

Ocena nowej formułacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu

Prof. nzw. dr hab inż.
Tomasz R. Sosnowski

Katedra Inżynierii Procesów
Zintegrowanych
Wydział Inżynierii Chemicznej i
Procesowej
Politechnika Warszawska,

Kierownik katedry:
prof. dr hab. inż. Leon Gradoń

P R A C A O R Y G I N A L N A – T E R A P I A

Evaluation of novel powder formulation of fluticasone propionate

S U M M A R Y

Two novel formulation of fluticasone propionate (FP) inhalable powders with nominal doses of 125 µg and 250 µg were investigated when used with a new generation of cyclohaler DPI. Andersen impactor was employed to assess the fine particle fraction (FPF – particles with aerodynamic size below 5 µm), which was in the range of 42-45%. Comparing these data to the results obtained for the reference formulations in Diskus formulations (approximately 23% FPF), it was concluded that the novel formulations should allow for delivery of analogous mass of FP to the lungs from the doses which are two times lower than the ones present in the tested reference products..

Przebadano nowe formułacje proszkowe do inhalacji zawierające propionianu flutikazonu (PF) w dawkach nominalnych 125 mg i 250 µg rozpraszane z inhalatora cyclohaler nowej generacji. W badaniach wykonanych z użyciem impaktora Andersena stwierdzono, że udział masowy cząstek drobnych (tzn. mniejszych niż 5 µm) w emitowanym aerozolu stanowi około 42-45%. Porównując uzyskane wskaźniki z wynikami otrzymanymi dla dwóch formułacji preparatu referencyjnego w inhalatorze Dysk: 250 µg i 500 µg (dla obu dawek udział cząstek drobnych wyniósł około 23%), stwierdzono, że nowo zaproponowane formułacje umożliwiają dostarczenie do płuc analogicznej masy PF przy dwukrotnie mniejszej dawce nominalnej od tej, jaka występuje w przebadanych preparatach referencyjnych.

Sosnowski T.: Ocena nowej formułacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu. *Alergia*, 2010, 3: 13-17

Leki inhalacyjne są dostarczane do płuc w formie aerozolu tj. zawieszonych w powietrzu cząstek stałych lub kropeł. Taka forma podania, choć dogodna ze względu na możliwość skierowania leku wprost do miejsca jego oczekiwanego działania w układzie oddechowym, niesie ze sobą pewne ograniczenia wynikające z trudnej do przewidzenia a priori skuteczności dostarczenia zdefiniowanej dawki. Cecha ta odróżnia aeroszoterapię od innych, typowych metod dawkowania leków (podanie w formie zastrzyku, tabletki, itd.).

Aerozol powstający w inhalatorze powinien charakteryzować się odpowiednim rozkładem wielkości cząstek, pozwalającym na ich dotarcie do dolnych dróg

oddechowych. Za najkorzystniejsze uważa się cząstki o wielkości poniżej 5 μm – tzw. cząstki drobne lub wziewalne (ang. fine particles).

W powszechnie stosowanych inhalatorach zawsze część leku aerosolowego powstającego z odmierzonej dawki (np. z porcji nebulizowanego roztworu, dawki proszku

albo objętości płynu uwalnianego z inhalatora ciśnieniowego) osadza się na ściankach inhalatora, zwykle w ustniku. Podczas inhalacji kolejna część dawki leku ulega depozycji w jamie ustnej i gardle, wskutek czego tylko ułamek pierwotnej dozy jest w stanie penetrować do dolnych dróg oddechowych, przy czym nie wszystkie z cząstek tam wprowadzonych ulegną efektywnej depozycji na powierzchni nabłonka. Omawianą sytuację można schematycznie zilustrować na rycinie 1 – należy przy tym podkreślić, że udział poszczególnych obszarów w deponowaniu cząstek leku zależy głównie od cech aerozolu emitowanego z inhalatora, lecz również od techniki inhalacji oraz różnic w budowie dróg oddechowych pacjentów.

