

УДК 615.014.2

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ

А.Н. Воробьев^{1*}, Р.А. Абрамович¹, С.В. Емшанова¹

Резюме. В статье приведен обзор инновационных подходов и перспективных направлений в исследованиях и разработке лекарственных препаратов в форме порошковых ингаляторов. Приведены преимущества и недостатки введения лекарственного вещества через лёгкие, обозначены основные этапы фармацевтической разработки, включая выбор технологии получения микронизированной субстанции и агломератов активного компонента и вспомогательных веществ, обеспечивающих однородность дозирования ЛС и необходимое количество респираторной фракции, подбор устройства доставки ингаляционного порошка, отмечена необходимость и важность исследования биофармацевтических и технологических характеристик ингаляционной лекарственной формы.

Ключевые слова: ингалятор сухого порошка, инертный носитель, респираторная фракция, фармацевтическая разработка, желатиновые и ГПМЦ-капсулы, микронизация.

INNOVATION APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF DRY POWDER INHALERS

A.N. Vorobyev^{1*}, R.A. Abramovich¹, S.V. Emshanova¹

Abstract. The article provides an overview of the prospects for the development of dry powder inhalers. The advantages and disadvantages of introduction drugs through the lungs are presented in this article. We considered the main pharmaceutical research studies finish dosage forms – dry powder inhalers and importance of biopharmaceutical and technological characteristics of this dosage form.

Keywords: DPI, development, HPMC capsules, micropowders.

1 – Центр Коллективного пользования (научно-образовательный центр) РУДН, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8/2

1 – Shared Research and Educational Center of the Peoples' Friendship University of Russia (SREC PFUR), 8/2, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: alek_san2007@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Создание лекарственных препаратов для пульмонологии в виде ингаляционной формы явилось одним из крупнейших и значительных открытий фармацевтической науки. Использование ингаляторов является быстрым способом доставки лекарственного вещества (ЛВ) в дыхательные пути, а значит, и возможностью оказания экстренной помощи. Сегодня целью лечения бронхолегочных заболеваний является даже не облегчение симптомов болезни, а эффективный контроль над заболеванием и улучшение качества жизни пациентов. Преимущество ингаляционной терапии – создание высокой концентрации лекарственного средства в дыхательных путях при минимальных системных нежелательных эффектах [1].

В настоящее время в России в ингаляционной лекарственной форме зарегистрированы практически все современные бронхолитические препараты: симпатомиметики, блокаторы М-холинорецепторов, метилксантины, глюкокортикоиды. Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) до сих пор остаются самыми распространенными в мире устройствами для лечения бронхиальной астмы. Это хорошо известные

баллончики, использующие для распыления ЛВ газ-носитель (пропеллент).

Неудобство дозированных аэрозольных ингаляторов состоит в необходимости обеспечения синхронизации между нажатием на баллончик и вдохом пациента для доставки необходимого количества лекарства в легкие.

В основу работы первого порошкового ингалятора (ПИ) – спинхалера – был положен принцип высвобождения ЛВ под действием инспираторного усилия пациента (активация вдохом), за счет чего и решалась проблема координации между высвобождением лекарственного порошка и его поступлением в дыхательные пути [2].

Дальнейшее усовершенствование порошковых ингаляторов привело к появлению в 1987 году ингалятора турбухалер («Пульмикорт Турбухалер», AstraZeneca AB, Швеция), в основе действия которого положено создание вихревого потока частиц, что позволило решить проблему недостаточности поступления ЛВ в бронхи, а также осаждения его во рту и верхних дыхательных путях [2].

Таким образом, сочетание грамотного инженерного решения при проектировании и произ-

водстве девайса/устройства для доставки лекарственного средства и научно обоснованной технологии подготовки массы для ингаляции являются важнейшими составляющими при разработке дизайна порошковых ингаляторов.

В настоящее время распространены два основных вида порошковых ингаляторов (ДПИ): многодозовые (резервуарные и блистерные) и однодозовые (капсульные).

В России зарегистрированы препараты в форме порошковых ингаляторов различного типа: «Пульмикорт Турбухалер», «Окис Турбухалер», AstraZeneca; «Серетид Мультидиск», «ГлаксоСмитКляйн»; «Спирива» с ингалятором ХендиХалер, «Берингер Ингельхайм Pharma»; «Форадил» с ингалятором аэролайзер, «Новартис»; «Бенакорт», «Биастен Циклохалер», «Формисонид®-натив» и «Формотерол-натив» российской компании «Натива» на основе капсульного девайса. В мировой практике применяются такие современные инновационные порошковые ингаляторы, как ClickHaler, Innovata Biomed; FlowCaps, Novione; MAGhaler, Boeringher-Ingelheim; Pulvinal, Chiesi; Twisthaler, Schering Plough; Diskhaler, Rotahaler, «ГлаксоСмитКляйн» и другие. При этом каждое устройство доставки имеет свои индивидуальные технические решения, что позволяет решать проблемы обеспечения однородности поступающей в организм дозы лекарства и количества респиральной фракции, а значит, величины и стабильности лёгочной депозиции препарата [2].

Среди порошковых ингаляторов для лечения бронхиальной астмы представляет интерес инновационный для России порошковый ингалятор изихайлер компании «Орион Фарма» (Финляндия). Изихайлер – дозирующий порошковый ингалятор с относительно высоким внутренним сопротивлением. Испытания *in vitro* показали, что доставка дозы ЛВ происходит единообразно и точно при минимальном потоке при вдохе через ингалятор. Использование Изихайлера обеспечивает лучшее распределение ЛВ в легких по сравнению с другими порошковыми ингаляторами [3].

В настоящее время, помимо совершенствования устройства ингаляторов (девайсов) для доставки лекарственного средства (ЛС) в легкие, увеличился арсенал препаратов и нозологические формы заболеваний, где успешно используется ингаляционный путь их введения. Новая стратегия ингаляционной доставки ЛС основана на возможности терапии внелегочных заболеваний с применением противоопухолевых ЛС, инсулина, пептидов, вакцин против кори и вируса папилломы человека, химиотерапевтических препаратов для лечения рака легких; новых форм антибиотиков; антипротеазы для лечения муковисцидоза и дефицита альфа-1-антитрипсина и других лекарственных средств [4]. В связи с этим актуальными являются исследования по научному обоснованию и формулировке методологических подходов к фармацевтической разработке порошковых ингаляционных форм.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ПОРОШКОВОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Теоретические основы ингаляционной доставки ЛВ

Принцип действия порошковых ингаляторов заключается в том, что во время вдоха пациента ЛС, находящееся в капсуле или другом резервуаре, переводится во взвешенное состояние и вместе с потоком воздуха попадает на слизистую оболочку бронхоальвеолярного тракта. Размер частиц ЛС (порядка 2–5 мкм) обеспечивает проникновение лекарственного препарата на уровень терминальных бронхиол. Частицы размером более 5 мкм будут скапливаться в ротоглотке и проглатываться. При разработке ингаляционной формы необходимо свести к минимуму осаждение частиц ЛВ в ротоглотке для уменьшения риска возникновения местных побочных эффектов, таких как охриплость голоса и кандидоз ротовой полости. Частицы размером 4–5 мкм депонируются сначала в бронхах, а более мелкие с воздушным потоком достигают периферических отделов дыхательных путей и альвеол. Чем больше время пребывания потока воздуха с ЛВ в мелких периферических дыхательных путях, тем больше оседание частиц ЛВ за счет седиментации и броуновского движения [4].

