

Т. Р. Сосновський
ОЦІНКА НОВОГО СКЛАДУ ПОРОШКУ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ,
ЩО МІСТИТЬ ФЛЮТИКАЗОНУ ПРОПІОНАТ

Варшавський технологічний університет

ОЦЕНКА НОВОГО СОСТАВА ПОРОШКА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ,
СОДЕРЖАЩЕГО ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

Т. Г. Сосновский

Резюме

Исследование нового состава порошка для ингаляции, содержащего флутиказона пропионат в дозах 125 мкг и 250 мкг, распыляемого с помощью ингалятора Циклохалер нового поколения. В исследовании с использованием импактора Андерсана установлено, что участие массовых мелких частиц (менее 5 мкг) в аэрозоле составляет около 42–45 %. Сравнивая полученные показатели с результатами исследования при использовании двух доз эталонного препарата в порошковом ингаляторе Дискус 250 мкг и 500 мкг (для двух доз участие мелких частиц составило около 23 %), обнаружено, что новый предложенный состав позволит попасть в легкие аналогичному количеству флутиказона при дозировке в два раза ниже от первоначальной.

Ключевые слова: флутиказона пропионат, порошковый ингалятор, мелкие частицы, импактор.

Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 3, С. 37–41.

NEW FORMULATION POWDER FOR INHALATION
THAT CONTAINS FLUTICASON PROPIONAT

T. Sosnowski

Abstract

Two novel formulations of fluticasone propionate (FP) inhalation powders 125 and 250 mcg, delivered via new generation inhaler cyclohaler, were tested. Using Andersen impactor, it was established that fine particles fraction (FPF) with the size of the particles less than 5 mcm accounted for 42–45 %. Comparing this data with the specifications for etalon medication Discus 250 and 500 mcg formulation, in which FPF is 23 % it appears that administration of two-fold lower dose of cyclohaler FP formulation is sufficient to achieve equivalent tissue concentration of FP.

Key words: fluticasone propionat, dry powder inhaler, small particles, impactor

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 3: 37–41.

Інгаляційні препарати потрапляють до легень у вигляді аерозолі, так званих частинок або крапель, розсіяних у повітрі. Перевага такої форми введення препаратів полягає в можливості доставити препарат безпосередньо в місце його призначення в дихальній системі, але це несе за собою певні обмеження, а саме тяжкість передбачення ефективності визначеної дози.

Ця характеристика аерозолі відрізняє його від інших типових методів введення ліків (пероральне, внутрішньовенне тощо).

Аерозоль, який утворюється в інгаляторі, має характеризуватися відповідним розподілом частинок за розміром, що дозволяє їм проникати в дихальні шляхи.

Найкращими вважаються частинки розміром менше 5 мкм — так звані дрібні частинки (ang. fine particles).

В багатьох інгаляторах частина аерозольного препарату, який утворюється дозовано (наприклад, з порції розпорошеного розчину, дози порошку або об'єму рідини, що випускається з інгалятора під тиском), завжди осідає на стінках інгалятора, зазвичай в мундштуці. Під час інгаляції наступна частина дози препарату осідає в ротовій порожнині і в горлі, внаслідок чого частина початкової дози, що проникає в нижні дихальні шляхи, не є ефективною, через те що не вся очікувана кількість аерозолі осідає на поверхні епітелію. Дана ситуація схематично зображена на рисунку 1. При цьому важливо

підкреслити, що осідання частинок препарату залежить не тільки від особливих властивостей аерозолі, утвореного інгалятором, але і від техніки інгаляції та різниці будови дихальних шляхів.

Представлена проблема особливо актуальна у випадку аерозольних ліків, що подаються через порошкові інгалятори. Порошок, що входить до складу лікарського засобу, міститься в капсулі, блистерах або дозовано (резервуарні порошкові інгалятори), може мати варіації фізичних властивостей, які впливають на ступінь розсіювання частинок бажаного розміру в аерозольотерапії. Це розсіювання називають аерозолізацією або деагрегацією. Оцінка нового складу порошку для інгаляції, що містить флутиказону пропионат порошку (до складу змішаних препаратів входять носії лактози) [1]. Цей термін може охоплювати також фізичні особливості порошку: грануляція (розподіл частинок за величиною зерен лактози і частинок препарату) і поверхневі властивості частинок.

Додатковим чинником визначення впливу деагрегації в порошкових інгаляторах є конструкція камери аерозолізації. Різниця конструкції безпосередньо впливає на важливий параметр дії інгалятора — опірний потік повітря (інгалятори поділяють на низько-, середньо- і високоопірні) [2].

