

Wstęp

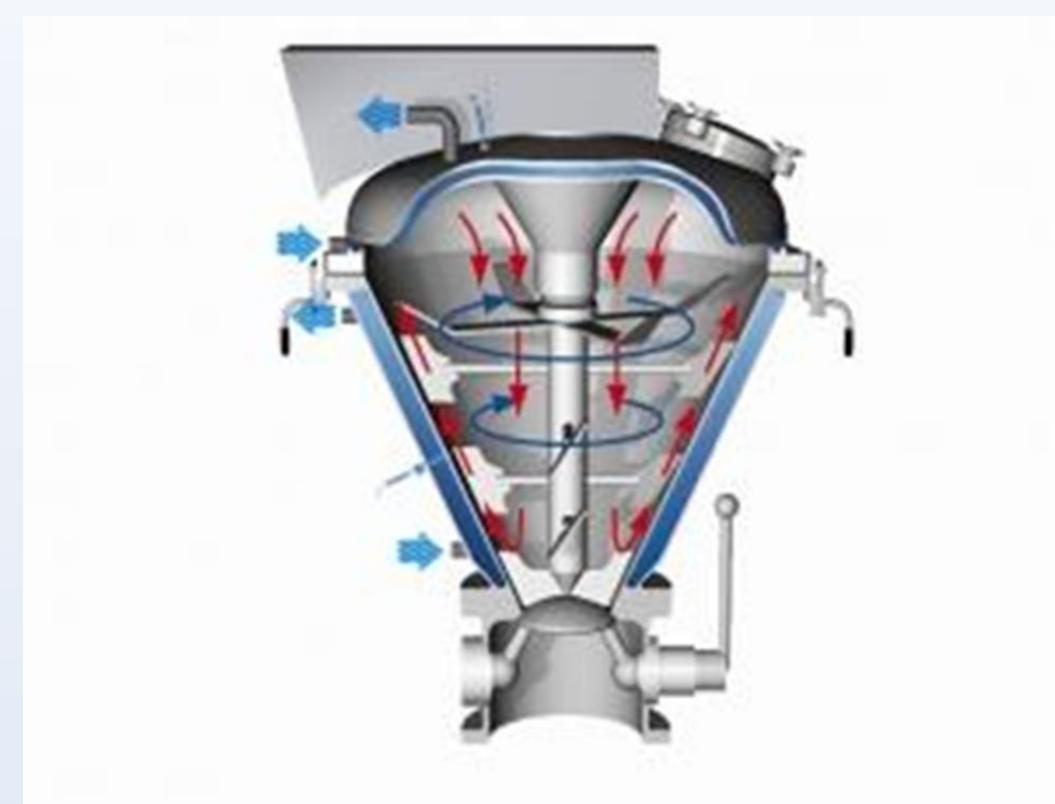
Wraz ze wzrastającym wiedzą na temat fizjologii płuc oraz chorób układu oddechowego leki dostarczane bezpośrednio do płuc (PDD – Pulmonary Drug Delivery) stają się ważną alternatywą w terapii nie tylko miejscowej, ale też ogólnoustrojowej [1]. Najpowszechniejszą obecnie postacią leku inhalacyjnego są proszki do inhalacji podawane z użyciem tzw. inhalatorów proszkowych (DPI). Proszki inhalacyjne składają się głównie z substancji czynnej o odpowiednich właściwościach aerodynamicznych (rozmiar 1 – 5 µm) oraz cząstek nośnika – najczęściej laktozy (gruboziarnista frakcja o rozmiarze kilkudziesięciu mikrometrów), które poprawiają dyspersję i przepływ proszku. Zmikronizowane cząstki substancji leczniczej ulegają adhezji na powierzchni cząstek nośnika podczas operacji mieszania. Właściwości aerodynamiczne proszku inhalacyjnego charakteryzują m.in. takie parametry jak: **APSD** - aerodynamiczny rozkład wielkości cząstek oraz **FPD** – „dawka wziewalna” (Fine Particle Dose) wyznaczone metodą farmakopealną, za pomocą impaktora kaskadowego. **Celem pracy** było określenie wpływu rodzaju laktozy na uzyskanie zamierzonych właściwości aerodynamicznych proszku inhalacyjnego zawierającego substancję czynną X.