Легкие представляют собой уникальный парный орган, обеспечивающий быструю системную доставку ЛС за счет большой площади поверхности (примерно 100 м²) всасывания препарата через тонкий эпителий.

Легкие вместе с дыхательными путями образуют селективную к размеру частиц систему абсорбции ЛВ, в которой мелкие частицы в соответствии с размерами постепенно удаляются из вдыхаемого потока воздуха по мере продвижения через рот, гортань и более широкие дыхательные пути в альвеолярное пространство.

Важнейшей характеристикой эффективности ингаляционной порошковой формы является доставка количества лекарственного вещества, соответствующего терапевтической дозе, в легкие и минимальная потеря его в результате оседания в других отделах респираторного тракта, прежде всего в полости рта, глотке и гортани. Частицы, поступающие в легкие, имеют размер в пределах 1–5 мкм и называются тонкой респиральной фракцией (FPF), которая распределяется в трахее и бронхах, бронхиолах и альвеолах (рисунк 1) [5, 6].

Путь введения ЛВ через легкие имеет следующие преимущества: непосредственное воздействие на орган-мишень – трахеобронхиальное дерево; быстрое всасывание ЛВ за счет увеличения его активной поверхности; депонирование ЛВ в подслизистом слое,



Рисунок 1. Распределение частиц ингаляционного порошка в отделах респираторного тракта

богатом кровеносными и лимфатическими сосудами; большая площадь поверхности для возможного всасывания ЛВ; быстрое наступление терапевтического действия; альтернативный путь введения при назначении одновременно нескольких препаратов, отсутствие при местном применении побочных явлений, неизбежных при системном действии препаратов.

При ингаляционном способе введения возможно использование меньшей дозы ЛВ для достижения терапевтического эффекта из-за быстрого всасывания, однако при этом возможно накопление в организме пиковых концентраций действующего вещества и повышение токсичности препарата [7].

Наряду с положительными моментами введение ЛВ через легкие имеет определенные недостатки, важнейшими из которых являются: высокий инспираторный поток для выведения дозы препарата из резервуара и дезагрегации порошка до респираторной фракции; невозможность применения ингаляторов у маленьких детей, людей пожилого возраста, при реанимации; возможно накопление пиковых концентраций ЛВ в верхних дыхательных путях; небольшая длительность лечебного действия из-за быстрого удаления ЛВ из легких либо его быстрого метаболизма; небольшое количество (от 10 до 40%) ЛВ, покинувшего ингаляционный девайс, доставляется в место действия в легкие; необходимость тщательного ознакомления с техникой ингаляции.

Основные этапы фармацевтической разработки порошковых ингаляторов

Разработанные на основе научного понимания каждой составляющей ингалятора сухого порошка (ИСП) или ДПИ (дозированные порошковые ингаляторы) – это высокоэффективные и в то же время сложные системы для доставки ЛС в легкие. Эффективность данных систем зависит от многих факторов, включающих дизайн лекарственной формы, сложность девайса для ингаляции, размер и форму частиц ЛВ и вспомогательных компонентов, однородность их смешивания, оптимальное количество респираторной фракции, скорость потока воздуха, создаваемую пациентом, и другие, которые должны быть учтены на стадии фармацевтической разработки [8].

Нами определены основные этапы разработки порошкового ингалятора, включая стадии изучения физико-химических и технологических характеристик фармацевтической субстанции, обоснования и выбора дизайна ингаляционного устройства доставки ЛВ, исследования ряда инертных носителей для лекарственной субстанции, разработки технологии получения и изучения характеристик порошковой массы для ингаляции, выбора материала и формы капсулы в соответствии с определенным дизайном ингалятора и свойствами используемой субстанции, определения респираторной фракции полученного лекарственного порошка, исследования стабильности лекарственной формы.

При формировании алгоритма физико-химических, фармацевтических, биофармацевтических, микробиологических фармацевтических исследований на стадии фармацевтической разработки и оценки предполагаемых рисков для качества лекарственного препарата необходимо руководствоваться современными международными требованиями – документами международной конференции по гармонизации ICH Q8, ICH Q9 и ICH Q10 и требованиями российских регуляторных органов [9–13].

Основные предлагаемые нами этапы фармразработки препарата с учетом методологии QbD (качество через разработку) приведены в таблице 1 [10].

Принцип действия порошковых ингаляторов и их основные характеристики

Важнейшими показателями качества порошкового ингалятора являются: высвобожденная/доставляемая доза, респираторная фракция, однородность доставляемой дозы, необходимая объемная скорость вдоха пациента (инспираторный поток), дизайн ингалятора и его составных частей, сопротивление дыханию, а также перепад давления на входе [14, 15].

Таблица 1.

Основные этапы фармразработки лекарственного препарата в форме порошкового ингалятора

Этапы фармацевтической разработки лекарственного препарата в форме порошкового ингалятора с использованием капсул, содержащих ЛВ	
1.	Обоснование экономической целесообразности разработки нового препарата. Информационно-аналитическое обоснование методических подходов к разработке лекарственного препарата в форме порошкового ингалятора. Определение целевого профиля лекарственной формы.
2.	Обоснование выбора устройства/девайса для доставки ЛВ. Технические и инженерные решения устройства/девайса для доставки ЛВ, содержащегося в капсулах.
3.	Обоснование выбора материала капсул с учетом физико-химических свойств фармацевтической субстанции, её стабильности при хранении, способа заполнения капсул и устройства для ингаляции.
4.	Разработка состава порошковой массы для ингаляции, обладающей необходимыми технологическими свойствами и биофармацевтическими показателями в соответствии с выбранным девайсом. Изучение физико-химических и технологических характеристик активного вещества: формы и размера частиц, электризуемости, влажности, сыпучести, фракционного состава и др. При необходимости – проведение исследований по модификации частиц субстанции, оптимальных для определенного типа ингалятора по форме, размерам, плотности, пористости и другим показателям, с использованием механических, технологических и химических методов: перекристаллизации, измельчения, микронизации с использованием наносушилки и других. Изучение и обоснование целесообразности использования инертных ВВ-носителей. Выбор технологии получения порошковой массы для ингаляции. Исследование совместимости выбранных ингредиентов и стабильности полученной массы.
5.	Определение аэродинамических характеристик полученной порошковой массы. Определение респираторной фракции лекарственного порошка для ингаляции. Выбор соответствующего импактора для исследований указанных выше показателей.
6.	Выбор технологии наполнения капсул. Контроль качества лекарственной формы.
7.	При необходимости оптимизация технологии получения порошковой смеси для ингаляции с наиболее оптимальными аэродинамическими характеристиками, максимальным выходом респираторной фракции, однородностью дозирования активного компонента, физической и химической стабильностью. Масштабирование технологий получения модифицированной субстанции, смешивания с инертным носителем, наполнения капсул. Валидация методик аналитического контроля лекарственной формы.
8.	Опытно-промышленная проверка технологии. Необходимые исследования и валидационные процедуры.

