกสะสมเหตุแรงโน้มถ่วง (gravitational sedimentation) เป็นกลไกการเกาะติดที่เกิดกับอนุภาคขนาดเล็กลงมา ส่วนใหญ่เกิดกับอนุภาคขนาด 1-8 ไมครอน เกิดมากที่บริเวณท่อลมขนาดเล็กและในถุงลม มีสาเหตุจากแรงโน้มถ่วงของโลก และมีโอกาสเกิดมากขึ้นเมื่อขนาดอนุภาคใหญ่ขึ้น หรือกรณีที่อนุภาคมีเวลาดำรงอยู่ (residence time) ในทางหายใจยาวนาน พบว่าอนุภาคที่มีขนาดระหว่าง 2-6 ไมครอนมีโอกาสเกาะติดในทางหายใจส่วนกลางและท่อลมขนาดเล็กเป็นส่วนใหญ่¹¹ ในขณะที่อนุภาคขนาดเล็กกว่า 2 ไมครอนสามารถเดินทางได้ลึกไปเกาะติดบริเวณถุงลมปอด จึงมีโอกาสดูดซึมและออกฤทธิ์แบบทั่วกายได้

การแพร่แบบบราวเนียน (Brownian diffusion) เป็นการเคลื่อนที่อย่างไร้แบบแผนของอนุภาค พบในกรณีที่อนุภาคมีขนาดเล็กมาก คือเล็กกว่า 0.5 ไมครอน อนุภาคจะเคลื่อนที่อย่างสะเปะสะปะเมื่อเคลื่อนชนกับโมเลกุลของแก๊ส ยิ่งอนุภาคมีขนาดเล็กลงก็จะยิ่งเกิดการแพร่แบบบราวเนียนมากขึ้น¹¹ มีข้อสังเกตว่าถ้าอนุภาคมีขนาดเล็กมาก จะไม่เกิดการเกาะติดใดๆ เลย และจะถูกขับออกมาพร้อมกับลมหายใจออก¹⁵

การไหลแบบปั่นป่วน (turbulent flow) เป็นกลไกการเกาะติดในทางหายใจที่เกิดจากความผันผวนของความแรงลมและทิศทางการไหลที่ไม่สม่ำเสมอในทางหายใจ เช่น กรณีที่ความเร็วลมจากอุปกรณ์พ่นยาสูงกว่าลมหายใจเข้าของผู้ป่วย จะทำให้เกิดการตกสะสมของอนุภาคบริเวณทางหายใจส่วนต้นและท่อลมขนาดใหญ่

การตกกระทบ (interception) เป็นกลไกการเกาะติดผนังทางหายใจอันเนื่องมาจากขนาดและรูปร่างอนุภาค พบได้มากกับกรณีอนุภาคที่มีรูปร่างไม่สมมาตร เช่น อนุภาครูปแท่งหรือทรงกระบอก อนุภาคที่เป็นเส้นใย เมื่ออนุภาคเหล่านี้กระทบบนเยื่อทางหายใจแล้วก็จะเกาะติดบริเวณนั้นได้ง่าย ส่วนอนุภาคที่มีรูปร่างสมมาตร เช่น อนุภาคทรงกลม จะเกิดการเกาะติดแบบกลไกนี้ได้น้อยกว่า

การตกสะสมเหตุไฟฟ้าสถิต (electrostatic precipitation) เป็นกลไกการเกาะติดที่เกิดกับอนุภาคที่มีประจุ โดยอนุภาคที่มีประจุจะเกิดการเหนี่ยวนำประจุกับพื้นผิวเยื่อทางหายใจ ทำให้เกิดการเกาะติดกับผนังทางหายใจด้วยแรงดึงดูดไฟฟ้าสถิต โดยทั่วไปอนุภาคตัวยาสำคัญที่มีประจุบวกหรือประจุลบจะเกิดการเกาะติดได้มากกว่าอนุภาคที่เป็นกลางหรือไม่มีประจุ