Materiały i metody

Otrzymywanie proszku do inhalacji.

Poszczególne typy laktoz lub ich mieszaniny łączono z przesianą przez sito 315 µm substancją czynną X w mieszalniku szybkoobrotowym. Do misy mieszalnika wprowadzano połowę porcji laktozy, substancję czynną i pozostałą porcję laktozy. Mieszanki poddano mieszaniu stosując warunki:

prędkość mieszania 3 m/s
czas mieszania 15 minut.



Rys.1 Mieszalnik szybkoobrotowy

Typ	Charakterystyka	d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
Laktoza A	Laktoza mielona z ustaloną ilością drobnych cząstek	3-7	37-61	124-194
Laktoza C	Drobna laktoza o d50< 10µm, mielona	1-3	0-10	0-30
Laktoza D	Mikronizowana laktoza o d50 < 5µm	0-0	0-5	0-10

Tabela 1. Użyte typy laktozy wraz z charakterystyką (d10, d50, d90 - limit wielkości 10, 50 i 90% cząstek)

Wnioski

- Dodatek drobnoziarnistej laktozy znacznie zmienia wartość parametru FPD dla proszku inhalacyjnego zawierającego substancję czynną X
- Zauważalny efekt zwiększenia wartości FPD substancji czynnej dotyczy zarówno mieszanin z dodatkiem laktozy mielonej jak i mikronizowanej
- Zdecydowaną poprawę wielkości dawki wziewalnej (FPD) dla proszku inhalacyjnego zawierającego substancję czynną X uzyskuje się w przypadku zastosowania laktozy inhalacyjnej mikronizowanej (d50< 5µm), o rozkładzie wielkości cząstek zbliżonym do rozkładu wielkości cząstek substancji czynnej X.
- Potwierdzono, że wysycanie miejsc aktywnych laktozy bazowej przez laktozę drobnoziarnistą znacznie poprawia właściwości aerodynamiczne substancji czynnej X (FPD i APSD)

