

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПОРОШКОВОЙ ИНГАЛЯЦИИ

Н.А. Иванов, В.В. Сорокин, А.В. Маркова

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия;
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маркова Алла Валентиновна, кандидат технических наук, доцент кафедры процессов и аппаратов химической технологии Федеральной государственной бюджетной образовательной организации высшего образования Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии Министерства здравоохранения РФ. Тел.: +7 (812) 499-39-00, доб. 4170. E-mail: alla.markova@pharminnotech.com

Сорокин Владислав Валерьевич, кандидат фармацевтических наук, заведующий кафедрой процессов и аппаратов химической технологии Федеральной государственной бюджетной образовательной организации высшего образования Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии Министерства здравоохранения РФ. Тел.: +7 (812) 982-05-37; +7 (905) 212-05-37. E-mail: spcra@outlook.com

Иванов Никита Сергеевич, аспирант Федеральной государственной бюджетной образовательной организации высшего образования Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии Министерства здравоохранения РФ. Тел.: +7 (812) 499-39-00, доб. 4170. E-mail: nikita.ivanov@pharminnotech.com

Введение. Для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких широко применяется комбинированный препарат, содержащий салметерол и флутиказон. Препараты в форме порошковой ингаляции имеют ряд преимуществ перед традиционным аэрозольным методом, но их номенклатура в Российской Федерации ограничена.

Цель работы – разработка состава композиции для отечественного производства комбинированного ингаляционного препарата, содержащего салметерол и флутиказон.

Материал и методы. Экспериментальные смеси готовили на основе 2 различных марок лактозы-носителя с различным содержанием микронизированной лактозы. Приготовление смеси производилось на турбулентном смесителе Hosokawa 1L. Готовые смеси в блистеры фасовали на машине Omnidose.

Результаты. Изучено влияние микронизированной лактозы, вводимой в композицию крупнодисперсная лактоза + салметерол + флутиказон, до выхода респиральной фракции. Существенное влияние на выход респиральной фракции оказывает прежде всего лактоза-носитель. Добавление микронизированной лактозы увеличивает выход респиральной фракции до определенного (максимального) значения, после чего наблюдается ее снижение.

Заключение. Исследования показали, что целесообразно добавление в состав препарата, помимо активных веществ, крупнодисперсной лактозы в качестве носителя и микронизированной лактозы в качестве добавки, улучшающей доставку лекарственного вещества. Определен состав порошковой композиции, соответствующий критерию оптимальности, и подобраны составы, не уступающие по свойствам контрольному препарату «Серетид».

Ключевые слова: порошковая ингаляция, салметерол, флутиказон, микронизированная лактоза.

Для цитирования: Иванов Н.А., Сорокин В.В., Маркова А.В. Определение оптимального состава композиции для порошковой ингаляции. Фармация, 2018; 67 (2): 36–40. DOI: 10.29296/25419218-2018-02-07

ВВЕДЕНИЕ

Комбинированный препарат, содержащий в своем составе салметерол и флутиказон, широко применяется для лечения таких заболеваний, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Применение данного препарата в форме порошковой ингаляции

обладает рядом преимуществ перед традиционным аэрозольным методом [1]. В настоящее время номенклатура порошковых ингаляционных препаратов, выпускаемых в Российской Федерации, весьма ограничена. На сегодняшний день отечественные предприятия не производят комбинированные препараты с салметеролом и флу-

тиказоном. Поэтому для реализации программы импортозамещения весьма актуальна разработка такого отечественного лекарственного средства.

Цель настоящей работы – разработка состава композиции для отечественного производства комбинированного ингаляционного препарата, содержащего салметерол и флутиказон.

Одной из важнейших задач при создании препарата является подбор такого состава смеси, чтобы она оказывала максимальный терапевтический эффект на пациента. Это достигается адресной доставкой строго определенной дозы лекарственной субстанции. Однако, по различным причинам, не вся лекарственная субстанция достигает легких пациента [2]. Часть остается в капсуле, часть адгезируется на стенках устройства доставки, и, наконец, часть лекарственной субстанции оседает в верхних дыхательных путях. Последнее происходит из-за неполной распадаемости агломератов при вдохе пациента. Все это приводит к бесполезным потерям дорогостоящей лекарственной субстанции и снижению терапевтической дозы. Для конкретного ингаляционного устройства первые 2 вида потерь происходят вследствие конструктивных особенностей устройства, которые можно считать константой данного устройства. Однако потери, связанные с распадемостью агломератов, можно снижать, изменяя тем или иным допустимым образом состав исходной порошковой композиции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данной работе критерием оптимальности состава порошковой композиции был выбран максимум выхода респираторной фракции из ингалятора, так как этот показатель отражает полностью высвобождения дозы и количество доставляемой в легкие лекарственной субстанции.