З представленої інформації виходить, що ефективно і повторно введення інгаляційних порошкових препаратів вимагає одночасного виконання кількох умов, серед яких першочергову роль відіграють якість складу

порошку та відповідна техніка використання певного інгаляційного пристрою (кут та тривалість розсіювання).

В даній роботі представлено результати досліджень розсіювання аерозольних частинок препарату флютиказону пропіонату при застосуванні інгалятора Циклохалер нового покоління (ЦНП) та інгалятора Дискус (Д) з поси- леним порошковим вмістом препарату.

Матеріали та методи дослідження

Зважаючи на об'єктивне обмеження в доставці до легенів точних доз інгаляційних препаратів (рис. 1), важливим елементом якості досліджень інгаляційних препаратів стало визначення кількості повторних застосувань інгалятора для досягнення ефективної маси дрібних частинок, присутніх у даному аерозолі [3]. Відповідно до рекомендацій фармакопеї до визначення цих параметрів застосовується каскадний імпактор — високо спеціалізований прилад, який розподіляє частинки аерозолю за їх розміром (точ ніше — за аеродинамічним діаметром). Це надає можливість визначити масу препарату, яку виділив інгалятор у вигляді частинок, що відносяться до окремих вимірних фракцій.

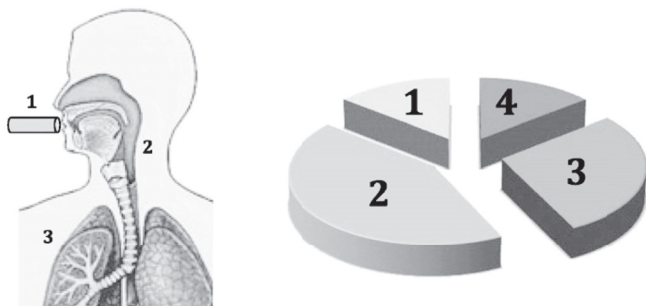


Рис. 1. Схематичне зображення розподілу аерозольних частинок під час інгаляції: 1 — накопичення в інгаляторі/мундштуку, 2 — накопичення у верхніх дихальних шляхах, 3 — накопичення в нижніх дихальних шляхах, 4 — частинки, що видихаються

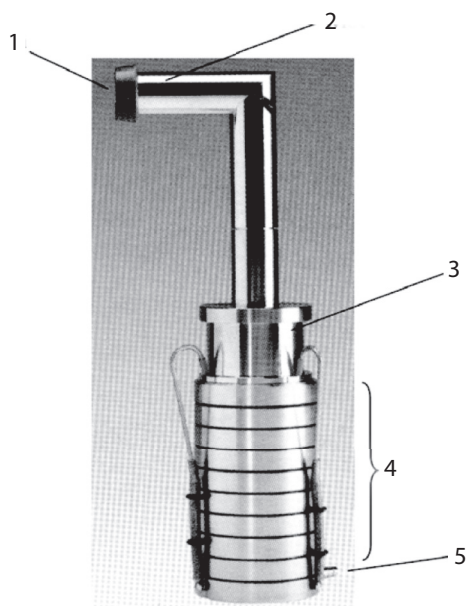


Рис. 2. Каскадний імпактор Андерсена: 1 — місце прилаштування інгалятора, 2 — вхід, 3 — пресепаратор, 4 — імпаційні рівні, 5 — підключення вакуумної помпи

Одним із стандартних приладів є 8-рівневий імпактор Андерсена (рис. 2). Він складається з алюмінієвого входу, до якого фіксується мундштук досліджуваного інгалятора, з рядом так званих рівнів, утворюючих елементи, які збирають частинки аерозолю в процесі їх проходження через прилад.

Аерозольні частинки прискорюються під час проходження через отвори певного рівня та затримуються в розміщеній під ними плитці. Механізм видалення частинок з потоком повітря є інерційний чи імпаційний, що пояснює назву класифікатора. Аерозоль, що містить частинки, які не були виділені на попередньому рівні, переходять на наступний, де ще більше пришвидшуються, завдяки чому можуть бути виділені ще дрібніші частинки. В такий спосіб у каскаді рівнів частинки розділяються на декілька груп по розмірах в діапазоні 0,4–10 мкм. В дослідженнях порошкових інгаляторів рекомендується додатково застосовувати перероздільник, завданням якого є виділення частинок носіїв лактози, які зазвичай характеризується значним розміром (кілька десятків мкм і більше, ніж частинки, що підлягають виділенню на середньому рівні каскадного імпактора).