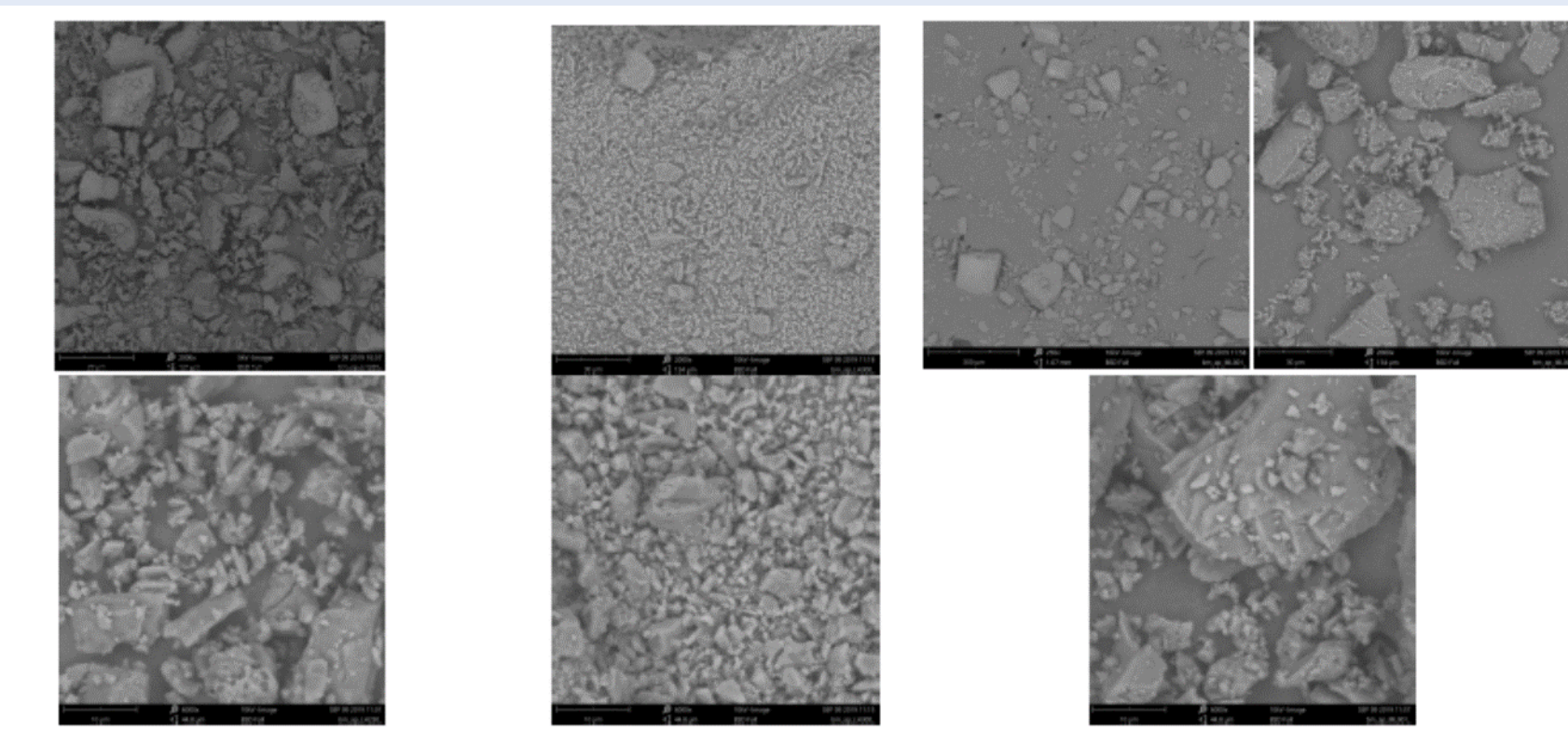
Wyznaczanie parametrów FPD i APSD

Parametry FPD (Fine Particle Dose) – „dawka wziewalna” oraz APSD – aerodynamiczny rozkład wielkości cząstek wyznaczano na impaktorze kaskadowym NGI (Next Generation Impaktor). Ilość substancji czynnej z poszczególnych misek zderzeniowych aparatu oznaczano metodą HPLC.

Określenie morfologii laktoz i ich formulacji.

Obrazowanie formulacji wykonano za pomocą skaningowego mikroskopu Elektronowego Phenom Pro (Generacja 5, Thermo Fischer, Eindhoven). Napięcie: 5kV lub 10 kV, holder typu SH, taśma węglowa, detektor BSD i SED.