Респираторная фракция (RF), частицы которой достигают нижних отделов дыхательных путей, представляет собой аэрозоль с масс-медианным аэродинамическим диаметром менее 5 мкм. Для ее определения используют специальную аппаратуру, имитирующую работу дыхательной системы человека и позволяющую

оценить аэродинамические характеристики частиц аэрозоля, – двойной стеклянный импиджер, который улавливает препарат, проникающий в нижнюю камеру прибора; каскадный импактор Андерсена, имеющий до 8 секций распределения и откалиброванный для улавливания определенной фракции частиц на каждую из секций; многостадийный жидкостной импиджер, имеющий 5 ступеней, улавливающие элементы которого заполняют растворителем для полного поглощения частиц ЛВ. Препарат, осевший в нижней камере импиджера либо на определенных секциях импактора или жидкостного импиджера, собирают и количественно определяют, нормируя содержание в процентах.

В Государственной фармакопее РФ XIII издания (ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц») по аналогии с фармакопеями США и Европы для контроля качества препаратов для ингаляций предусмотрены 4 прибора: каскадный импактор Андерсена, импактор нового поколения с горизонтальным расположением каскадов, стеклянный импиджер, многоуровневый (мультистадийный) жидкостной импиджер (МЖИ).

Сухие порошковые ингаляторы – это дыхательные устройства, управляемые потоком воздуха, который доставляет микронизированные частицы сухого порошка ЛВ к легким. Движение частиц порошка может быть вызвано разными способами (пневматическим, вибрационным и др.), однако чаще всего используется поток вдоха пациента.

Когда пациент активизирует ДПИ и вдыхает, турбулентный поток воздуха через устройство поступает в слой порошка и статическая порошковая смесь распыляется, попадая в дыхательные пути пациента. Там частицы лекарственного вещества отделяются от частиц носителя и поступают глубоко в легкие, в то время как частицы носителя оседают в ротовой части глотки и растворяются. Таким образом, осаждение в легких определяется переменным воздушным потоком, создаваемым пациентом [16].

На порошок для ингаляции действуют главным образом три типа межчастичных сил: вандерваальсовы, электростатические и капиллярные силы [17]. Шероховатость поверхности, геометрическая структура и деформация отдельных частиц может значительно изменить сыпучие характеристики массы, в связи чем выбор формы и размера частиц ЛВ является одной из важнейших стадий фармразработки порошковой массы для ингаляции.

ЛВ с микронизированным размером частиц по специальной технологии преобразуют в конгломераты, легко диспергирующиеся в процессе инспирационного вдоха больного, или наносят на специально подобранный инертный носитель, который остается в ротовой полости, обеспечивая поступление

ЛВ глубоко в легкие [18, 19]. Схема функционирования ингалятора по двум типам действия приведена на рисунке 2 [20].

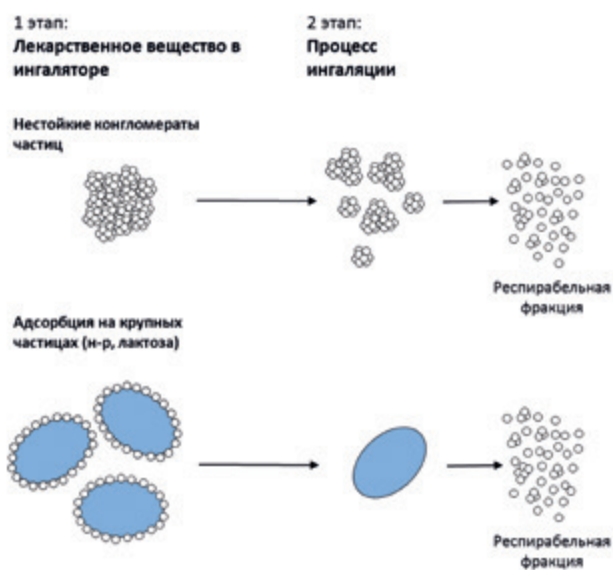


Рисунок 2. Универсальная схема функционирования ДПИ

В связи с этим качество лекарственной формы будет зависеть от выбранного состава ингредиентов и технологии получения порошка ЛВ для ингаляции, а также синхронности работы всех составных частей ингалятора.

Таким образом, научно обоснованный выбор носителя, формы и размера его частиц, дисперсности и формы частиц активного компонента, их технологических и физико-химических, а также биофармацевтических свойств является важнейшим этапом фармацевтической разработки ингаляционного препарата, обеспечивающим оптимальную эффективность доставки и осаждения ЛВ [21, 22].

Требования к фармацевтической субстанции и вспомогательным веществам для ингаляционного порошка

Для выбора оптимального состава порошка для ингаляции необходимо исследовать:

- фракционный состав лекарственного порошка;
- кристалличность / аморфность;
- содержание влаги, гигроскопичность;
- размер и форму частиц;
- морфологию поверхности частиц и при необходимости другие показатели качества субстанции.

Основной технологической проблемой ПИ является несоответствие между размером частиц субстанций, которые могут достигать дыхательных путей

(менее 5 мкм), и размером частиц, необходимым для оптимального функционирования самого ингалятора (30–300 мкм).

Для решения данной проблемы используются следующие схемы приготовления порошковой массы для ингаляции [23]:

1. Порошковая масса без носителя.
2. Порошок для ингаляции с инертным носителем.
3. Порошок для ингаляции на основе субстанции с добавлением небольшого количества вспомогательных веществ.
4. Порошок для ингаляции на основе инертного носителя с добавлением небольших количеств вспомогательных веществ.

Используемые при фармацевтической разработке схемы получения порошка для ингаляции приведены на рисунке 3 [23].

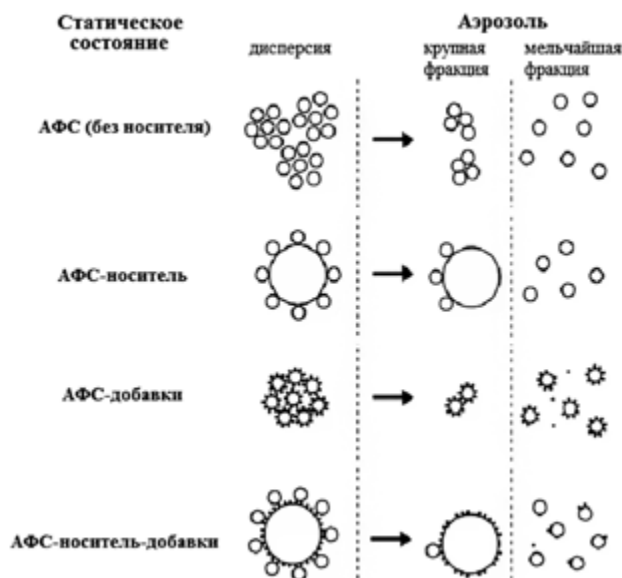


Рисунок 3. Основные схемы получения порошка для ингаляции

Оптимизация технологии приготовления порошка для ингаляции и контроль за взаимодействием частица-частица и частица-ингалятор имеет решающее значение в разработке эффективного порошкового ингалятора. Известно, что при получении смеси АФС и наполнителя гораздо легче добиться однородности дозирования содержимого ингалятора.