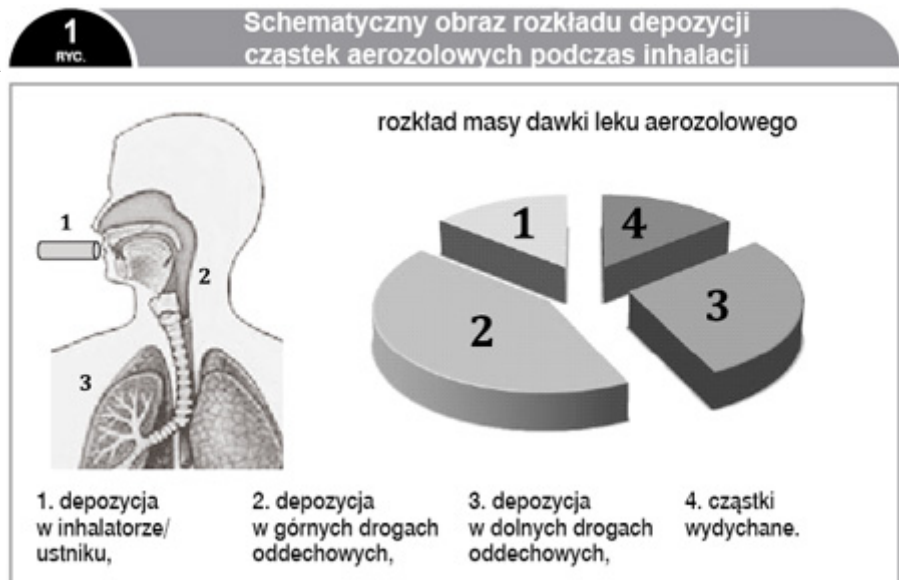


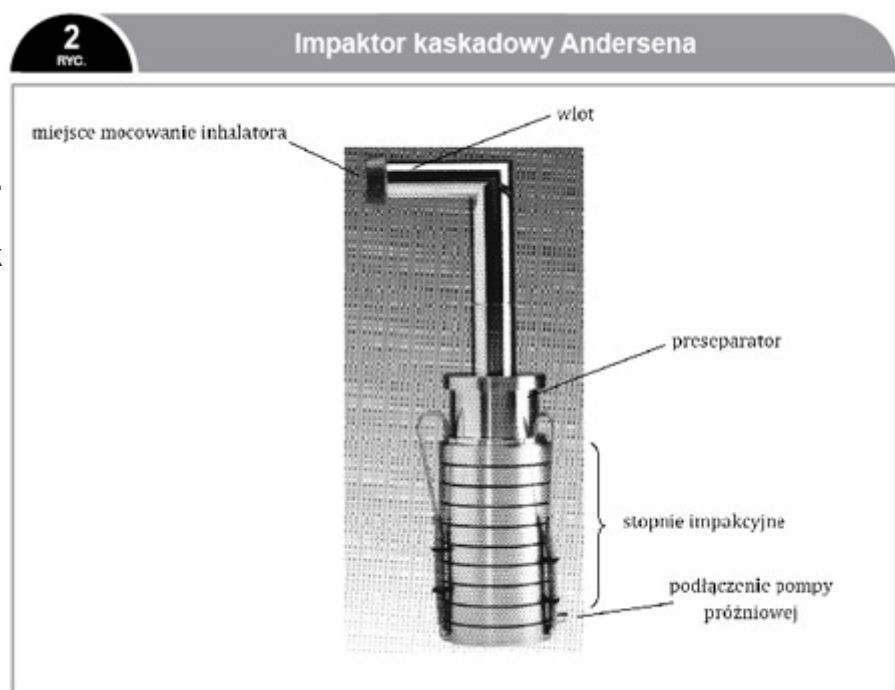
TABELA 1 Średnice aerodynamiczne odcięcia cząstek aerosolowych na poszczególnych stopniach impaktora Andersena zestawionego dla przepływu 90 dm³/min

Oznaczenie elementu impaktora	Aerodynamiczne średnice odcięcia [μm]		
	Przepływ standardowy 90 dm ³ /min (5)	Przepływy niestandardowe	
		80 dm ³ /min	100 dm ³ /min
Port wlotowy (wraz z preseparatorem)	powyżej 10	powyżej 10	powyżej 10
stopień -2	8,0	8,5	7,6
stopień -1	6,5	6,9	6,2
stopień -0	5,2	5,5	4,9
stopień 1	3,5	3,7	3,3

stopień 2	2,6	2,8	2,5
stopień 3	1,7	1,8	1,6
stopień 4	1,0	1,1	0,95
stopień 5	0,43	0,46	0,41
F (filtr)	poniżej 0,43	poniżej 0,46	poniżej 0,41