Laktoza A Laktoza C Laktoza D



Rys.2. Obrazy SEM użytych laktoz



Rys. 3. Impaktor Kaskadowy NGI

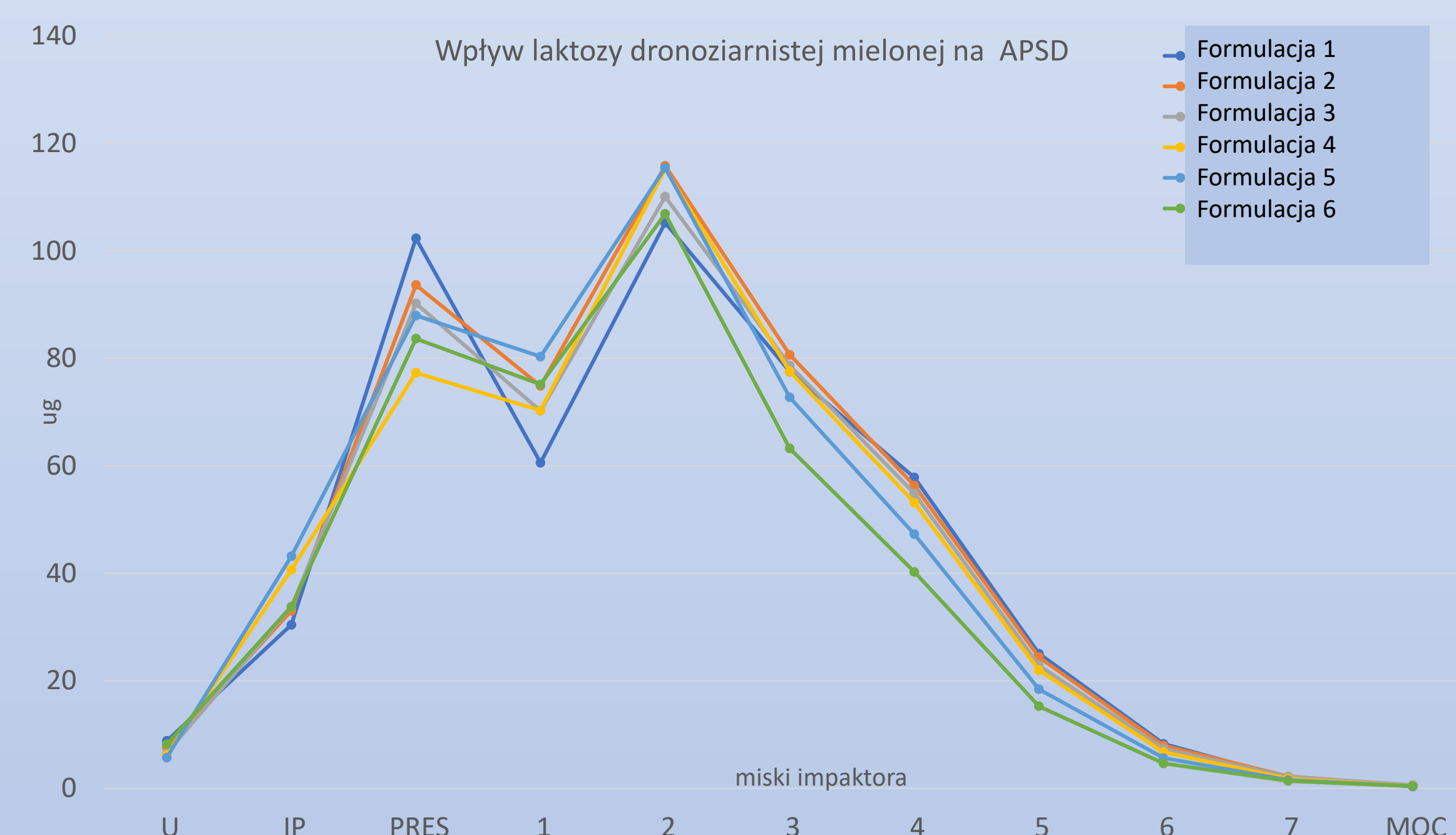
Wyniki

W tabeli 2 przedstawiono wartość FPD wyznaczoną przy użyciu impaktora kaskadowego NGI dla mieszaniny laktoz z substancją czynną X (wartość d90 substancji X - 6,2 µm).

Nazwa Formulacji	Substancja X + laktoza	FPD (µg)
Formulacja 1	Laktoza A	22,1
Formulacja 2	Laktoza A +3% Laktoza D	23,3
Formulacja 3	Laktoza A +6 % Laktoza D	23,3
Formulacja 4	Laktoza A +9% Laktoza D	22,8
Formulacja 5	Laktoza A + 12 % Laktoza D	21,6
Formulacja 6	Laktoza A +15% Laktoza D	19,9

Tab. 2. Kompozycje formulacji wraz z uzyskaną wartością FPD

Zauważono wpływ dodatku drobnoziarnistej laktozy na właściwości aerodynamiczne substancji czynnej X - wartość FPD i APSD (rys.4)



Rys.4. Wpływ laktozy drobnoziarnistej mielonej na profil APSD

Tabela 3 przedstawia różnicę w parametrach aerodynamicznych formulacji substancji X uzyskanych z domieszką laktozy mielonej oraz mikronizowanej.

Nazwa Formulacji	Rodzaj dodanej laktozy	FPD (µg)
Formulacja 7	Laktoza A	22,7
Formulacja 8	Laktoza A +9% Laktoza C	24,5
Formulacja 9	Laktoza A +6 % Laktoza D	27,2