З принципу фізичної роботи імпактора випливає, що величина виділених частинок на певному рівні впливає на швидкість аерозолю. Це означає, що при зміні швидкості потоку газу, який проходить через імпактор, на тих самих рівнях будуть осідати частинки різних розмірів (при збільшенні швидкості потоку — менші частинки).

Аеродинамічний діаметр (відрізний діаметр) частинок d_Q (мкм), виділених на певному рівні імпактора при даній швидкості потоку газу Q (дм³/хв), можливо підрахувати на підставі залежності:

$$d_Q = d_R \sqrt{Q/Q_R} \text{ (рівняння 1),}$$

де Q_R — стандартна швидкість припливу газу для даної конфігурації імпактора; d_R — аеродинамічний діаметр частинок, виділених на даному рівні при цьому припливі [4].

Імпактор для дослідження інгаляторів типово використовується в трьох конфігураціях залежно від швидкості припливу газу: 28,3; 60 та 90 дм³/хв. Це означає, що застосовуючи імпактор при дослідженнях інших швидкостей припливу аерозолю, слід використовувати залежність, представлену у рівнянні 1.

Порівняльна характеристика відрізного діаметра для припливів в спектрі 80–100 дм³/хв, отриманих в каскадному імпакторі Андерсона, укомплектованому за стандартною конфігурацією для 90 дм³/хв [5], представлена в таблиці 1.

Визначення маси дрібних частинок завжди вимагає перерахунку інтерполяційних даних, оснований на масах, зібраних на сусідніх рівнях, в яких відрізний діаметр коливається в межах 5 мкм.

Ця процедура підрахунку погоджена з рекомендаціями фармакопеї [3].

Як показують дані, зазначені в таблиці 1, при припливах 80 і 90 дм³/хв при інтерполяції належить враховувати рівень значення «-0» і «1», при швидкості припливу 100 дм³/хв — рівень буде зазначений як «-1» і «-0».

Таблиця 1

Відрізний діаметр частинок аерозолі на різних рівнях імпактора Андерсена для потоку 90 дм³/хв

Позначення елемента імпактора	Аеродинамічний діаметр відсікання, мкм		
	90 дм ³ /хв	80 дм ³ /хв	100 дм ³ /хв
Вхідний порт (разом з перероздільником)	Вище 10		
Рівень -2	8,0	8,5	7,6
Рівень -1	6,5	6,9	6,2
Рівень 0	5,2	5,5	4,9
Рівень 1	3,5	3,7	3,3
Рівень 2	2,6	2,8	2,5
Рівень 3	1,7	1,8	1,6
Рівень 4	1,0	1,1	0,95
Рівень 5	0,43	0,46	0,41
Фільтр	< 0,43	< 0,46	< 0,41

Відповідно до вимог фармакопеї різні порошкові інгалятори досліджуються при однакових зниженнях тиску в кожному з них, який становить 4 кПа або 40 гПа. Ця особлива вимога виникає з того факту, що для порошкових інгаляторів з різними власними опорами потрібна відповідна дія різних значень потоку повітря. Таким чином, правильне порівняння роботи порошкових інгаляторів при однакових потоках, як це має місце у випадку дозуючих інгаляторів під тиском (досліджуються завжди при швидкості потоку 28,3 дм³/хв), було б неможливе.

Належну для даного порошкового інгалятора (дозуючий інгалятор під тиском) суму потоку можна визначити за формулою:

$$Q_R = \sqrt{40/R_D} = 6,3245/R_D \text{ (рівняння 2),}$$

де R_D — коефіцієнт власного опору інгалятора, зазвичай вираховується в одиницях гПа^{0,5} дм³/хв. Для інгаляторів з власним опором, нижчим за 0,063 гПа^{0,5} дм³/хв, потрібно застосовувати потік зі швидкістю 100 дм³/хв [3].

Дослідницька частина

Предметом дослідження було визначення випущеної дози та дози дрібних частинок (менших за 5 мкм), отриманих з двох нових порошкових складів (ПС), що містять флютиказону пропіонат, розсіяних за допомогою інгалятора Циклохалер нового покоління — ЦНП (Адамед), та порівняння їх з дозами, отриманими з дослідних складів, розсіяних за допомогою інгалятора Дискус (Д). Схему та вигляд інгалятора ЦНП представлено на рисунку 3. Це однодомний капсульний інгалятор, який порівняно з циклохалером попереднього покоління характеризується коротшим мундштуком та зміненним способом пробивання капсули з порошком.