ขนาดอนุภาคและรูปร่างอนุภาค

ขนาดอนุภาค (particle size) เนื่องจากขนาดอนุภาคละอองลอยมีความแตกต่างกันขึ้นกับเทคนิควิธีวัดและการคำนวณ จึงมีการกำหนดศัพท์เทคนิคเพื่ออธิบายขนาดอนุภาคไว้หลากหลาย เช่น เส้นผ่านศูนย์กลางเรขาคณิต (geometric diameter), เส้นผ่านศูนย์กลางอากาศพลศาสตร์ (aerodynamic diameter; D_a), mass median aerodynamic diameter (MMAD) โดยทั่วไปในการควบคุมคุณภาพแอโรซอลนิยมแสดงข้อมูลด้วย D_a โดยใช้เครื่องมือวัดขนาดอนุภาค เช่น cascade impactor, multi-stage liquid impinger, automated image analyzer ซึ่งให้ข้อมูลทั้ง ขนาดอนุภาค (D_a) และการกระจายขนาดอนุภาค

รูปร่างอนุภาค (particle shape) อนุภาคแอโรซอลสถานะของเหลวมีรูปร่างเป็นทรงกลม แต่อนุภาคของแข็งอาจมีรูปร่างเฉพาะตัวขึ้นกับธรรมชาติของสารนั้น เช่น รูปแท่ง รูปเข็ม เส้นใย การศึกษารูปร่างอนุภาคใช้กล้องจุลทรรศน์ (microscopic method) เป็นหลัก เครื่องมือวิจัยใหม่ๆ สามารถให้ข้อมูลขนาดอนุภาคและรูปร่างอนุภาคในการวิเคราะห์คร่าวเดียว

นอกจากนี้ ยังต้องคำนึงถึงสมบัติทางเคมีฟิสิกส์อื่นๆ ของผงยาด้วย เช่น ตัวยาสำคัญที่มีสมบัติดูดความชื้น (hygroscopic) กระบวนการผลิตต้องให้ความสำคัญกับภาชนะบรรจุและการเก็บรักษาเนื่องจากอนุภาคสามารถดูดความชื้นในบรรยากาศที่มีความชื้นสัมพัทธ์สูง ซึ่งอาจส่งผลให้การเคลื่อนที่ในทางหายใจและรูปแบบการเกาะติดของอนุภาคเปลี่ยนไป¹⁶ ความพรุน (porosity) ของอนุภาคเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อการเคลื่อนที่ของอนุภาคในทางหายใจ¹⁴ กระบวนการผลิตบางกระบวนการอาจส่งผลให้อนุภาคมีความพรุนสูงขึ้น เช่น การทำแห้งแบบพ่น (spray drying), การทำแห้งเยือกแข็ง (freeze drying)

ประเภทอุปกรณ์นำส่งยา

ยาละอองลอยจัดเป็นเภสัชภัณฑ์ระบบกระจายซึ่งประกอบด้วย 2 เฟส คือ เฟสกระจาย ได้แก่ อนุภาค ละอองลอยสถานะของแข็งหรือของเหลว แขนงลอยอยู่ในเฟสต่อเนื่องคือแก๊ส ปัจจัยสำคัญในการนำส่งยาคือการทำให้ยาถูกลดขนาด แตกออกเป็นละอองฝอยสำหรับสูดเข้าทางหายใจ โดยอาศัยอุปกรณ์เฉพาะ ร่วมกับการตั้งตำรับที่เหมาะสม อุปกรณ์นำส่งยาแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆ คือ ยาสูดกำหนดขนาด (metered-dose inhaler; MDI), ยาสูดชนิดผงแห้ง (dry powder inhaler; DPI), เครื่องพ่นละออง (nebulizer) ตารางที่ 1 และ 2 แสดงลักษณะเฉพาะของอุปกรณ์นำส่งยาทางปอด ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ทางการค้า ตามลำดับ ซึ่งผลิตภัณฑ์ทุกชนิดจะต้องผ่านการทดสอบและการควบคุมคุณภาพตามข้อกำหนด¹⁷

ตารางที่ 1 ลักษณะเฉพาะของอุปกรณ์นำส่งยาทางปอดแต่ละประเภท^{5,18}

ลักษณะเฉพาะ	DPI	MDI	Nebulizer
ขนาดอนุภาคตัวยา	1-5 ไมครอน	1-5 ไมครอน	1-10 ไมครอน
รูปแบบยา	ผงแห้ง	ยาสารละลาย, ยาแขวนตะกอน	
สารขับเคลื่อน	ไม่ใช่	ใช่	ไม่ใช่
หลักการของอุปกรณ์	Inspiratory flow rate	Propellant pressure	Bernoulli principle
การกลืนหายใจ	ไม่จำเป็น	จำเป็น	ไม่จำเป็น
ราคา	ต่ำ	ต่ำ	สูง (ultrasonic nebulizer)