Przedstawiany problem nabiera szczególnego znaczenia w przypadku leków aerozolowych dostarczanych z inhalatorów proszkowych (DPI). Proszek składający się na dawkę leku zawartą w kapsułce, blistrze albo odmierzaną w tzw. inhalatorach rezerwuarowych (z zasobnikiem proszku), może posiadać zróżnicowane właściwości fizyczne, które decydują o stopniu jego rozproszenia do cząstek o rozmiarach pożądanym w aerzoloterapii.

Na rozproszenie to, określane często mianem aerzolizacji lub de-agregacji proszku (1), wpływa tzw. formuacja, rozumiana jako skład mieszanki lek – nośnik laktozowy. Termin ten może obejmować również cechy fizyczne proszku, w tym jego granulację (rozkład wielkości ziarn laktozy i cząstek leku) oraz własności powierzchniowe cząstek.



Dodatkowym czynnikiem współdecydującym o efekcie de-agregacji w inhalatorach proszkowych jest konstrukcja komory aerzolizacji. Różnice konstrukcyjne wpływają pośrednio na ważny parametr działania inhalatorów DPI, jakim są opory przepływu powietrza (wyróżniamy inhalatory nisko-, średnio- i wysokooporowe). (2)

Z przedstawionych informacji wynika, że efektywne i powtarzalne podanie inhalacyjne leku proszkowego wymaga równoczesnego spełnienia kilku warunków, wśród których pierwszoplanową rolę odgrywa jakość formuacji proszku, odpowiednio opracowanej pod kątem użycia wraz z konkretnym urządzeniem rozpraszającym (inhalatorem).

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badań rozkładu cząstek aerozolowych emitowanych z nowej formuacji propionianu flutikazonu (PF) przy zastosowaniu inhalatora cyclohaler nowej generacji (oznaczanego w dalszej części pracy jako CNG) oraz emitowanych z referencyjnych formuacji proszkowych w inhalatorze Dysk.

Specyfika metodyki badań inhalatorów proszkowych

Uwzględniając zilustrowane ryciną 1 obiektywne ograniczenia w dostarczaniu do płuc sprecyzowanych dawek leków wziewnych, istotnym elementem jakościowych badań produktów inhalacyjnych stało się określenie powtarzalności emisji dawki leku oraz powtarzalności masy cząstek drobnych obecnych w emitowanym

aerozolu (3). Zgodnie z zaleceniami farmakopei, do wyznaczenia tych parametrów stosuje się impaktory kaskadowe będące wyspecjalizowanymi urządzeniami klasyfikującymi cząstki aerozolu według ich rozmiarów (ściślej – według tzw. średnicy aerodynamicznej). Umożliwia to określenie masy leku opuszczającego inhalator w postaci cząstek mieszczących się w poszczególnych frakcjach wymiarowych. Jednym ze standardowych urządzeń jest ośmiostopniowy impaktor Andersena przedstawiony na rycinie 2. Składa się on z aluminiowego wlotu, w którym mocuje się ustnik badanego inhalatora oraz z szeregu tzw. stopni tworzących elementy zbierające cząstki aerozolu w trakcie ich przepływu przez urządzenie. Cząstki aerozolu zostają przyspieszone podczas przepływu przez otwory danego stopnia, a następnie uderzają o umieszczoną pod nim płytkę. Mechanizm wydzielenia cząstek ze strumienia powietrza jest więc bezwładnościowy, czyli impakcyjny, co tłumaczy nazwę tego klasyfikatora. Aerosol zawierający cząstki, które nie uległy wydzieleniu na danym stopniu, przepływa na kolejny stopień, gdzie jest silniej przyspieszany, dzięki czemu mogą zostać wydzielone z niego jeszcze drobniejsze cząstki. W taki sposób w kaskadzie stopni cząstki ulegają separacji w kilku klasach rozmiarowych z przedziału 0,4-10 mm. W badaniach inhalatorów proszkowych zaleca się stosowanie dodatkowo tzw. preseparatora, którego zadaniem jest oddzielenie cząstek nośnika (laktozy), zwykle charakteryzujących się znacznie większym rozmiarem (kilkadziesiąt mm lub więcej) niż cząstki podlegające rozdzielaniu wewnątrz kaskady.