Практически все активные вещества имеют неоднородный фракционный состав, низкую сыпучесть, поэтому оптимальный поток их движения чаще всего создается добавлением вспомогательных ингредиентов, которые также повышают физическую и химическую стабильность ЛС, улучшают его механические и/или фармацевтические свойства, такие как растворение и всасывание. В первую очередь в порошковых

ингаляторах вспомогательные вещества (ВВ) выполняют роль носителя. Неадекватное разделение ЛВ с носителем является одним из основных объяснений низкой эффективности осаждения, встречающейся у ИСП [24].

Как правило, к носителю ЛВ предъявляются следующие требования [25, 26]:

- отсутствие взаимодействия с ЛВ и элементами дозирующего устройства;
- совместимость с ЛВ;
- обеспечение транспортировки препарата, который доставляется в легкие;
- повышение стабильности препарата;
- увеличение специфической доставки ЛС к целевому органу.

Чаще всего в качестве инертного носителя используют разные типы лактозы моногидрата. Она имеет установленную безопасность и профиль стабильности, во время производственного процесса ее получения контролируется чистота, технологические и реологические свойства, что желательно для носителя в ИСП [27]. Лактоза менее гигроскопична, чем другие сахара. Она широко используется в производстве лекарственных форм и изготавливается специально для ингаляционной формы лекарственных препаратов. Известны марки лактозы моногидрата разных фирм, специально позиционируемые как наполнители для ингаляционных препаратов, такие как Lactohale 100, Lactohale 300, Lactohale® 200, Lactohale® 201, Respitose® ML001, Respitose® ML006, Respitose® SV 003 компании DFE Pharma, Германия, INHALAC 70, INHALAC 230, INHALAC 400 компании DFE, Германия, и другие [28].

Одним из недостатков лактозы является то, что она представляет собой восстановленный сахар, что делает её несовместимой с ЛС, которые имеют первичные аминогруппы [29].

Другие сахара, такие как маннит, глюкоза, хоть и в меньшей степени, но также находят применение в разработке ингаляционных лекарственных средств [30].

Кроме носителя, к массе для ингаляций могут быть добавлены и другие ингредиенты, улучшающие доставку ЛВ. Эти компоненты, как правило мелкодисперсные, могут закрывать поверхностные дефекты частиц носителя и таким образом способствовать целевой доставке ЛВ. Например, увеличение мелкодисперсной фракции в составе лактозного носителя приводит к улучшению отрыва частиц лекарственного вещества от частиц носителя [31].

В препаратах для ингаляции, например содержащих активные вещества беклометазон, будесонид и сальбутамол, в качестве носителя также использу-

ется лактозы моногидрат [32]. На рисунке 4 приведена микрофотография частиц препарата тимодепрессина для ингаляции. Микрофотография получена на электронном растровом микроскопе Jeol JSM-6490 LV, Япония, в Центре коллективного пользования (НОЦ) РУДН.

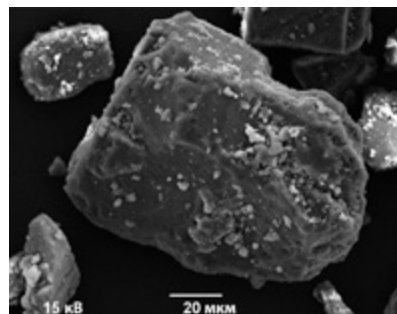


Рисунок 4. Микрофотография порошка для ингаляции на основе субстанции тимодепрессина и лактозы моногидрата

Вспомогательные вещества составляют большую часть массы порошка для ингаляции, в то время как активный компонент входит в состав лекарственного средства в незначительном количестве с частицами респираторных размеров, которые способны проникать в дистальные отделы легких.

Кроме выполнения функции инертного носителя, ВВ могут участвовать в формировании из ЛВ специальных частиц – техносфер с улучшенными фармацевтическими свойствами за счет большой площади пористой поверхности. Одним из эффективных представителей этого класса частиц является фумарила дикетопиперазин, структурная формула которого приведена на рисунке 5 [33].

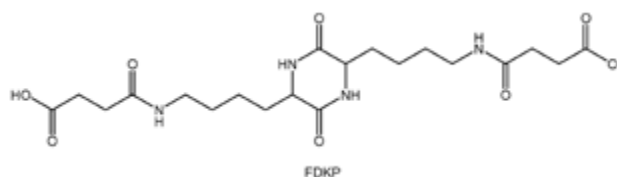


Рисунок 5. Структурная формула фумарила дикетопиперазина

Частицы данного ингредиента представляют собой агломераты округлой формы, состоящие из кристаллических или аморфных единиц, приведенных на рисунке 6.

Использование этого компонента в технологии распылительной сушки приводит к формированию шарообразных пористых структур, обладающих большой удельной поверхностью, с включением в них ЛВ, приведенных на рисунке 7, например таких, как инсулин [34].

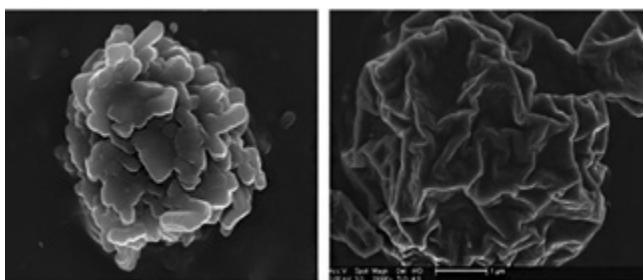


Рисунок 6. Кристаллическая и аморфная форма частиц фумарата дикетопиперазина

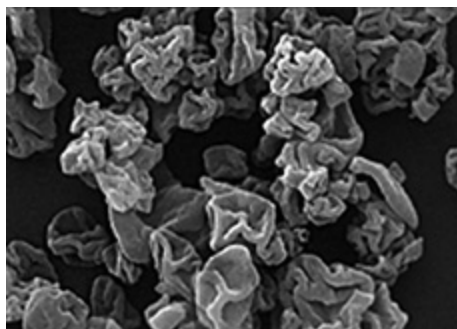


Рисунок 7. Морфология частиц – техносфер субстанции инсулина и фумарата дикетопиперазина

Фумарата дикетопиперазин способствует всасыванию АФС, сам при этом не метаболизируется и выполняет исключительно матричную функцию благодаря сложной морфологии поверхности частиц [35]. После ингаляции частицы – техносферы доставляют ЛВ в легкие, практически мгновенно растворяются и всасываются в системный кровоток. Ингаляционные препараты на основе техносфер из дикетопиперазина фумарата часто характеризуются фармакокинетикой, специфичной для инъекционных лекарственных средств.

Каждая фармацевтическая субстанция обладает определенной структурой, физико-химическими, технологическими, биофармацевтическими характеристиками, в связи с чем разработка и оптимизация составов ингаляционных порошков, включая и выбор комбинации вспомогательных веществ, является сугубо специфичной для каждой молекулы и должна быть научно обоснована.