Tab 3. Kompozycje formulacji wraz z uzyskaną wartością FPD

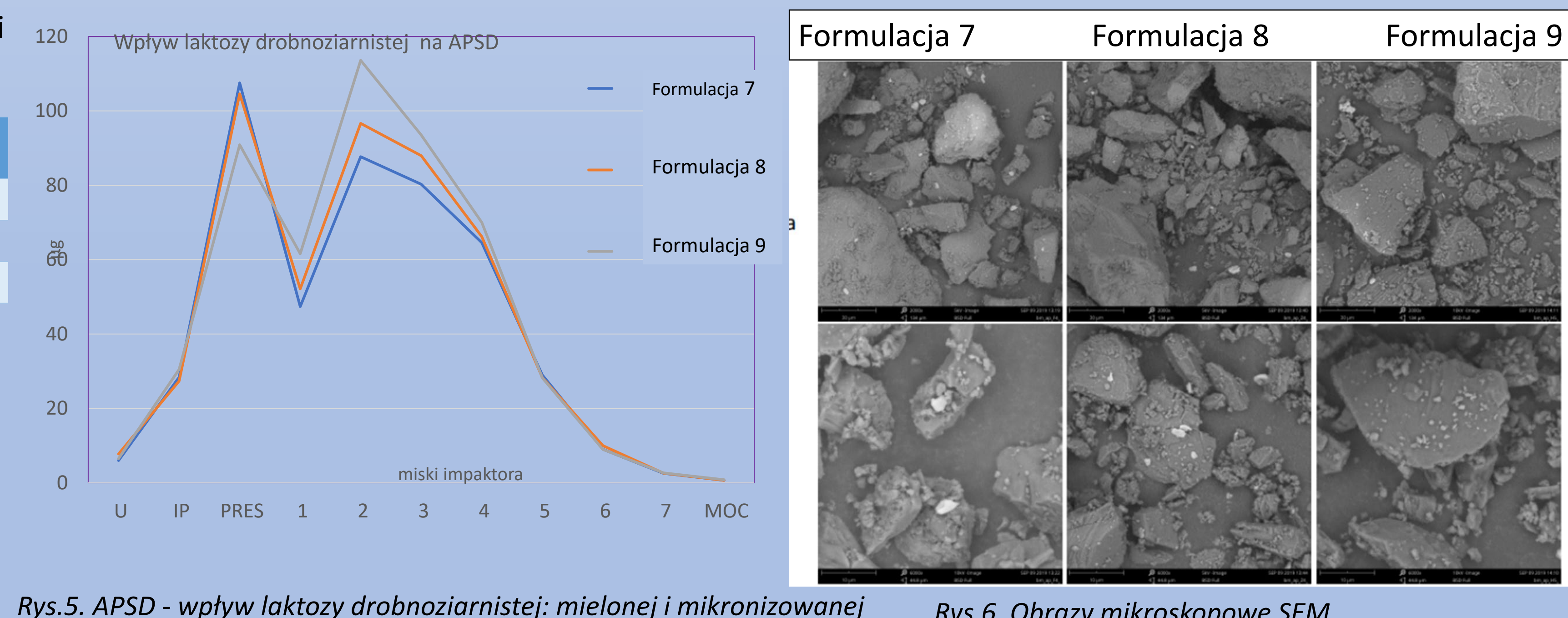
Podczas obserwacji mikroskopowych SEM (rys.6) można zaobserwować sposób łączenia substancji czynnej (API) oraz laktoz drobnoziarnistych do laktozy bazowej. **Formulacja 7** – część API na cząstkach Laktozy A, reszta „wolna” w preparacie. **Formulacja 8** – API obecne na Laktozie C, mniej na Laktozie A (w porównaniu z Formulacją 7), **Formulacja 9** – dużo wolnych cząstek API w porównaniu do Formulacji 7 i 8; do Laktozy D ulegają adhezji tylko małe cząstki API, frakcja poniżej 1 µm. Znaczną poprawę parametru FPD uzyskuje się dla Formulacji z dodatkiem laktozy mikronizowanej

W tabeli 4 i na rys. 7 porównano formulacje zawierające różną zawartość laktozy mikronizowanej:

Nazwa Formulacji	Dodana laktoza	FPD (µg)
Formulacja 7	Laktoza A	22,7
Formulacja 10	Laktoza A +3% Laktoza D	25,4
Formulacja 9	Laktoza A +6 % Laktoza D	27,2