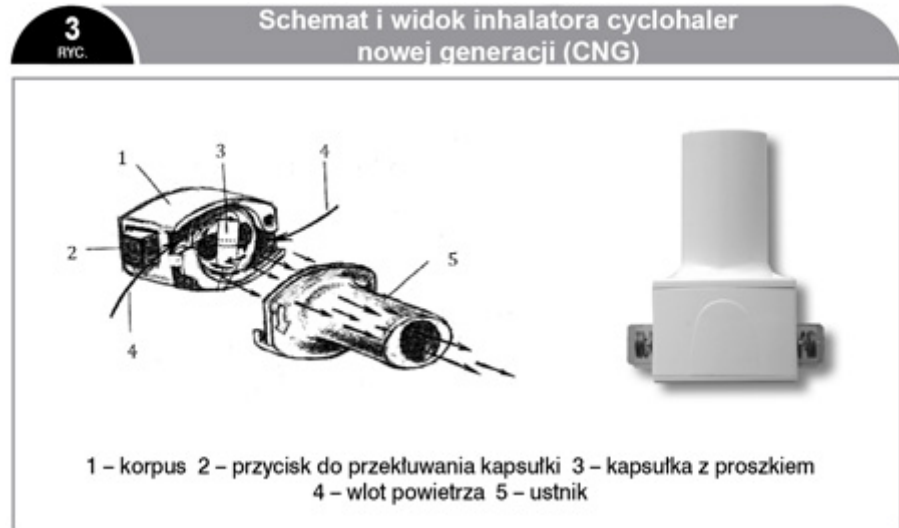


TABELA 2 Typy badanych formułacji i oznaczenia badań

Formulacja i inhalator	PF 125 mg/dawkę + inhalator CNG	PF 250 mg/dawkę + inhalator CNG	Formulacja referencyjna 250 µg/dawkę + inhalator Dysk	Formulacja referencyjna 500 µg/dawkę + inhalator Dysk
Oznaczenie badania	CNG 125	CNG 250	D 250	D 500

Z fizycznej zasady działania impaktora wynika, że na wielkość cząstek wydzielanych na danym stopniu wpływa prędkość aerozolu. Oznacza to, że przy zmianie strumienia gazu

przepływającego przez impaktor, na tych samych stopniach będą osadzać się cząstki o innych rozmiarach (przy wzroście przepływu – mniejsze). Aerodynamiczną średnicę cząstek, d_Q [mm], wydzielanych na danej półce impaktora przy danym przepływie powietrza, Q [dm³/min], zwaną też średnicą odcięcia, można wyliczyć na podstawie zależności:

$$d_Q = d_R \sqrt{\frac{Q}{Q_R}} \quad (\text{równ. 1})$$

gdzie Q_R i d_R są odpowiednio: przepływem standardowym dla danej konfiguracji impaktora oraz aerodynamiczną średnicą cząstek wydzielanych na danej półce przy tym przepływie (4).

Impaktor jest zestawiany typowo w trzech konfiguracjach do badania inhalatorów przy trzech zadanych przepływach: 28,3, 60 oraz 90 dm³/min. Oznacza to, że stosując impaktor do badań przy innej wartości przepływu aerozolu należy posłużyć się zależnością daną równaniem 1. Porównanie średnic odcięcia dla przepływów z zakresu 80-100 dm³/min, uzyskiwanych w impaktorze kaskadowym Andersena zestawionym w standardowej konfiguracji dla 90 dm³/min (5) zamieszczono w tabeli 1.

TABELA 3 Porównanie masy FPM [μg] oraz udziału cząstek drobnych FPF [%] uzyskiwanych z badanych formułacji.