В связи с этим возрастает роль технологии «инжиниринга частиц» – технологии получения и исследования частиц лекарственных веществ и вспомогательных ингредиентов для ингаляции, обладающих заданными формой и размером.

Высокая дисперсность особенно востребована в случаях, когда лекарственное вещество плохо растворимо в воде и биологических жидкостях.

Через адаптацию передовых технологий микроэлектронной промышленности компания Liquidia

Technologies, США, применила систему формовки частиц, названную PRINT (Particle Replication in Non-wetting Templates), для производства на матричных пластинах ингаляционных порошков [36].

В отличие от других технологий «инжиниринга частиц» эта научная платформа позволяет достигнуть однородности частиц по форме, размеру и морфологии, определяемой свойствами формы матрицы. Дальнейшее развитие и практическое применение технологии «инжиниринга частиц» – PRINT – имеет широкое применение для науки, в том числе для разработки следующего поколения составов ингаляционных порошков с биотехнологическими лекарственными средствами, такими как белки и олигонуклеотиды. Схематическое изображение технологии микроформования PRINT представлено на рисунке 8 [37].

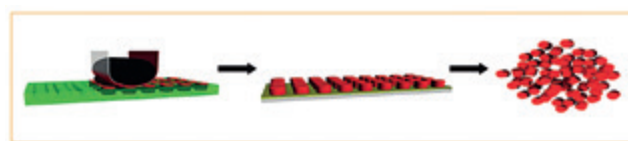


Рисунок 8. Схематическое изображение технологии микроформования PRINT

Для получения определенных по форме и дисперсности частиц ЛВ и ВВ широко используются различные технологические методы, от кристаллизации и измельчения до распылительной сушки и сверхкритической флюидной экстракции. В настоящее время кристаллизация и измельчение не являются достаточно эффективными методами для приготовления пульмонологических препаратов, потому что с их помощью невозможно получить частицы оптимальной формы, имеющие узкое распределение по размерам, низкую поверхностную энергию, и избежать аморфного состояния вещества.

Сушка распылением суспензии веществ и сверхкритическая флюидная кристаллизация позволяют получать необходимые частицы прямо из раствора. Эти методы существенно отличаются от технологии измельчения тем, что при распылительной сушке и флюидной кристаллизации частицы вещества постепенно увеличиваются в размерах, тогда как при размолу размер частиц уменьшается. При распылительной сушке препарат растворяют в воде или растворителе и разбрызгивают в виде мелкодисперсного тумана в нагретую расширительную камеру. Растворитель испаряется, в результате остаются мельчайшие частицы лекарственного средства, которые собираются в нижней части камеры. По сравнению с измельчением при помощи распылительной сушки можно получать частицы сферической формы [38]. Однако высушенные распылением частицы в основном являются аморфными, обладают полиморфизмом, что отрицательно сказывается на стабильности ЛС [39].

В ЦКП (НОЦ) РУДН субстанция в виде пептида – тимодепрессина (произв. ООО «Фарма Био») для разработки ингаляционной лекарственной формы была микронизирована до размера частиц 5 мкм методом распылительной сушки на установке Buchi «Nano Spray Dryer B-90», Швейцария. Микрофотографии субстанции тимодепрессина до и после микронизации получены на электронном растровом микроскопе Jeol JSM-6490 LV, Япония, в Центре коллективного пользования (НОЦ) РУДН и приведены на рисунке 9.



Распылительная сушка на установке Buchi «Nano Spray Dryer B-90»

Как видно из рисунка 9, исходная субстанция с формой частиц палочки и иголки после микронизации в наносушилке приобрела шарообразную форму с размером частиц не более 5 мкм.

Использование метода распылительной сушки позволило получить субстанцию в виде частиц правильной шарообразной формы с достаточно узким интервалом их распределения. Субстанция в таком модифицированном виде обеспечила получение стабильной по технологическим характеристикам порошковой массы для ингаляции, с хорошими аэродинамическими показателями, достаточным количеством мелкой фракции, достигающей респираторного тракта.

Использование технологий распылительной сушки и сверхкритической флюидной экстракции для получения частиц фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ является предметом интен-

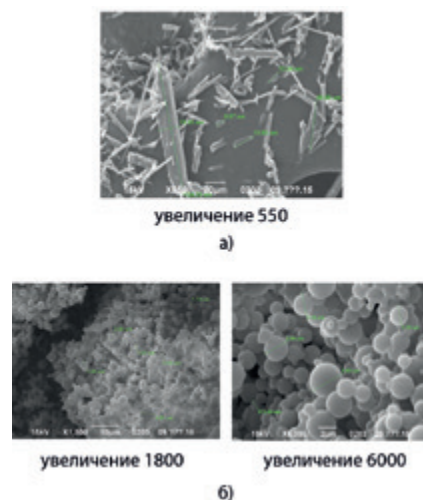


Рисунок 9. Субстанция пептида: а) исходная, б) микронизированная

сивных исследований и находит практическое применение в фармацевтической промышленности [40].

Новосибирские ученые под руководством д.х.н. проф. Е.В. Болдыревой предложили новый способ получения шарообразных пористых частиц лекарственных веществ микронного размера. Для этого лекарственное вещество растворяют в смешанном водно-органическом растворителе, раствор распыляют в емкость с криогенной жидкостью (например, жидким азотом, имеющим температуру $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$), а затем замороженный раствор постепенно нагревают в вакууме [41].

Легкокипящий органический растворитель берется в таком количестве, чтобы при охлаждении раствора образовался клатратный гидрат, где вода образует каркас, в полостях которого размещаются «гости» – молекулы растворителя. В капельках распыляемого раствора происходит быстрая кристаллизация клатратного гидрата, при этом лекарственное вещество образует отдельную, аморфную, фазу, которая вытесняется в пространство между растущими кристаллитами. При последующем нагревании замороженных капелек в вакууме растворитель испаряется, – так и получаются микрошарики с пористой структурой.

Данным методом получена порошковая композиция сальбутамола – лекарства, широко используемого для купирования приступов астмы и бронхоспазмов. Эта композиция представляет собой свободно сыпучий порошок с чрезвычайно низкой плотностью, с размером частиц несколько десятков нанометров, что дает возможность дозировать их с высокой точностью [40].

Предложенный метод достаточно универсален и может быть использован для создания высокоэффективных ингаляционных лекарственных форм практически всех современных низкодозных лекарственных веществ.

Технологические приемы и оборудование для получения ингаляционных порошков

После предварительной обработки фармацевтической субстанции и вспомогательных компонентов одной из важнейших стадий технологии получения ингаляционных порошков является стадия их смешивания.

Выбор смесителя, времени и скорости вращения перемешивающих устройств, уровень заполнения оборудования являются объектами для обоснованного их выбора и постоянной оптимизации, так как они оказывают непосредственное влияние на процесс гомогенизации массы, а значит, и на качество готового ЛС [42]. Для получения смеси лекарственных и вспомогательных веществ для использования в порошковых ингаляторах зарубежными компаниями, кроме традиционного оборудования для смешивания фармацевтических порошков, широко используются смесители специальной конструкции типа Cyclomix компании Hosokawa Micron B.V. (Нидерланды), совмещающие горизонтальное вращательное и вертикальное перемешивающее напряжение сдвига, что позволяет создавать в перемешиваемой массе баланс сил сцепления и диспергирования (рисунок 10) [43].