ยาสูดกำหนดขนาด (pressurized metered-dose inhaler; pMDI)

เป็นอุปกรณ์พ่นยาที่อาศัยแรงดันจากสารขับเคลื่อน (propellant) จึงเรียกว่า pressurized metered-dose inhaler หรือ propellant-driven metered-dose inhaler (pMDI) อุปกรณ์ลักษณะนี้มีการประดิษฐ์ขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1956 โดย Riker Laboratories (ปัจจุบันคือ 3M Drug Delivery Systems)¹⁹ โครงสร้างหลักเป็นภาชนะอะลูมิเนียมบรรจุยา (canister) ภายในมีแรงดันอากาศสูงกว่า 10 atm บรรจุตัวยาสำคัญซึ่งผสมอยู่ในสารขับเคลื่อนเหลว⁵ ตัวยาสำคัญอาจอยู่ในรูปสารละลายหรือในรูปแบบยาแขวนตะกอนก็ได้ ขึ้นกับค่าการละลายของยาและการตั้งตำรับ เมื่อกดใช้ยา ยาจะถูกฉีดพ่นออกทางหัวฉีด (actuator spray nozzle) โดยอาศัยแรงดันจากแก๊สเหลว รูเปิดหัวฉีดมีเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ในช่วง 0.25-0.5 มม. เกิดเป็นละอองฝอยซึ่งผู้ป่วยสูดเข้าทางหายใจในทันที ในการกดพ่นยาแต่ละครั้ง (puff) จะมีปริมาณตัวยาสำคัญออกมาในปริมาณที่เท่ากัน ศัพท์คำนี้จึงได้รับการบัญญัติว่า ยาสูดกำหนดขนาด โดยทั่วไปในแต่ละ puff มีปริมาตรยาระหว่าง 25-100 ไมโครลิตร⁵

pMDI เป็นเครื่องมือพ่นยาเข้าทางปาก ตัวยาจะถูกส่งต่อไปยังหลอดลมหรือปอดได้โดยอาศัยการหายใจเข้าของผู้ใช้ยา ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ตัวยาสำคัญอยู่ในกลุ่มยา เช่น ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว ยาสเตียรอยด์ สิ่งสำคัญของการใช้ยาในรูปแบบนี้คือ ควรเขย่าหลอดยาก่อนการใช้ยาทุกครั้ง เพื่อให้ยาที่ถูกผสมอยู่กับแก๊สเหลวกระจายตัวได้ดีก่อนพ่นยา ผู้ใช้ยาควรหายใจเข้าอย่างช้าๆ และลึกหลังกดพ่นยาเพื่อเพิ่มปริมาตรการหายใจ หากการพ่นยาไม่สัมพันธ์กับการ

หายใจเข้าจะทำให้ละอองยาส่วนใหญ่ตกค้างอยู่ในช่องปาก ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถหายใจเข้าให้สัมพันธ์กับการกดพ่นยาได้แพทย์อาจพิจารณาให้ใช้อุปกรณ์ร่วมกับ spacer²⁰

การพ่นละอองจากอุปกรณ์อาศัยสารขับเคลื่อนต่าง ๆ ซึ่งเดิมใช้สารกลุ่มคลอโรฟลูออโรคาร์บอนหรือซีเอฟซี (chlorofluorocarbon; CFC) ในปี ค.ศ. 1987 มีนโยบายระดับโลกในการเปลี่ยนสารขับเคลื่อนให้เป็นชนิดปลอดภัยซีเอฟซีตาม Montreal Protocol เพื่อลดปัญหาปรากฏการณ์เรือนกระจก (greenhouse effect) เนื่องจากซีเอฟซีทำลายชั้นโอโซนในชั้นบรรยากาศโลก¹⁹ จึงมีการปรับเปลี่ยนสารขับเคลื่อนที่ใช้ในอุปกรณ์ให้เป็น non-CFC propellant ตัวอย่างเช่น hydrofluoroalkanes (HFA-134a, HFA-227) มีการวิจัยผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาสำคัญ salbutamol พบว่าการกระจายขนาดอนุภาคเทียบเคียงกันได้กับผลิตภัณฑ์ที่ใช้สารขับเคลื่อนกลุ่มเดิม¹⁶