Проведено порівняльне дослідження застосування двох нових порошкових складів (Adamed) у капсулах по 125 мкг та 250 мкг та в інгаляторах Дискус в дозах 250 мкг та 500 мкг. Ключові дані дослідження представлені в таблиці 2.

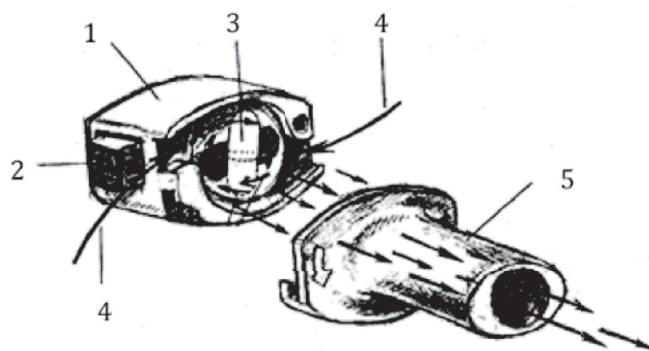


Рис. 3. Схема зображення інгалятора Циклохалер нового покоління: 1 — корпус, 2 — кнопка для пробивання капсули, 3 — капсула з порошком, 4 — вхід повітря, 5 — мундштук

Таблиця 2

Типи досліджуваних форм та маркування досліджень

Форма та інгалятор	ПС 125 мкг/доза + інгалятор ЦНП	ПС 250 мкг/доза + інгалятор ЦНП	Номінальна форма 250 мкг/доза + інгалятор Д	Номінальна форма 250 мкг/доза + інгалятор Д
Маркування дослідження	ЦНП 125 мкг	ЦНП 500 мкг	Д 250 мкг	Д 250 мкг

Відповідно до рекомендацій фармакопеї [3] вимірювання виконано при застосуванні каскадного імпактора Андерсена і швидкості потоку, за якої перепади тиску в інгаляторах були 4 кПа. Ці потоки було визначено для обох інгаляторів при використанні стандартної системи вимірювання [2] з регуляторами потоку — цифровий вимірювач потоку (TSI Inc., USA) та електричний манометр (Testo, RFN). Виявлено, що у випадку інгалятора ЦНП при швидкості потоку, який відповідає вимогам фармакопеї — 100 дм³/хв, а для інгалятора Дискус — 80 дм³/хв, коефіцієнт власного опору R_D становив 0,06 та 0,08 гПа^{0,5} дм³/хв відповідно.

Імпактор був підключений до високоефективної вакуумної помпи модель RE-16 (Vaccubrand, RFN). Перед кожним вимірюванням поверхню депозиту в імпакторі покривали тонким шаром розчину гліцерину з метою усунення вторинного захоплення осілих частинок. У кожному вимірюванні до імпактора вводили по 5 доз препарату, кожну з них подавали через певні проміжки часу, дозволяючи імпактору втягнути 4 дм³ повітря [3], через 2,4 с — для інгалятора ЦНП та через 3 с — для інгалятора Дискус. Після введення необхідної кількості доз імпактор демонтували і промивали 20 мл метанолу з метою відновлення накопиченого препарату. Проби з отриманих розчинів були ідентифіковані у відділі хімічного аналізу Інституту біотехнології антибіотиків (Варшава) за допомогою рідинної хроматографії високого тиску — HPLC. Результати міток у вигляді концентрації флютиказону пропіонату були переведені в масу препарату, затримані в окремих елементах імпактора, призначених для конкретних діаметрів частинок (табл. 1).

На підставі даних розраховано масу накопиченого препарату з однієї дози (тобто поданої дози, інакше:

доставленої — delivered dose) та масу дрібних частинок (fine particie mass), отриманих з однієї дози. Вимір кожної форми був повторений тричі.