Для подбора состава порошковой композиции были

взяты фармацевтические субстанции, указанные в табл. 1.

Экспериментальные смеси готовили на основе 2 различных марок лактозы-носителя с разным содержанием микронизированной лактозы (табл. 2). Приготовление смеси производилось на турбулентном смесителе Hosokawa 1L.

Процесс смешения осуществлялся поэтапно: на 1-й стадии выполнялось предварительное смешение лактозы-носителя и микронизированной лактозы, далее по сэндвич-схеме в смесь добавляли действующие вещества и производили основное перемешивание в следующем режиме: 1) увеличение скорости смешения от 200 до 1600 об/мин с шагом 200 об/мин каждые 30 с; 2) смешение на скорости 1600 об/мин в течение 5 мин; 3) уменьшение скорости смешения от 1600 до 200 об/мин с шагом 200 об/мин каждые 30 с.

Фасовка готовой смеси в блистеры осуществлялась на машине Omnidose.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Наименование субстанции, марка	Производитель	Размер частиц
Лактозы моногидрат Inhalac 230	Meggle	–
Лактозы моногидрат Lactohale 200	DFE Pharma	–
Лактозы моногидрат микронизированный	ОАО «Фармацевтическая фабрика СПб»	$D_5=80\%$, $d_{10}=99\%$
Салметеролаксина фоат микронизированный	Aarti Industries Ltd	$D_5=95\%$, $d_{10}=100\%$
Флутиказона пропионат микронизированный	Crystal Pharma	$D_5=95\%$, $d_{10}=99\%$

Таблица 2

СОСТАВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СМЕСЕЙ

№ смеси	Марка лактозы-носителя	Состав смесей		
		салметерол, мкг/г	флутиказон, мкг/г	микронизированная лактоза в смеси, масс.%
1	In 230	4	20	0
2	In 230	4	20	5
3	In 230	4	20	10
4	In 230	4	20	15
5	Lh 200	4	20	0
6	Lh 200	4	20	5
7	Lh 200	4	20	10
8	Lh 200	4	20	15

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность порошковой ингаляции зависит от аэродинамических свойств лекарственной композиции, которые, в свою очередь, обусловлены силами адгезии и когезии, в результате чего образуются агломераты различной величины. Существуют 3 типа межчастичного взаимодействия: сила Ван-дер-Ваальса, электростатические силы и капиллярные силы [3]. Точный учет величин и соотношения между этими силами представляет значительные трудности вследствие случайного характера образования межчастичных контактов и формирования межфазной поверхности.

Тем не менее при разработке рецептуры препарата необходимо стремиться к уменьшению адгезионно-когезионного взаимодействия между частицами микронизированной лекарственной субстанции, потому что такие агломераты плохо дезагрегируются под действием инспирационного вдоха. Также необходимо учитывать, что технически сложно добиться однородного распределения малых количеств (от 1 мкг до 1 мг) активной фармацевтической субстанции (АФС) в блистеры или капсулы. Поэтому для максимального выхода респираторной фракции, а также увеличения объема каждой дозы тонкодисперсный порошок АФС смешивается с крупными частицами инертного носителя. Геометрические размеры частиц носителя, как правило, составляют от 50 до 100

мкм. Грубые частицы в турбулентном потоке могут способствовать переходу микронных частиц в респираторную фракцию [4].

Как известно, недостаток таких композиций заключается в том, что АФС не до конца отделяется от частиц носителя и осаждаются вместе с ними в ротовой полости, не достигая легких [2].

Добавление в композицию дополнительного количества мелкодисперсного инертного компонента позволяет улучшить доставку лекарственного вещества [5]. Инертная микронизированная добавка блокирует на поверхности носителя участки, обладающие повышенной по сравнению с другими участками поверхностной активностью (трещины, выступы и др.). В качестве такой добавки активно используются мелкодисперсные частицы одинакового с носителем состава, например крупнодисперсная лактоза – в качестве носителя, микронизированная лактоза – в качестве добавки.

Результаты исследований по определению зависимости выхода респираторной фракции от количества вводимой микронизированной лактозы в композицию крупнодисперсная лактоза + салметерол + флутиказон представлены на рис 1. В этих данных отсутствует смесь №1 (без микронизированной лактозы), так как ее технологические характеристики (например, сыпучесть) не позволили произвести фасовку в блистерную ячейку. Смесь №5 (также без микронизированной лактозы) отличается самым низким выходом респираторной фракции, по-видимому, вследствие сильного адгезионного взаимодействия с носителем.