ยาสูดกำหนดขนาดแบบละอองเบา (soft mist inhaler; SMI) เป็นอุปกรณ์ที่พัฒนาจาก pMDI ภายในมีระบบกำหนดขนาดยา (dosing system) และระบบพ่นละอองที่มีความเล็กละเอียดผ่านหัวพ่น (nozzle) การพ่นละอองจาก SMI นอกจากให้อนุภาคที่เล็กละเอียดแล้ว อนุภาคยังมีความเร็วต่ำลงเนื่องจากไม่ใช้สารขับเคลื่อน จึงพบว่าการเกาะติดเยื่อทางหายใจได้มากกว่า MDI 2-3 เท่า เนื่องจากเกิด inertial impaction และ turbulent flow น้อยกว่า pMDI และในหลายกรณีพบว่าให้การออกฤทธิ์ที่ยาวนานกว่าด้วย²¹ ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ทางการค้า เช่น Respimat® (ตารางที่ 2)

ยาสูดชนิดผงแห้ง (dry powder inhaler; DPI)

อุปกรณ์ชนิดนี้ไม่มีสารขับเคลื่อน (propellant-free)¹⁰ แต่อาศัยแรงสูดจากตัวผู้ป่วยเอง (breath-actuated) จึงจัดเป็นเภสัชภัณฑ์ที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมเพราะไม่มีการใช้สารขับเคลื่อนที่ทำลายชั้นบรรยากาศโลก¹⁴ ในการประดิษฐ์ระบบนำส่ง ตัวยาอยู่ในรูป micronized powder โดยทั่วไปอนุภาคมีเส้นผ่านศูนย์กลางอากาศพลศาสตร์ (D_a) อยู่ระหว่าง 0.5-5.0 ไมครอน อย่างไรก็ตาม อนุภาคขนาดระดับไมครอนมักมีการไหลที่ไม่ดี จึงอาจต้องอาศัยตัวพา (carrier) เช่น lactose, glucose, mannitol เพื่อปรับปรุงสมบัติการไหลและสมบัติทางอากาศพลศาสตร์ ทำให้ได้ขนาดยาที่แม่นยำยิ่งขึ้น การควบคุมขนาดอนุภาคอาศัยเทคนิคการลดขนาด เช่น การบด การทำแห้งแบบพ่น เนื่องจากการใช้อุปกรณ์นี้ต้องอาศัยแรงสูด (การหายใจเข้า) ที่เร็วและแรงของผู้ป่วย แพทย์ผู้ทำการรักษาต้องประเมินภาวะสุขภาพปอดว่าอยู่ในวิสัยที่ผู้ป่วยสามารถบริหารยาเองได้ ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ เช่น Turbuhaler™, Accuhaler™ (ตารางที่ 2) ภายในอุปกรณ์ได้รับการออกแบบให้มีส่วนกักเก็บยาตามขนาดยาเป็นยูนิตโดส เช่น แต่ละโดสบรรจุในแคปซูลเจลาติน แมงบลิสเตอร์ ซองเก็บยาเฉพาะ แล้วแต่การออกแบบอุปกรณ์และจำนวนครั้งของการใช้งาน ซึ่งเป็นชนิด single-dose หรือ multiple-dose ก็ได้²¹

DPI สามารถใช้กับตัวยาสำคัญที่มีสมบัติละลายน้ำหรือไม่ละลายน้ำก็ได้² โดยทั่วไปตำรับมีความคงสภาพดีเนื่องจากตัวยาอยู่ในสภาพผงปราศจากน้ำ จึงลดโอกาสการปนเปื้อนจุลชีพได้ด้วย อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่ตัวยาเป็นสารที่มีสมบัติดูดความชื้น (hygroscopic) หรือเป็นสารกลุ่มโปรตีน/เพปไทด์ จำเป็นต้องทำการควบคุมความชื้นระหว่างผลิต และเลือกใช้บรรจุภัณฑ์ปิดสนิททั้งบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิและบรรจุภัณฑ์ทุติยภูมิ ร่วมกับการใช้สารเพิ่มปริมาณที่มีการไหลดี จึงจะช่วยลดการเกาะติดเป็นก้อนของตัวยา หากผงยาติดกันเป็นก้อนที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 ไมครอนจะส่งผลให้เกิดการเกาะติดชนิด inertial impaction สะสมบริเวณช่องปากและคอด้อยได้มากและตัวยาไม่ถูกนำส่งสู่ปอดส่วนลึก