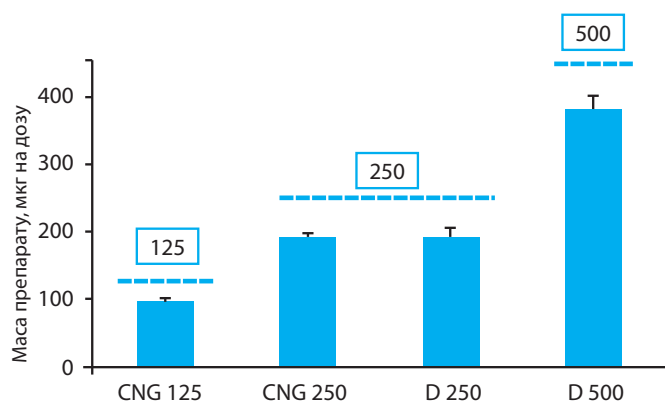


Рис. 4. Вимірювання дози флютиказону пропіонату в різних порошкових формах

Результати та їх обговорення

На рисунку 4 представлено порівняння значень подаваних доз з чотирьох форм: ЦНП 125 мкг, ЦНП 250 мкг, Д 250 мкг, Д 500 мкг.

Можна стверджувати, що всі досліджувані форми характеризуються доброю повторюваністю розпилю аерозолі і що у випадку кожного з досліджених порошоків певна частина дози препарату залишається в інгаляторі. Викиду піддається близько 75–80 % номінальної дози, що є типовою особливістю більшості порошкових інгаляторів.

На рисунку 5 і в таблиці 3 представлено порівняльну характеристику визначеної дози дрібних частинок. На основі цих даних можна стверджувати про високу повторюваність викидів дрібних частинок. Результати вказують, що доза дрібних частинок, отримана з нової форми ЦНП 125 мкг, відповідає масі дрібних частинок, отриманих з форми Д 250 мкг. Маса дрібних частинок, отриманих з нової форми ЦНП 250 мкг, знаходилися на тому самому рівні імпактора, що і маса дрібних частинок, отриманих з продукту Д 500 мкг. Значення відносного

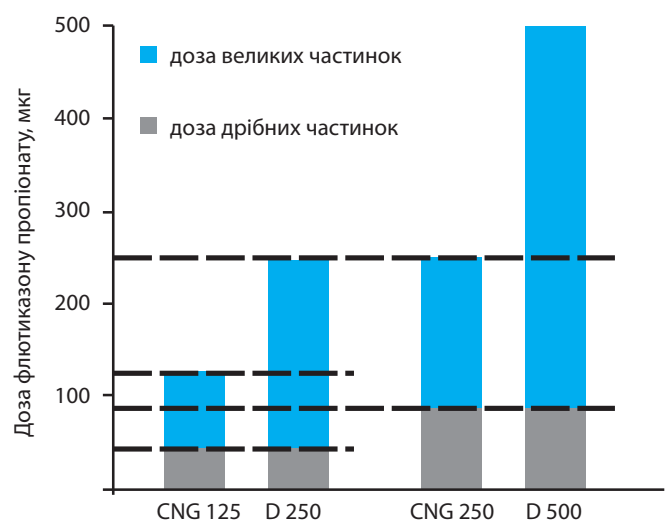


Рис. 5. Порівняння доз дрібних частинок флютиказону пропіонату, випущених з досліджуваних порошкових форм

відсотка дрібних частинок, що визначаються як відношення маси дрібних частинок до фактичної випущеної дози з інгалятора, представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Порівняння маси та відносної участі дрібних частинок флютиказону пропіонату, отриманих з досліджених форм

Тип форм	ЦНП 125 мкг	ЦНП 250 мкг	Д 250 мкг	Д 500 мкг
Маса дрібних частинок (менше 5 мкм), мкг	42,3 ± 1,3	79,6 ± 2,4	43,9 ± 4,3	86,6 ± 3,7
Відносна участь масових дрібних частинок (менше 5 мкм), %	45,2	41,7	22,8	22,6

Враховуючи вищезазначене, можна стверджувати, що з нового складу порошкових інгаляторів отримано більш високий відносний відсоток дрібних частинок, що вказує на меншу масу активної речовини у вигляді «грубих» аерозольних частинок розміром понад 5 мкм. Ефективність препарату значно вища, коли такі частинки мають здатність осідати у верхніх дихальних шляхах, а отже — поза очікуваним місцем накопичення препарату.