Согласно приведенным данным, существенное влияние на выход респираторной фракции оказывает, прежде всего, лактоза-носитель (см. рис. 1). В этом смысле приоритет можно отдать лактозе Lh 200. Для достижения равного результата (из анализа восходящих участков кривых 1 – 4) в смесь АФС требуется добавлять примерно в 2 раза меньше микронизированной лактозы Lh 200, чем In 230. Добавление микронизированной лактозы увеличивает выход респираторной фракции до определенного (максимального) значения, свыше которого наблюдается ее снижение. Увеличение выхода респираторной фракции является косвенным подтверждением гипотезы о блокировке на поверхности носителя участков с повышенной поверхностной активностью.

Микронизированная лактоза обладает собственными сильно выраженными адгезионно-

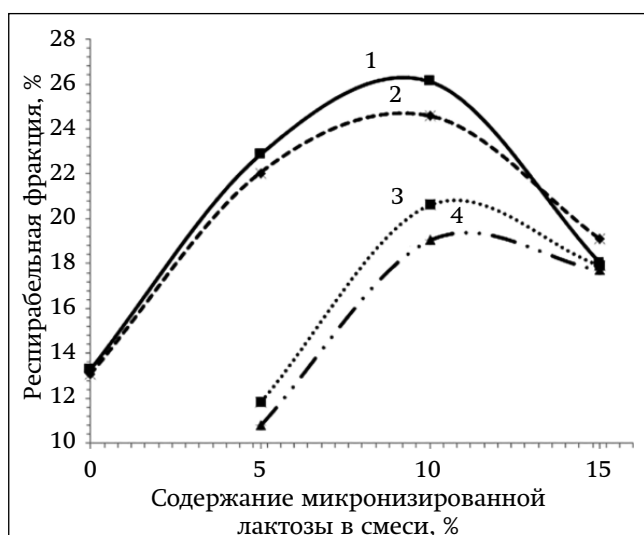


Рис. 1. Зависимость выхода респираторной фракции от содержания микронизированной лактозы: 1 – флутиказон в композициях 5–8; 2 – салметерол в композициях 5–8; 3 – флутиказон в композициях 2–4; 4 – салметерол в композициях 2–4

когезионными свойствами и может провоцировать образование вторичных агломератов совместно с лекарственной субстанцией. Увеличение ее количества в композиции способствует образованию такого рода вторичных агломератов, а также и вторичной послойной адгезии лекарственной субстанции на микронизированной лактозе, минуя лактозу-носитель. Об этом косвенно свидетельствует убывающий характер кривых 1–4 (см. рис. 1).

Добавление большого количества микронизированной лактозы может негативно повлиять на изменение технологических характеристик смесей; текучесть порошка падает при увеличении доли мелкой фракции за счет возрастания площади контакта частиц. При этом препарат хуже извлекается ингаляционным потоком из блистера и в большей степени осаждается в каналах ингалятора, в результате чего увеличиваются механические потери, а следствие этого – дополнительное снижение выхода респираторной фракции.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что кривые 1 и 3 (см. рис. 1) в целом лежат выше кривых 2 и 4. Это объясняется не только различием поверхностных свойств салметерола и флутиказона как субстанций, имеющих различное молекулярное строение, но и количеством препарата в исходной композиции (флутиказона в 4 раза больше).

Как показали результаты проведенных экспериментальных исследований, оптимальному выходу респираторной фракции соответствуют смеси состава: № 7 (LN 200 + салметерол + флутиказон + 10% микронизированной лактозы) и № 3 (LN 230 + салметерол + флутиказон + 10% микронизированной лактозы).

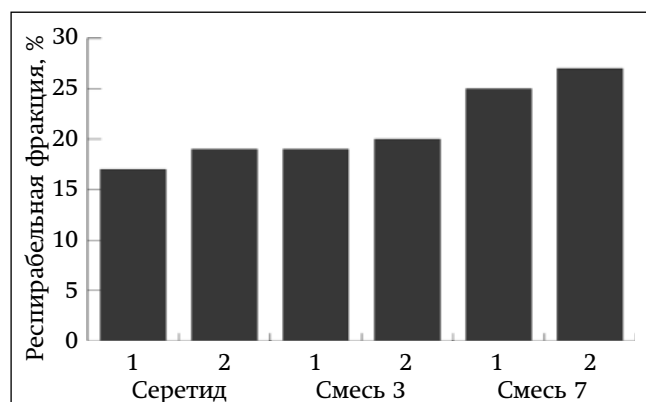


Рис. 2. Сравнение качества экспериментальных смесей с препаратом «Серетид». 1 – салметерол; 2 – флутиказон