ตารางที่ 2 ตัวอย่างอุปกรณ์นำส่งยาทางปอดที่มีจำหน่ายทางการค้า²²

ผลิตภัณฑ์ (ผู้ผลิต)	ตัวยาสำคัญและส่วนประกอบ	ประเภทอุปกรณ์
Aerobidol® (AeroCare)	Ipratropium bromide + Fenoterol HBr (drugs)	MDI 200 doses
Aeronide® 200 (AeroCare)	Budesonide (drug)	MDI 200 doses
Aerotamol® (AeroCare)	Salbutamol sulfate (drug)	MDI 200 doses
Berodual® (Boehringer Ingelheim)	Ipratropium bromide + Fenoterol HBr (drugs)	MDI 200 doses
Foster® (Chiesi)	Beclometasone dipropionate + Formoterol fumarate dihydrate (drugs), HFA-134a, Ethanol, Hydrochloric acid (Solution)	MDI 120 doses
Intal® (Sanofi Aventis)	Sodium cromoglycate (drug), HFA-227, Polyvidone K30, Polyethylene glycol 600 (Suspension)	MDI 56, 100 doses
Proventil® (Merck)	Albuterol sulfate (drug), HFA-134a, Ethanol, Oleic acid (Suspension)	MDI 200 doses
Pulmicort® Turbuhaler® (AstraZeneca)	Budesonide (drug)	Turbuhaler 100 doses
Seretide® Evohaler® (GlaxoSmithKline)	Salmeterol xinafoate + Fluticasone propionate (drugs), HFA-134a (Suspension)	Evohaler 120 doses
Seretide® Accuhaler® (GlaxoSmithKline)	Salmeterol xinafoate + Fluticasone propionate (drugs), Lactose monohydrate	Accuhaler 60 doses
Spiriva® Respimat® (Boehringer Ingelheim)	Tiotropium bromide (drug)	Soft mist inhaler 60 doses
Symbicort® Rapihaler® (AstraZeneca)	Budesonide + Formoterol fumarate dihydrate (drugs), HFA 227, Povidone K25, Polyethylene glycol 1000 (Suspension)	MDI 120 doses
Symbicort® Turbuhaler® (AstraZeneca)	Budesonide + Formoterol fumarate dihydrate (drugs)	Turbuhaler 60, 120 doses
Ventolin® Evohaler® (GlaxoSmithKline)	Salbutamol sulfate (drug), HFA-134a (Suspension)	MDI 200 doses

เครื่องพ่นละออง (nebulizer)

เครื่องพ่นละอองเป็นอุปกรณ์ที่ใช้พ่นยาของเหลว เกสซ์ภัณฑ์มักอยู่ในรูปสารละลาย การให้ยากระทำผ่านหัวพ่น (nozzle) ซึ่งใช้แรงดันอากาศหรือการสั่นด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง หรือให้ยาผ่านหน้ากากครอบจมูกที่ติดตั้งระบบลมหรือแก๊สออกซิเจน ส่วนใหญ่ใช้สำหรับผู้ป่วยในโรงพยาบาลหรือผู้ป่วยติดตั้งเครื่องไว้ที่บ้าน ใช้ในกรณีที่

ผู้ป่วยไม่สามารถออกแรงใช้ยาสูดเองได้ เช่น ผู้ป่วยหอบหืดรุนแรง ผู้สูงอายุ ทารกหรือเด็กเล็ก ผู้ป่วยสามารถหายใจเข้าออกตามปกติ เกสซ์ภัณฑ์ที่นำมาใช้พ่นละอองจัดเป็นสารละลายปราศจากเชื้อที่ต้องผ่านการควบคุมคุณภาพเช่นเดียวกับยาฉีดและยาปราศจากเชื้ออื่นๆ