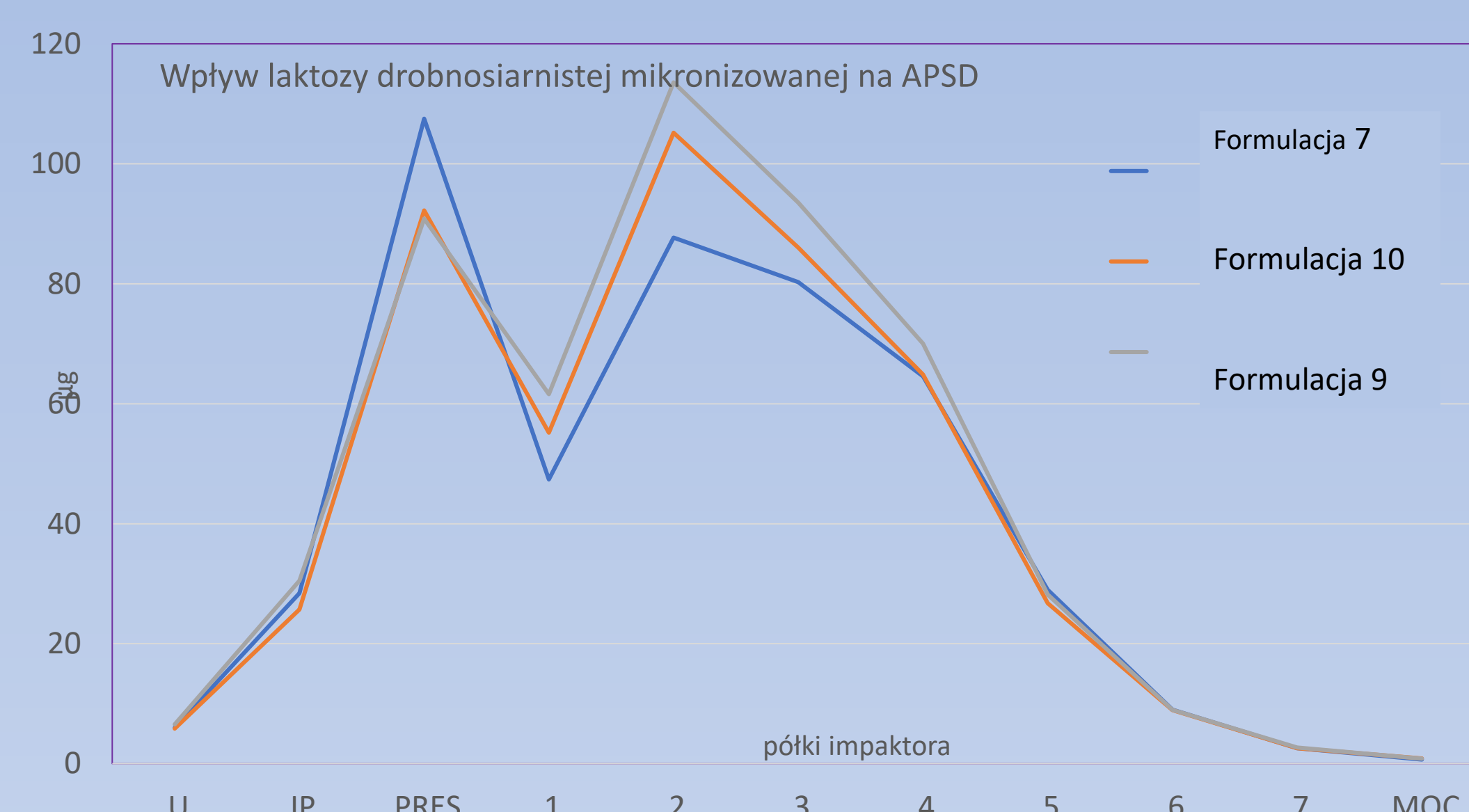
Tab. 4. Kompozycje formulacji wraz z uzyskaną wartością FPD

Dodatek laktozy mikronizowanej (d50<5 µm) korzystnie wpływa na właściwości aerodynamiczne proszku substancji X (rys.7, tab.4)



Rys.5. APSD - wpływ laktozy drobnoziarnistej mielonej i mikronizowanej

Rys.6. Obrazy mikroskopowe SEM



Rys. 7. APSD - wpływ zawartości laktozy drobnoziarnistej mikronizowanej