Typ formułacji	CNG 125	CNG 250	D 250	D 500
FPM [mg] Masa dawki cząstek drobnych (mniejszych od 5 mm)	42,3 (± 1,3)	79,6 (± 2,4)	43,9 (± 4,3)	86,6 (± 3,7)
FPF [%] Względny udział masowy cząstek drobnych (mniejszych od 5 mm)	45,2	41,7	22,8	22,6

Określenie masy cząstek drobnych wymaga zawsze przeliczeń interpolacyjnych w oparciu o masy zgromadzone na sąsiadujących stopniach, których średnice odcięcia przypadają w okolicach 5 mm. Taka procedura obliczeniowa jest zgodna z zaleceniami farmakopei (3). Jak wskazują dane zamieszczone w tabeli 1, przy przepływach 80 i 90 dm³/min przy interpolacji należy brać pod uwagę stopnie oznaczone jako „-0” i „1”, podczas gdy dla przepływu 100 dm³/min - stopnie oznaczone jako „-1” i „-0”.

Zgodnie z wymogami farmakopei, różne inhalatory proszkowe muszą być badane przy jednakowym spadku ciśnienia w każdym z nich, wynoszącym 4 kPa, czyli 40 hPa. To szczególne wymaganie wynika to z faktu, że DPI o różnych oporach własnych wymagają do poprawnego działania odmiennych wartości przepływu powietrza. Nie byłoby zatem poprawne porównywanie działania różnych inhalatorów proszkowych przy jednakowym przepływie, jak ma to miejsce w przypadku dawkujących inhalatorów ciśnieniowych pMDI (badane są zawsze przy 28,3 dm³/min).

Właściwą dla danego inhalatora DPI wartość przepływu można określić ze wzoru:

$$Q_R = \frac{\sqrt{40}}{R_D} = \frac{6,3245}{R_D} \quad (\text{równ. 2})$$

gdzie R_D jest współczynnikiem oporów własnych inhalatora, wyrażanym zwyczajowo w jednostkach [hPa_{0,5} min dm⁻³].

Dla inhalatorów o oporach własnych poniżej 0,063 hPa_{0,5} min dm⁻³ należy stosować przepływ równy dokładnie 100 dm³/min (3).