เครื่องพ่นละอองมีหลายประเภทย่อย เช่น ชนิด modified piezoelectric, high-pressure microspray, electrohydrodynamic²¹ เครื่องพ่นละอองมีข้อดีที่สามารถปรับขนาดยาได้สะดวก และสามารถให้ยาสูตรผสมได้ตามต้องการ อย่างไรก็ตามในการผสมยาเกสซ์ภัณฑ์ควรตรวจสอบความเข้ากันไม่ได้ (incompatibility) ก่อนทุกครั้ง ข้อจำกัดของการให้ยาด้วยวิธีนี้คือไม่เหมาะกับเกสซ์ภัณฑ์ในรูปยาแขวนตะกอน เพราะอาจทำให้เกิดการอุดตันหัวพ่น

สารปรุงแต่งในตำรับ

การตั้งตำรับยาเพื่อนำส่งทางปอดอาศัยหลักการด้านอนุภาคศาสตร์และทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับค่าการละลายและปรากฏการณ์ผิวรอยต่อของระบบกระจาย การเลือกสารปรุงแต่งและตัวพาต้องพิจารณาความเข้ากันได้ (compatibility) ของส่วนประกอบทุกตัวในตำรับ ตารางที่ 3 แสดงตัวอย่างสารปรุงแต่งที่ใช้ในตำรับและหน้าที่ในตำรับ เช่น กรดอะมิโนต่างๆ ทำหน้าที่ช่วยเพิ่มความคงสภาพของผงยาในตำรับ DPI โดยเฉพาะในกรณีที่มีผงยาผ่านการทำแห้งเยือกแข็งหรือการทำแห้งแบบพ่น, สารกลุ่มน้ำตาล ทำหน้าที่ช่วยเพิ่มความคงสภาพของผงยาในตำรับ DPI และช่วยเพิ่มความหนืดในตำรับยาของเหลวสำหรับ nebulizer, พอลิแซ็กคาไรด์ ทำหน้าที่ช่วยเพิ่มความคงสภาพในตำรับ DPI หรือเป็นสารยึดติดเยื่อเมือก (mucoadhesive agent), พอลิเมอร์สังเคราะห์ ทำหน้าที่ช่วยเพิ่มความคงสภาพในตำรับยาแขวนตะกอน หรือใช้เป็นอนุภาคตัวพา, สารลดแรงตึงผิว เช่น sorbitan trioleate, oleic acid, lecithin ทำหน้าที่ช่วยเพิ่มความคงสภาพในตำรับ MDI และ nebulizer และยังช่วยเป็นสารหล่อลื่นชิ้นส่วนวาล์วในอุปกรณ์, สารอื่นๆ เช่น เอทานอล ใช้เป็นตัวทำละลายร่วมเพื่อเพิ่มค่าการละลายของตัวยา

ตารางที่ 3 ตัวอย่างสารปรุงแต่งที่ใช้ในตำรับ DPI, MDI, nebulizer และหน้าที่ในตำรับ⁶

กลุ่มสาร	ชื่อสาร	อุปกรณ์ที่ใช้	หน้าที่ในตำรับ
Amino acids	Leucine, glycine, alanine, tyrosine	DPI	Improves aerosolization of the powder, stabilizer, adjunct therapy
Small carbohydrates	Lactose, mannitol, sucrose	DPI, nebulizer	Carrier particles, viscosity enhancer
Polysaccharides	Dextran, chitosan	DPI	Stabilizer, crystallization inhibitor
Synthetic polymers	Polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, starch	DPI, MDI, nebulizer	Suspension stabilizer, carrier particles, carrier modifier, prevent protein aggregation
Surfactants	Brij-35, sorbitan monooleate	MDI, nebulizer	Stabilizer, prevent protein aggregation
Miscellaneous	Ethanol	MDI	Solubilizing agent

คำแนะนำในการใช้อุปกรณ์

เภสัชกรเป็นผู้มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในการแนะนำการใช้อุปกรณ์แก่ผู้ป่วย เนื่องจากแต่ละอุปกรณ์มีวิธีใช้เฉพาะที่แตกต่างกัน ผู้ป่วยจึงควรได้รับการอธิบายโดยละเอียดในครั้งแรกที่เริ่มใช้ ทั้งนี้เภสัชกรอาจใช้วิดีโอที่ช่วยในการอธิบายวิธีใช้²³ รวมทั้งคำเตือนให้ผู้ป่วยทำการ prime อุปกรณ์ก่อนใช้จริง และข้อควรระวังอื่นๆ ถ้ามี