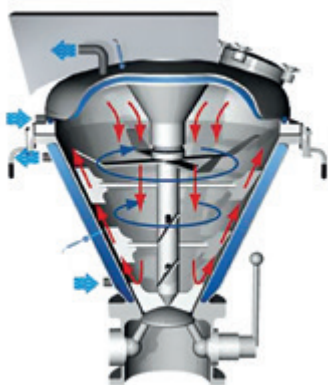


Рисунок 10. Принцип работы смесителя типа Cyclomix компании Hosokawa Micron B.V. (Нидерланды)

При фармацевтической разработке ингаляционных лекарственных форм необходимо также учитывать свойства окружающей среды, такие как температура и влажность, которые также могут быть критическими параметрами процесса и оказывать существенное влияние на стабильность ЛС и эффективность ИСП.

Дизайн ингаляционного устройства

Большое значение при разработке ингаляционной лекарственной формы имеет выбор дизайна самого девайса для доставки ЛВ.

Существуют два основных типа порошковых ингаляторов: многодозовые и однодозовые капсуль-

ные (спинхалер, ротахалер, аэролайзер, хандихалер и другие).

На рисунке 11 представлен один из самых распространенных ПИ – турбухалер (AstraZeneca, Швеция) – многодозовый ингалятор резервуарного типа [44].



Рисунок 11. Строение девайса типа «турбухалер»

Разовая доза порошка отмеряется простым поворотом диска в нижней части ингалятора, причем точность дозирования гарантируется независимо от количества препарата, оставшегося в резервуаре. При вдохе воздух проходит через дозирующий диск с отверстиями, где отмеренная доза порошка захватывается потоком и поступает в ингаляционный канал, а затем к двум спиральным каналам в мундштуке, где создается турбулентный поток воздуха. При интенсивном перемешивании порошка и воздуха порошок диспергируется с образованием мельчайших частиц ЛС диаметром <math>< 6 \text{ мкм}</math> (респираторная фракция). Случайное превышение установленной дозы препарата исключается, так как избыток порошка автоматически возвращается в резервуар. Турбухалер снабжен счетчиком доз, и большой в контрольном окошке может узнать, сколько доз остается в ингаляторе [44].

Эффективность работы ПИ зависит от усилия пациента, его способности создать адекватный инспираторный поток, необходимый для приведения порошка ЛВ во взвешенное динамическое состояние, а также для дезагрегации порошка на более мелкие аэрозольные частицы. Чем интенсивнее инспираторный поток, тем выше содержание респираторных частиц в порошке ЛВ [частиц со средним массовым аэродинамическим диаметром (MMAD) <math>< 5 \text{ мкм}</math>] и тем большая доза препарата достигает легких [45].

Разработка дизайна самого устройства является предельно важным моментом фармацевтической разработки препарата, поскольку при назначении пациенту ингаляционной терапии должен быть выбран тот метод доставки и то устройство, к которому расположен больной, а для пациентов значимыми факторами являются простота в использовании ингалятора, раз-

меры, отсутствие раздражающего действия и другие свойства [2].

Для порошкового ингалятора, активируемого вдохом, существует пороговое значение объемной скорости воздуха, создаваемой при ингаляции, ниже которого величина вводимой дозы и респираторной фракции будет недостаточной для проявления терапевтического действия лекарственного препарата.

В связи с этим снижение пороговой величины скорости воздушного потока позволяет также снизить инерционное осаждение частиц лекарственных препаратов в ротоглотке и повысить их проникновение в легкие.

При этом различия в аэродинамических и механических свойствах ингаляторов оказывают большое влияние на легочную депозицию препарата и эффект терапии, а потому каждая комбинация «ингалятор + ЛВ» разрабатывается конкретно для каждого лекарственного препарата.

Все существующие на данный момент порошковые ингаляторы могут быть охарактеризованы как «пассивные» ингаляторы (то есть для генерации лекарственного аэрозоля используется энергия вдоха пациента).

Эффективность работы этих устройств зависит от лекарственной формы и геометрии пути, по которому идет поток воздуха.

Внутренняя форма ингалятора конструируется таким образом, чтобы создать турбулентный поток, облегчающий диспергирование порошка.

Дыхательное усилие пациента, как правило, не превышает 50% от максимально возможного для того, чтобы пользование ингалятором было комфортным.

Инспираторный поток, создаваемый здоровым добровольцем, может достигать 180 л/мин.

Для тестирования ингаляторов применяют фиксированную скорость потока 30, 60 и 100 л/мин. Необходимо учитывать, что пациент с ослабленным дыханием создает гораздо меньший инспираторный поток, не более 20–30 л/мин [22].

Низкое сопротивление устройства дает возможность достичь высокого инспираторного потока при менее интенсивном вдохе больного и позволяет использовать ДПИ с низким сопротивлением даже при тяжелом бронхоспазме.

Проектирование и разработка любой системы доставки лекарственных средств в форме порошка – достаточно сложная задача, включающая исследование множества факторов, влияющих на качество готовой лекарственной формы, в том числе тщательный анализ рисков для качества препарата. Оптимальным решением в целом является соответствие свойств ЛФ и геометрии устройства системы доставки.

Достоинством капсульных моделей ПИ является точность дозирования препарата, компактный размер устройств, защита лекарственной субстанции от влажности, возможность назначения большой дозы препарата (до 20–30 мг) и низкая стоимость ингалятора. К недостаткам можно отнести неудобство, связанное с частой заправкой ингалятора, и технические проблемы: неадекватное вскрытие капсулы, застревание капсулы в камере ингалятора и возможность ингаляции частиц капсулы [46].

При разработке дизайна ИСП обычно используют два вида твердых капсул: желатиновые капсулы и капсулы, полученные на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). Твердые желатиновые капсулы успешно используются в ИСП более 30 лет, что делает их выбор стандартным при разработке составов для данных ингаляторов. ГПМЦ-капсулы, такие как Capsugel Vcaps, являются новыми для рынка фармацевтических препаратов, но уже достаточно убедительно показали свои преимущества при использовании в составах ИСП [47].

Желатиновые капсулы по сравнению с ГПМЦ-капсулами при одних и тех же условиях хранения набирают большее количество влаги (рисунок 12) [48].

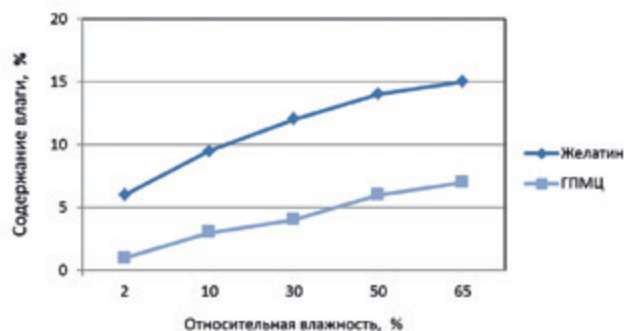


Рисунок 12. Содержание влаги в капсулах двух видов при различной относительной влажности среды

Для влагочувствительных составов порошкообразных смесей разница в содержании воды в капсулах может иметь большое значение, приводящее к нестабильности действующего вещества содержимого капсул. В таких случаях выбор ГПМЦ-капсул становится очевидным.