При сравнении качества порошковых композиций № 3 и № 7 с контрольным препаратом «Серетид» по выходу респираторной фракции выявили, что смесь №3 не уступает, а смесь №7 даже превосходит оригинальный препарат (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что существенное влияние на выход респираторной фракции оказывают свойства лактозы-носителя. Экспериментально показано положительное влияние добавки микронизированной лактозы на выход респираторной фракции лекарственной субстанции салметерол + флутиказон. Получено косвенное подтверждение гипотезы о блокировке на поверхности носителя участков с повышенной поверхностной активностью. Установлен максимум выхода респираторной фракции в зависимости от количества микронизированной лактозы (см. кривую на рис. 1). Определен состав порошковой композиции, соответствующий критерию оптимальности, и подобраны составы, свойства которых не уступают таковым контрольного препарата «Серетид».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Шилова Е.В., Балаев Т.А., Караваяева А.Н. Факторы, влияющие на респираторную фракцию ингаляционных препаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств, 2013; 1(2): 30–7. [Skachilova S.Ja., Chuchalin A.G., Shilova E.V., Balaev T.A., Karavaeva A.N. Factors affecting respirable fraction of inhaled drugs. Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv, 2013; 1(2): 30–7] (in Russian).
2. Newman S. Respiratory Drug Delivery: Essential Theory&Practice. RDD Online. Richmond, Virginia, 2009: 388.
3. Hickey A., Mansour H., Telko M., Zhen Xu, Smyth H., Mulder Tako, Mclean R., Langridge J., Papadopoulos D. Physical Characterization of Component Particles Included in Dry Powder Inhalers. I. Strategy Review and Static Characteristics. Journal of pharmaceutical sciences, 2007; 96 (5): 1282–301.
4. Hamishehkar H., Rahimpour Y. The Role of Carrier in Dry Powder Inhaler. Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems, 2012 licensee InTech: 39–66. [Electronic resource]. Access mode: <http://dx.doi.org/10.5772/51209>
5. Lucas P., Clarke M.J., Anderson K., Tobyn M.J., Staniforth J.N. The role of fine particle excipients in pharmaceutical dry powder aerosols. Respir. Drug Deliv., 1998; 6: 243–50.

Поступила 06 января 2018 г.

DETERMINATION OF THE OPTIMAL COMPOSITION OF POWDER INHALATION FORMULATION

N.A. Ivanov, V.V. Sorokin, PhD; A.V. Markova, PhD

Saint Petersburg State Chemopharmaceutical Academy; 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHOS

Markova Alla, docent of processes and equipment of chemical industry department of Saint-Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy. Tel.: +7 (812) 499-39-00, add. 4170. E-mail: alla.markova@pharminnotech.com

Sorokin Vladislav, head of processes and equipment of chemical industry department of Saint-Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy. Tel.: +7 (812) 982-05-37; +7 (905) 212-05-37. E-mail: spcpa2outlook.com

Ivanov Nikita, graduate student of processes and equipment of chemical industry department of Saint-Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy. Tel.: +7 (812) 499-39-00, add. 4170. E-mail: nikita.ivanov@pharminnotech.com

SUMMARY

Introduction. A combination drug that contains salmeterol and fluticasone is widely used to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Medications as a powder for inhalation have a number of advantages over traditional aerosol methods, but their nomenclature in the Russian Federation is limited.

Objective: to design the composition of a Russian combination inhaled drug formulation containing salmeterol and fluticasone.

Material and methods. Experimental mixtures were prepared using two different brands of lactose carrier with various levels of micronized lactose. The mixture was prepared on a turbulent Hosokawa 1l mixer. The ready mixtures for blisters were packed using an Omnidose machine.

Results. The effect of micronized lactose incorporated into the coarse lactose + salmeterol + fluticasone formulation was investigated before a respirable fraction was released. First of all, the lactose carrier substantially affected the release of the respirable fraction. The addition of micronized lactose increased the yield of a respirable fraction to a certain (maximum) value, after which it was observed to be reduced.

Conclusion. The investigations have shown that that besides active substances, coarse lactose as a carrier and micronized lactose as an additive that improves the delivery of the drug substance should be added to the composition of the drug. The composition of the powder formulation, which complies with the optimality criterion, has been determined and the formulations that compare well with the reference drug Seretide have been chosen.

Key words: powder inhalation, salmeterol, fluticasone, micronized lactose.

For citation: Ivanov V.A., Sorokin V.V., Markova A.V. Determination of the optimal composition of powder inhalation formulation. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2018; 67 (2): 36–40. DOI: [10.29296/25419218-2018-02-07](https://doi.org/10.29296/25419218-2018-02-07)