สำหรับยาสูดกำหนดขนาด (pMDI) ควรเขย่าหลอดยาทุกครั้ง เพื่อให้ยาที่ถูกผสมอยู่กับแก๊สเหลวในรูปแบบของยาแขวนตะกอนกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ หลังกดพ่นผู้ใช้ควรหายใจเข้าอย่างช้าๆ และลึก เพื่อเพิ่มปริมาตรการหายใจ จะทำให้อนุภาคยาถูกนำส่งไปยังปอดได้อย่างมีประสิทธิภาพ สำหรับยาสูดชนิดผงแห้ง สิ่งสำคัญของการใช้ยาในรูปแบบนี้ คือการหายใจเข้าอย่างเร็ว แรง และลึก เพื่อให้อนุภาคผงยาที่อาจเกาะกลุ่มอยู่กับสารเพิ่มปริมาณหลุดออกจากกัน และทำให้ยาเข้าสู่ทางหายใจส่วนลึกได้ นอกจากนี้ เนื่องจากยาที่บรรจุอยู่ภายในเป็นผงแห้ง ผู้ใช้จึงควรระวังไม่พ่นลมเข้าไปในอุปกรณ์ เพราะจะทำให้ผงยาฟุ้งกระจาย ความชื้นจากลมหายใจอาจทำให้ผงยาจับตัวเป็นก้อนหรือทำให้ยาเกิดการปนเปื้อน การทำความสะอาดอุปกรณ์ควรใช้ผ้าแห้งสะอาดเช็ดภายนอก โดยเฉพาะบริเวณ mouthpiece ห้ามนำอุปกรณ์สัมผัสน้ำเพราะอาจทำให้ผงยาสัมผัสความชื้นและอาจเสื่อมสภาพได้ ในกรณีตัวยาสำคัญมีส่วนผสมของสเตียรอยด์ ผู้ป่วยควรได้รับคำเตือนให้บ้วนปากทุกครั้งหลังพ่นยาเพื่อป้องกันผลข้างเคียงจากยาสเตียรอยด์