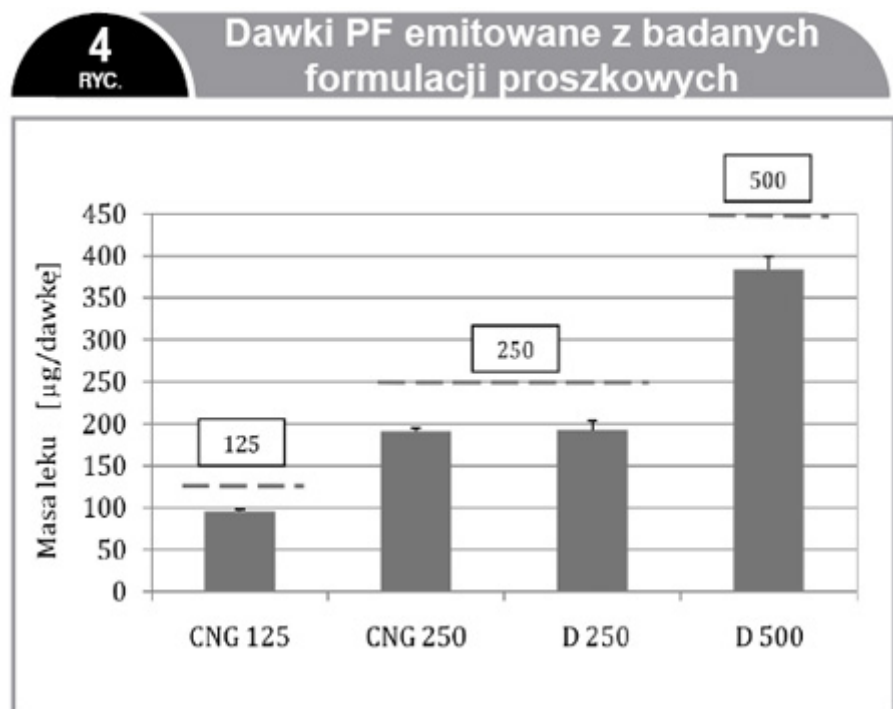
Część badawcza

Przedmiotem badań było określenie dawki emitowanej oraz dawki cząstek drobnych (mniejszych od 5 μm) uzyskiwanych z dwóch nowych formułacji proszkowych zawierających PF, rozpraszanych w inhalatorze cyclohaler nowej generacji CNG (Adamed) oraz porównanie ich z dawkami uzyskiwanymi z formułacji referencyjnych rozpraszanych w inhalatorach Dysk (GSK). Schemat i widok inhalatora CNG przedstawiono na rycinie 3. Jest to jednodawkowy inhalator kapsułkowy, który, w porównaniu z cyclohalerem poprzedniej generacji charakteryzuje się krótszym ustnikiem oraz zmodyfikowanym sposobem przekłuwania kapsułki z proszkiem.

Badania porównawcze przeprowadzono dla dwóch nowych formułacji PF (Adamed) w dawkach 125 mg i 250 mg dostarczonych w kapsułkach oraz dwóch formułacji referencyjnych zawartych w inhalatorach Dysk (GSK) w dawkach 250 mg oraz 500 mg. Badane warianty oznaczono według klucza przedstawionego w tabeli 2.

Stosownie do zaleceń farmakopei (3), pomiary wykonano stosując impaktor kaskadowy Andersena i zadając przepływy, przy których spadki ciśnienia w inhalatorach wynosiły 4 kPa. Przepływy te określono dla obu inhalatorów przy wykorzystaniu standardowego układu pomiarowego (2), zawierającego regulator przepływu, cyfrowy przepływomierz (TSI Inc., USA) i manometr elektroniczny (Testo, RFN). Stwierdzono, że w przypadku inhalatora CNG przepływem odpowiadającym wymaganiom farmakopei jest 100 dm³/min, podczas gdy dla inhalatora Dysk odpowiednia wartość przepływu wynosi 80 dm³/min (współczynniki oporów własnych R_D odpowiednio: 0,06 i 0,08 hPa_{0,5} min dm⁻³).

Impaktor podłączono do wysokowydajnej pompy próżniowej model RE-16 (Vaccubrand, RFN). Przed każdym pomiarem powierzchnie depozycji w impaktorze były powlekanie cienką warstwą roztworu gliceryna/tween20 w celu eliminacji wtórnego porywania osadzonych cząstek. W każdym pomiarze do impaktora wprowadzano po 5 dawek leku, każdą z nich podając przez okres czasu pozwalający na przeciągnięcie przez impaktor 4 dm³ powietrza (3), tzn. przez 2,4 s dla inhalatora CNG oraz 3 s dla inhalatora Dysk. Po wprowadzeniu wymaganej liczby dawek, impaktor był demontowany i każdy z elementów odmywano 20 ml metanolu w celu odzyskania zdeponowanego leku. Próbkę z uzyskanych roztworów były oznaczane w Zakładzie Analizy Chemicznej Instytutu