В то же время необходимо отметить, что твердые желатиновые капсулы имеют меньшую проницаемость для кислорода воздуха по сравнению с капсулами ГПМЦ, что является их преимуществом. Тестирование пленок из желатина и ГПМЦ толщиной 100 мкм на приборе OX-TRAN 2.61 (компании «Мокон») для определения количества кислорода в см³, прошедшего через образцы пленок, показало, что изучаемый показатель для капсул из ГПМЦ значительно превышает таковой для капсул из желатина (рисунок 13) [49].

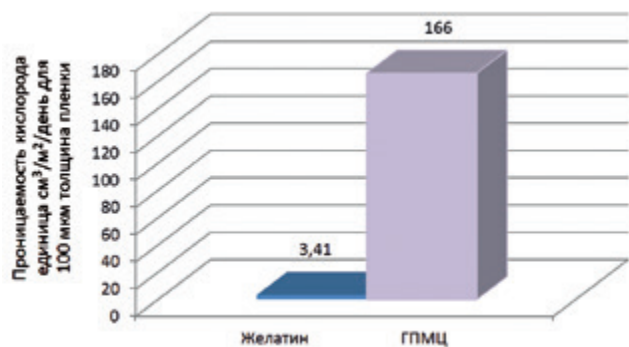


Рисунок 13. Измерение проницаемости пленок из желатина и ГПМЦ для кислорода

Большими преимуществами все же обладают капсулы из ГПМЦ, которые не требуют таких жестких условий хранения, как желатиновые капсулы, чувствительные к влажности и температуре окружающей среды.

Даже при низкой влажности воздуха или при наличии в составе порошка гигроскопичного компонента ГПМЦ-капсулы остаются устойчивыми к разрушению и практически не обладают хрупкостью, то есть способностью разрушаться с образованием частиц корпуса самой капсулы. Из рисунков 14 и 15 видно, что ГПМЦ-капсулы, выдержанные в условиях различной влажности воздуха и помещенные в ингалятор типа «аэролайзер», легко прокалываются без образования фрагментов капсулы [50].

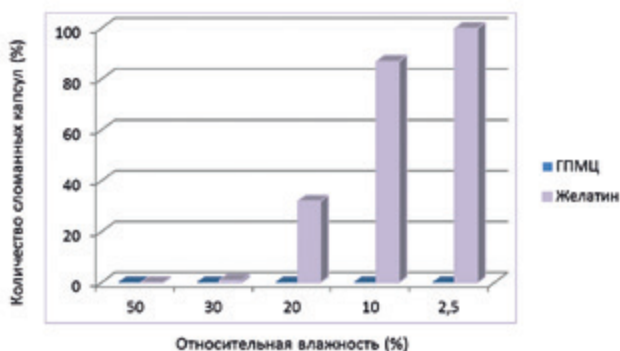


Рисунок 14. Сравнение хрупкости капсул двух видов, выдержанных при различных значениях влажности воздуха

В свою очередь, капсулы из желатина обладают повышенной хрупкостью, образуя при прокалывании мелкие фрагменты, которые в дальнейшем могут попасть в организм пациента при вдохе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингаляторы сухого порошка являются перспективной лекарственной формой не только для лечения бронхолегочных, но и аутоиммунных заболеваний, в частности псориаза. Большие преимущества

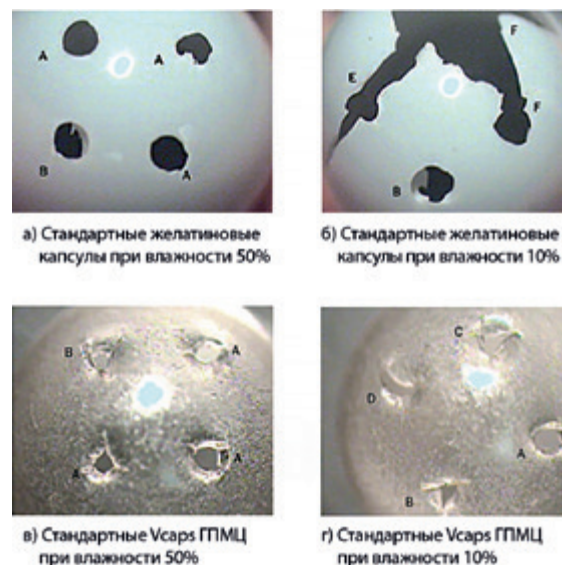


Рисунок 15. Внешний вид капсул из желатина и ГПМЦ, выдержанных в условиях различной влажности, после использования в аэролайзере, «Новартис»

данной лекарственной формы – быстрота действия, уменьшение дозировки, целевое использование ЛВ, удобство применения – делают данную форму перспективной для перевода некоторых инъекционных препаратов в ингаляционные. Рассмотрены основные подходы к фармацевтической разработке порошкового ингалятора, содержащего лекарственное средство в капсуле. Рассмотрены вопросы выбора технологии получения микронизированной субстанции, технологии модифицирования частиц субстанции и вспомогательных веществ, а также образование их пористых агломератов, обеспечивающих получение однородной массы с использованием современного эффективного специализированного оборудования для смешивания порошков для ингаляции. Рассмотрены критические параметры исходного сырья и технологических процессов, оказывающих влияние на содержание респиральной фракции препарата и качество готовой лекарственной формы в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. С.Н. Авдеев. Порошковые ингаляторы // Пульмонология и аллергология. 2004. № 4. С. 36–42.
2. С.Н. Авдеев. Дозированный порошковый ингалятор турбухалер: особенности и место среди других ингаляционных устройств доставки // Пульмонология. 2012. № 1. С. 117–122.
3. Е.П. Терехова. Современные ингаляционные устройства, применяемые в лечении бронхиальной астмы // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2013. №3 (39). С. 24–39.
4. С.Н. Авдеев. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // РМЖ. 2002. № 5. С. 255.
5. Н.Г. Колосова. Современная небулайзерная терапия респираторных инфекций у детей // Практика педиатра. 2013. С. 46–51.