บทสรุป

การนำส่งยาทางปอดนับเป็นทางเลือกและโอกาสที่ยังคงเปิดกว้างสำหรับตัวยาสำคัญหลากหลายกลุ่ม โดยเฉพาะยากลุ่ม macromolecule ทั้งเปปไทด์ โปรตีน วัคซีน การพัฒนาผลิตภัณฑ์นำส่งอินซูลินเพื่อทดแทนการฉีดยังคงเป็นที่สนใจและมีการวิจัยพัฒนาอย่างกว้างขวาง ในอนาคตจะมีการใช้ความรู้ด้านวิศวกรรมอนุภาค (particle engineering) เข้ามามีบทบาทในทางเภสัชกรรม โดยเฉพาะกับผลิตภัณฑ์แอโรซอลมากขึ้น ในเชิงโครงสร้างอุปกรณ์ ยังมีโอกาสในการพัฒนาด้านกลไกการพ่น เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพการเกาะติดสูงขึ้น รวมถึงการพัฒนาาระบบ smart inhaler ซึ่งเชื่อมต่ออุปกรณ์พ่นยาเข้ากับแอปพลิเคชันในโทรศัพท์เคลื่อนที่หรือบลูทูธ เพื่อช่วยบันทึกและติดตามความถี่และปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับ ในส่วนการผลิตระดับอุตสาหกรรม เริ่มมีการผลิต generic inhaler มุ่งหมายให้ต้นทุนการผลิตต่ำลงและผู้ป่วยทุกระดับสามารถเข้าถึงยามากขึ้น อย่างไรก็ตาม วิศวกรรมของผลิตภัณฑ์ยาสวมัญยังคงเป็นประเด็นพิจารณาที่สำคัญในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบ ในด้านการใช้งานอุปกรณ์ เภสัชกรเป็นผู้มีบทบาทสำคัญยิ่งในการแนะนำวิธีใช้อุปกรณ์อย่างถูกต้อง เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่ถูกต้องแม่นยำ เนื่องจากอุปกรณ์ยาสูดมีหลากหลายรูปแบบ ทั้งลักษณะตัวเครื่องและรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่บรรจุอยู่ภายใน อุปกรณ์แต่ละชนิดจึงมีเทคนิควิธีใช้และข้อควรระวังแตกต่างกัน ผู้ใช้ยาควรเรียนรู้วิธีการใช้และปฏิบัติตามคำแนะนำอย่างเคร่งครัดเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Nanjwade BK, Adichwal SA, Gaikwad KR, Parikh KA, Manvi FV. Pulmonary drug delivery: Novel pharmaceutical technologies breathe new life into the lungs. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2011;65(5):513-34.
2. Newhouse MT. Drug delivery – Pulmonary delivery. In: Swarbrick J, Boylan JC, editors. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2002. p. 924-31.
3. Hanif S, Garcia-Contreras L. Pharmaceutical aerosols for the treatment and prevention of tuberculosis. *Front Cel Infect Microbiol*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00118>
4. Kumar R, Mehta P, Shankar KR, Rajora MAK, Mishra YK, Mostafavi E, Kaushik A. Nanotechnology-assisted metered-dose inhalers (MDIs) for high-performance pulmonary drug delivery applications. *Pharm Res*. 2022;39:2831-55.
5. Kleinstreuer C, Zhang Z, Donohue JF. Targeted drug-aerosol delivery in the human respiratory system. *Annu. Rev. Biomed. Eng*. 2008;10:195-220.
6. Sou T, Bergström CAS. Contemporary formulation development for inhaled pharmaceuticals. *J Pharm Sci*. 2021;110:66-86.
7. Wikipedia. ทางเดินอากาศหายใจ [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 26]. Available from: <https://th.wikipedia.org/wiki/ทางเดินอากาศหายใจ>
8. Wikipedia. Pulmonary drug delivery [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 26]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Pulmonary_drug_delivery (เผยแพร่โดยได้รับอนุญาต CC 3.0)
9. Courrier HM, Butz N, Vandamme Th F. Pulmonary drug delivery systems: recent developments and prospects. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2002;19(4-5):425-98.
10. Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm* 2010;392(1-2):1-19.
11. Darquenne C. Aerosol deposition in health and disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(3):140-7.
12. Ali M. Pulmonary drug delivery. In: Kulkarni VS, editor. *Handbook of non-invasive drug delivery systems*. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 209-46.
13. Hallett S, Toro F, Ashurst JV. Physiology, Tidal volume [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482502/>
14. Miyamoto K, Taga H, Akita T, Yamashita C. Simple method to measure the aerodynamic size distribution of porous particles generated on lyophilizate for dry powder inhalation. *Pharmaceutics* 2020;12:976 doi:10.3390/pharmaceutics12100976
15. Hickey AJ. Delivery of drugs by the pulmonary route. In Banker GS, Rhodes CT, editors. *Modern Pharmaceutics*. 4th ed. New York: Marcel Dekker; 2002. p. 479-99.
16. Cripps A, Riebe M, Schulze M, Woodhouse R. Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers. *Respir Med*. 2000;94(Suppl B)S3-9.
17. Abdo RW, Saadi N, Hijazi NI, Suleiman YA. Quality control and testing evaluation of pharmaceutical aerosols. In: Tekade RK, editor. *Drug Delivery Systems*. Cambridge: Academic Press; 2020. p. 579-614.

18. Amit KG, Garg T, Bhandari S, Rath G. Advancement in pulmonary drug delivery systems for treatment of tuberculosis. In: Andronescu E, Grumezescu AM, editors. Nanostructures for Drug Delivery. 2017. p. 669-95.
19. Stein SW, Thiel CG. The history of therapeutic aerosols: A chronological review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):20-41.
20. หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, ลักษณะเฉพาะตัวของผลิตภัณฑ์ยาสูดพ่นกับข้อควรระวัง [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 26]. Available from:
https://pharmacy.mahidol.ac.th/dic/knowledge_full.php?id=8
21. Rau JL. The inhalation of drugs: Advantages and problems. *Respir care.* 2005;50(3):367-82.
22. TIMS (Thailand) Co. Ltd., MIMS Drug Reference Thailand, Issue 2, June 2023.
23. Asthma + Lung UK, How to use your inhaler [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 26]. Available from:
<https://www.asthmaandlung.org.uk/living-with/inhaler-videos>