На рисунку 6 представлено розподіл розмірів дрібної фракції в трьох діапазонах: маленькі частинки від 1 мкм, 1–3 мкм та 3–5 мкм. Такий аналіз розподілу за розмірами є важливим в оцінці місця накопичення частинок, що проникають в нижні дихальні шляхи. У випадку форм ЦНП 125 мкг і Д 250 мкг дози, визначені для кожного з розглянутих діапазонів, можна вважати рівними. Для форми з вищою номінальною концентрацією флютиказону пропіонату аерозоль ЦНП 250 мкг містить більше препарату в формі частинок в діапазоні 3–5 мкм, ніж аерозоль Д 500 мкг, що містить більше препарату в формі частинок менше 3 мкм. Менша маса флютиказону пропіонату у вигляді дуже дрібних частинок в формі ЦНП 250 мкг свідчить на її користь, оскільки означає зниження кількості препарату, введеного до легеневих альвеол, а отже — зведення до мінімуму побічних ефектів.

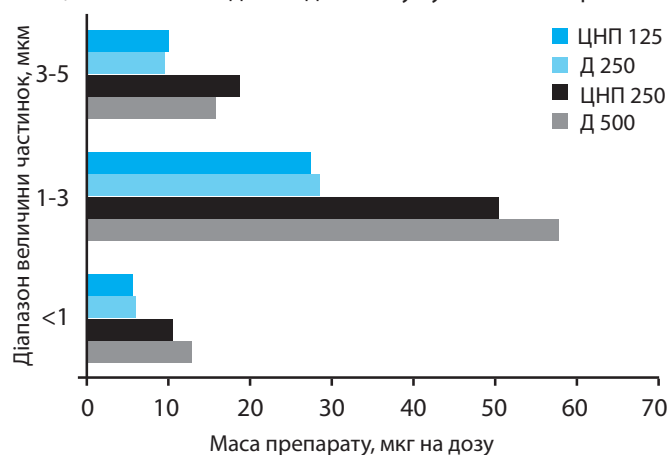


Рис. 6. Порівняння доз флютиказону пропіонату в трьох діапазонах величин дрібних частинок

Висновки

Новий порошковий склад флютиказону пропіонату в інгаляторі Циклохалер нового покоління характеризується високою ефективністю аерозольних частинок менше 5 мкм, а отже, є найкращим при інгаляційному лікуванні. Що і дозволяє використовувати менші дози препарату на відміну від інгалятора Дискус, в яких номінальна доза вдвічі вища заявленої. Більш високий відсо-

ток дрібних часток в аерозолі нового складу означає, що маса препарату, осілого в верхніх дихальних шляхах, зменшиться. Завдяки застосуванню нових форм, до складу яких входить флютиказону пропіонат, вдалося звести його концентрацію до мінімуму, що у випадку препаратів групи інгаляційних глюкокортикостероїдів вважається сприятливим з точки зору побічних ефектів та безпечності інгаляційної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gac, J. Turbulent flow energy for aerosolization of powder particles [Text] / J. Gac, T. R. Sosnowski, L. Gradon // *J. Aerosol. Sci.* — 2008. — Vol. 39. — P. 113–126.
2. Sosnowski, T. R. Okreslanie oporow aerodynamicznych inhalatorow proszkowych [Text] / T. R. Sosnowski, L. Gradon // *Inz. Chem. Procesowa.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1619–1625.
3. European Pharmacopeia, 5.0. Preparations for inhalation: aerodynamic assessment of fine particles [Text] / Strasbourg : Council of Europe, 2005. — P. 244–253.
4. Mitchell, J. P. Cascade impactors for the size characterization of aerosols from medical inhalers: their use and limitations [Text] / J. P. Mitchell, M. W. Nagel // *J. Aerosol. Med.* — 2003. — Vol. 16. — P. 341–377.
5. Andersen Cascade Impactor, Manual [Text] / Nottingham : Copley Scientific, 2001.
6. Buhl, R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma [Text] / R. Buhl // *Allergy.* — 2006. — Vol. 61. — P. 518–526.

REFERENCES

1. Gac J, Sosnowski TR, Gradon L. Turbulent flow energy for aerosolization of powder particles. *J. Aerosol. Sci.* 2008;39:113–126.
2. Sosnowski TR, Gradon L. Okreslanie oporow aerodynamicznych inhalatorow proszkowych. *Inz. Chem. Procesowa.* 2004;25:1619–1625.
3. European Pharmacopeia, 5.0. Preparations for inhalation: aerodynamic assessment of fine particles/ Strasbourg : Council of Europe. 2005:244–253.
4. Mitchell JP, Nagel MW. Cascade impactors for the size characterization of aerosols from medical inhalers: their use and limitations. *J. Aerosol. Med.* 2003;16:341–377.
5. Andersen Cascade Impactor, Manual. Nottingham : Copley Scientific. 2001.
6. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy.* 2006;61:518–526.