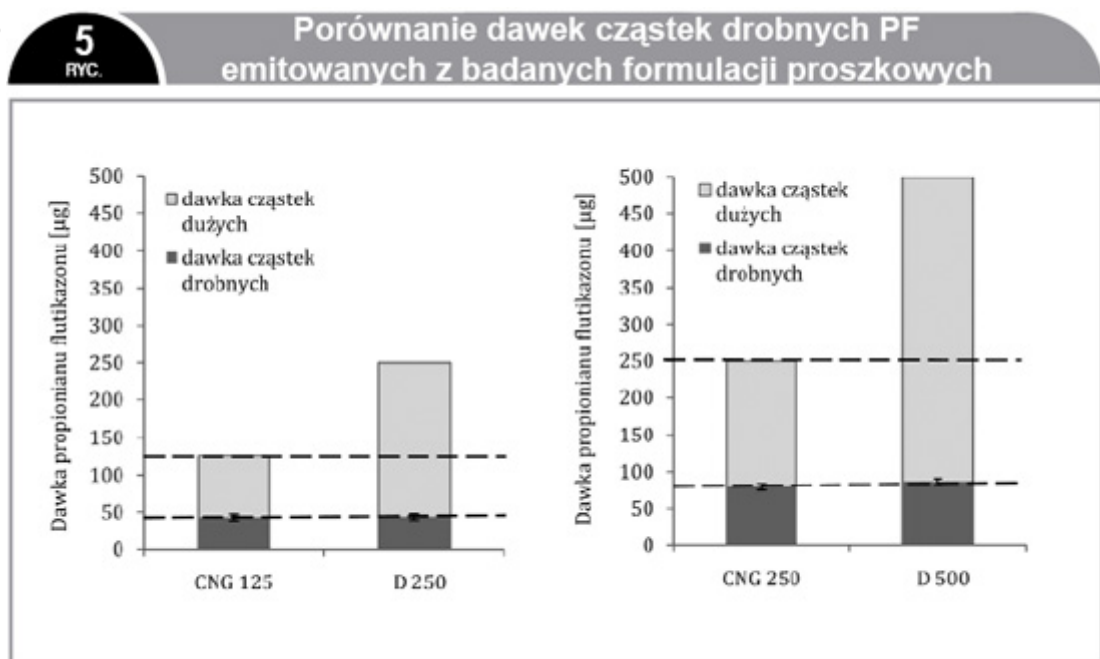
Biotechnologii i Antybiotyków (Warszawa) przy zastosowaniu wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej - HPLC. Wyniki oznaczeń w postaci stężeń PF zostały przeliczone na masy leku osadzone w poszczególnych elementach impaktora, którym są przypisane konkretne średnice odcięcia cząstek (tabela 1). W oparciu o uzyskane dane wyliczono masę zdeponowanego leku z pojedynczej dawki (czyli tzw. dawkę emitowaną – inaczej: dostarczoną – delivered dose) oraz masę cząstek drobnych (fine particie mass) uzyskiwanych z pojedynczej dawki. Pomiar dla każdej formułacji był powtarzany trzykrotnie.

Wyniki

Na rycinie 4 porównano wartości dawek emitowanych z czterech badanych formułacji: CNG 125, CNG 250, D 250 i D 500.

Można stwierdzić, że wszystkie formułacje charakteryzują się dobrą powtarzalnością emisji aerozolu oraz że przypadku każdego z badanych proszków pewna część dawki leku pozostaje w inhalatorze. Emisji ulega około 75-80% dawki nominalnej, co jest typową cechą większości inhalatorów DPI.

Na rycinie 5 i w tabeli 3 porównano



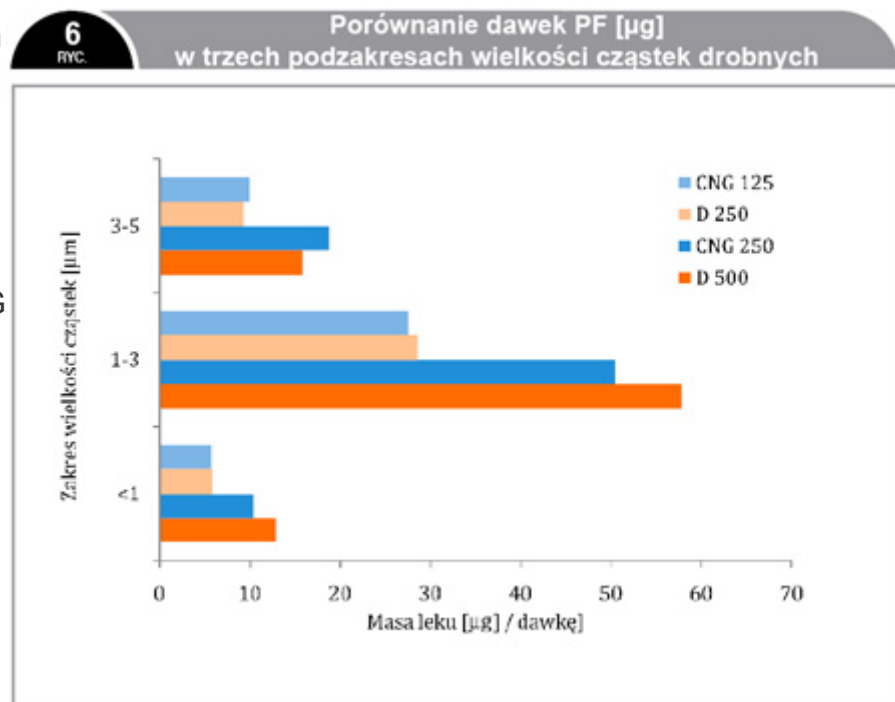
wyznaczone dawki cząstek drobnych.

Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić wysoką powtarzalność emisji cząstek drobnych. Wyniki wskazują, że dawka cząstek drobnych uzyskana z nowej formułacji CNG 125 jest taka sama jak masa cząstek drobnych uzyskiwanych z produktu D 250. Masa cząstek drobnych uzyskana z nowej formułacji CNG 250 również wypada na tym samym poziomie, co masa cząstek drobnych uzyskiwanych z produktu D 500. Wartości względnego udziału procentowego cząstek drobnych (FPF – fine particie fraction), który jest zdefiniowany jako stosunek masy cząstek drobnych do rzeczywistej dawki wyemitowanej z inhalatora, zostały zamieszczone w tabeli 3.

Stwierdzenie faktu, iż z nowych formułacji uzyskiwany jest wyższy względny udział procentowy cząstek drobnych, oznacza mniejszą masę substancji aktywnej w postaci cząstek aerozolowych o rozmiarach powyżej 5 µm (zgrubnych). Jest to korzystne, gdyż cząstki takie mają zdolność osadzania się głównie w górnych drogach oddechowych, a więc poza miejscem oczekiwanej depozycji leku.

Na rycinie 6 przedstawiono rozkłady wielkości w zakresie frakcji drobnej, w trzech podzakresach: cząstki mniejsze od 1 μm , 1-3 μm i 3-5 μm . Taka analiza rozkładu wielkości jest ważna w ocenie miejsca depozycji cząstek penetrujących do dolnych dróg oddechowych. W przypadku formułacji CNG 125 i D 250 określone dla każdego z rozważanych podzakresów można uznać za jednakowe. Dla formułacji o wyższych nominalnych stężeniach PF, aerozol uzyskiwany z CNG 250 zawiera więcej leku w formie cząstek z zakresu 3-5 μm niż

aerozol uzyskiwany z D 500, ten drugi zaś zawiera więcej leku w formie cząstek mniejszych od 3 μm . Mniejsza masa PF w postaci bardzo drobnych cząstek w formułacji CNG 250 świadczy na jej korzyść, gdyż oznacza obniżenie ilości leku wprowadzanego do pęcherzyków płucnych, a więc minimalizację efektów ubocznych.



Wnioski

- **Nowe formułacje proszkowe zawierające propionian flutikazonu (PF) po rozproszeniu w inhalatorze cyclohaler nowej generacji (CNG) charakteryzują się wysokim udziałem masowym cząstek aerozolowych mniejszych niż 5 μm , a więc najbardziej pożądanym w terapii wziewnej.**
- **Sprawia to, że nowe formułacje umożliwiają wprowadzenie do dolnych dróg oddechowych podobnej masy cząstek PF, jaka jest uzyskiwana przy zastosowaniu formułacji referencyjnych w inhalatorach Dysk o dwukrotnie wyższej deklarowanej nominalnej dawce leku.**
- **Wyższy udział procentowy cząstek drobnych w aerozolu powstającym z nowych formułacji oznacza jednocześnie, że w tym przypadku zmniejszeniu ulegnie masa leku osadzającego się w górnych drogach oddechowych. Dzięki zastosowaniu nowych formułacji zawierających PF zminimalizowana więc zostaje depozycja gardłowa, która w przypadku leków z grupy glikokortykosterydów wziewnych (wGKS) jest uznawana za efekt szczególnie niekorzystny ze względu na skutki uboczne oraz bezpieczeństwo terapii inhalacyjnej (6). □**

Literatura

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

Pracę nadesłano. 2010.10.25

Zaakceptowano do druku. 2010.10.27

Adres autora:

PW, Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej

ul. Waryńskiego 1, 00-645 Warszawa.

E-mail: t.sosnowski@ichip.pw.edu.pl

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)