6. Публикации коллектива авторов ООО «ИФК «СильверФарм»». URL: www.silver-pharm.ru (дата обращения 10.06.2017).
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под редакцией А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с.
8. H.W. Frijlink, A.H. De Boer. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery // *Expert Opin Drug Deliv.* 2004. V. 1. P. 67–86.
9. ICH Topic Q8 (R2). Part 1. Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004 Note for Guidance on Pharmaceutical Development).
10. ICH Topic Q8 (R2). Part II. Annex Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004 Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development).
11. Н.Б. Демина. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2013. № 1(2). С. 8–13.
12. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
13. ICH Q9: Управление рисками по качеству / Пер. с англ. – К.: Виалек, 2008. 38 с.
14. О.А. Победин. Исследование аэродинамических свойств ингаляционных лекарственных форм: дис. ... канд. фарм. наук. – М. 2010.
15. G. Pilcer, K. Amighi. Formulation strategy and use of excipients in drug delivery // *International Journal of Pharmaceutics.* 2010. V. 392. P. 1–19.
16. Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине // *Пульмонология.* 2011. № 6. С. 17–41.
17. А.Н. Цой. Ингаляции сухих порошков – наиболее эффективный способ доставки лекарственных средств в терапии бронхообструктивных заболеваний легких // *РМЖ.* 2008. № 22. С. 1486.
18. N.M. Crowder, M.D. Louey, V.V. Sethuraman, H.D. Smyth, A.J. Hickey. An odyssey in inhaler formulations and design // *Pharm Technol.* 2001. V. 25 (7). P. 99–113.
19. C.A. Dunbar, B. Morgan, M. Van Oort, A.J. Hickey. A comparison of dry powder inhaler dose delivery characteristics using a power criterion // *PDA J Pharm. Sci. Technol.* 2000. V. 54(6). P. 478–484.
20. S. Newman, A. Hollingworth, A. Clark. Effect of different modes of inhalation on drug delivery from a dry powder inhaler // *Int J Pharma.* 1994. V. 102(1). P. 127–132.
21. X. M. Zeng, A.P. Martin, C. Marriott, J. Pritchard. The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers // *Int J Pharm.* 2000. V. 200(1). P. 93–106.
22. J. Sanchis, C. Corrigan, M.L. Levy, J.L. Viejo. Inhaler devices – from theory to practice // *Respiratory Medicine.* 2011. V. 107. № 4. P. 495–502.
23. D.I. Daniher, J. Zhu. Review Dry powder platform for pulmonary drug delivery // *Particuology.* 2008. № 6. P. 225–238.
24. Patent US № US2011 /0114092 A1, Dry Powder For Inhalation / M. Keller, R.M. Walz. – Publication Date 19.05.11.
25. M.B. Chougule, B.K. Padhi, K.A. Jinturkar, A. Misra. Development of dry powder inhalers // *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2007. V. 1(1). P. 11–21.
26. N. Yadav, A. Lohani. Dry Powder Inhalers: A Review // *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2013. V. 3(2). P. 142–155.
27. Wu Linna, Xu Miao, Ziyun Shan, Ying Huang Lu Li, Xin Pan. Studies on the spray dried lactose as carrier for dry powder inhalation // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* V. 9(6). 2014. P. 336–341.
28. Дж. Харри., В. Питерс. Выбор лактозы для сухого порошкового ингалятора // *Фармацевтические технологии и упаковка.* № 6. 2013. С. 25.
29. Handbook of pharmaceutical excipients. 4^{ed}. – Washington DC: American Pharmaceutical Association. 2003.
30. H. Steckel, N. Bolzen. Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations // *Int J Pharm.* 2004. V. 270(1–2). P. 297–306.
31. F. Podczek. The relationship between physical properties of lactose monohydrate and the aerodynamic behaviour of adhered drug particles // *Int J Pharm.* 1998. V. 160. P. 119–130.
32. P.W.S. Heng, L.W. Chan, L.T. Lim. Quantification of the surface morphologies of lactose carriers and their effect on the in vitro deposition of salbutamol sulphate // *Chem Pharm Bull.* 2000. V. 48. P. 393–398.
33. N. Kaur, B. Zhou, F. Breitbeil. A delineation of diketopiperazine self-assembly processes: understanding the molecular events involved in NE-(fumaryl) diketopiperazine of L-Lys (FDKP) interactions // *Mol. Pharm.* 2008. V. 5. C. 294–315.
34. A. Pfützner, A. E. Mann, S.S. Steiner. Technosphere™/Insulin – a new approach for effective delivery of human insulin via the pulmonary route // *Diabetes Technol. Ther.* 2002. V. 4. C. 589–594.
35. S. Palacin, D.N. Chin, E.E. Simanek et al. Hydrogen-bonded tapes based on symmetrically substituted diketopiperazines: a robust structural motif for the engineering of molecular solids // *J Am. Chem. Soc.* 1997. V. 119. C. 11807–11816.
36. J.P. Rolland, B.W. Maynor, L.E. Euliss, A.E. Exner, G.M. Denison, J.M. DeSimone. Direct fabrication and harvesting of monodisperse, shape-specific nanobiomaterials // *Journal of the American Chemical Society.* 2005. V. 127(28). C. 96–100.
37. J.Y. Kelly and J.M. DeSimone. Shape-specific, mono-disperse nano-molding of protein particles // *Journal of the American Chemical Society.* 2008. V. 130(16). P. 5438–5439.
38. H. Steckel, Y.G. Brandes. A novel spray-drying technique to produce low density particles for pulmonary delivery // *Int. J Pharm.* 2004. V. 278(1). P. 187–195.
39. M.T. Vidgren, P.A. Vidgren, T.P. Paronen. Comparison of physical and inhalation properties of spray-dried and mechanically micronized disodium-cromoglycate // *Int. J Pharm.* 1987. V. 35. P. 139–144.
40. H. Schiavone, S. Palakodaty, A. Clark, P. York, S.T. Zannis. Evaluation of SCF-engineered particle-based lactose blends in passive dry powder inhalers // *Int. J Pharm.* 2004. V. 281(102). P. 55–66.
41. А.Г. Огиенко, Е.Г. Зевак, А.А. Огиенко, С.А. Мызь // *Наука из первых рук.* 2012. № 3(45). С. 108–111.
42. O.S. Sudah, D. Coffin-Beach, F.J. Muzzio. Effects of blender rotational speed and discharge on the homogeneity of cohesive and free-flowing mixtures // *Int. J Pharm.* 2002. V. 247(1–2). P. 57–68.
43. Технический бюллетень компании HOSOKAWA MICRON B.V., Netherlands // *Cyclomix for blending DPI formulations.* 2004. C. 12.
44. А.Н. Цой. Факторы эффективности ингаляционной терапии и выбор порошкового ингалятора // *Пульмонология и аллергология.* 2009. № 3. С. 16–20.
45. L. Borgstrom, E. Bondesson, F. Moren et al. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects // *Eur. Respir. J.* 1994. V. 7. P. 69–73.
46. A. Leone-Bay, R. Baughman, C. Smutney, J. Kocinsky. Innovation in drug delivery by inhalation. – Frederick Furness Publishing. 2010. URL: www.ondrugdelivery.com. (дата обращения 20.07.2017).
47. Н.Б. Демина, М.С. Демин. Разработка технологии производства капсульных форм лекарственных препаратов // *Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации* / Под ред. Быковского С.Н., Василенко И.А., Деминой Н.Б., Шохина И.Е., Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.П. – М.: Изд-во Перо, 2015. С. 196–236.
48. An examination of differences between gelatin and HPMC capsules and their respective contributions to DPI formulations. Matt Richardson Capsugel. URL: <http://www.capsugel.com/> (дата обращения 13.06.17).
49. Измерение кислородопроницаемости упаковочных материалов. URL: <https://www.czl.ru/blog/measuring-oxygen-permeability-packaging-materials/> (дата обращения 13.06.2017).
50. E.T. Cole. Liquid filled and sealed hard gelatin capsules. *Gattefossé Bulletin.* 1999. № 92.