

## Hordozó alapú száraz porinhalációs rendszerek jellemzése és fejlesztési lehetőségei

BENKE EDIT<sup>1</sup>, SZABÓNÉ RÉVÉSZ PIROSKA<sup>1</sup>, HOPP BÉLA<sup>2</sup>, AMBRUS RITA<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szeged Eötvös utca 6. H-6720

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar, Fizikai Intézet, Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék, Szeged, Dóm tér 9. H-6720

\*e-mail: arita@pharm.u-szeged.hu

### Summary

E. BENKE, P. SZABÓ-RÉVÉSZ, R. AMBRUS.: **Characterization and development of carrier-based dry powder inhaler systems**

**Introduction:** Today a number of possible options in relation to the formulation of a dry powder inhaler systems (DPIs) are published. Beside to the development of carrier-free (new generation) DPI formulations, the improvement of the traditional carrier-based DPI systems could be another focus of research. In these cases the type, size, shape and surface properties of carrier could be affected the lung deposition results.

**Aim:** Our aims were to describe the specific factors in the cases of carrier-based DPI systems affecting the lung deposition; to introduce the possibilities for surface modification and investigation methods for the characterization of the surface properties.

**Method:** In case of carrier-based formulation, the surface modification of the carriers is currently the largest development trend, namely by recrystallization of the carriers and their surface dissolution, fluidized-bed coating and by mechanical dry coating creating. Investigation of the surface properties of the carriers could be by a variety of methods to present a wide-ranging information obtained from the carrier-based DPI systems, thereby facilitating the development of these formulations.

**Results:** Many possibilities of surface modification of carriers and their lung deposition greatly improving effectiveness has been confirmed in many international publications. To achieve these results, the development testing methods of the surface properties of carrier to contribute.

**Conclusion:** During the development of interactive physical mixtures, optimization of parameters and understanding of an interparticulate interactions or rather applying this knowledge could help by the further improvement in pulmonary deposition.

**Keywords:** DPI, carrier-based formulation, interparticulate interactions, surface modification of carriers

### Összefoglalás

**Bevezetés:** Napjainkban a száraz porinhalációs rendszerek (DPI, dry powder inhaler) formulálásával kapcsolatban számos megoldási lehetőséget közöltek. A hordozómentes (új generációs) DPI formulációk folyamatos fejlesztése mellett a klasszikus, hordozó alapú DPI rendszerek korszerűsítése is újból a kutatások középpontjába került. Az utóbbi rendszerek esetében a hordozó típusa, mérete, alakja, illetve felületi sajátosságai mind hatással vannak a tüdődepozíciós eredményekre.

**Céltűzés:** Munkánk célja részletesen ismertetni a hordozó alapú DPI rendszerek esetében a tüdődepozíciót befolyásoló sajátosságokat, tényezőket; a pulmonáris depozíciós eredményekre kedvező hatást gyakorló felületmódosítási lehetőségeket, illetve a felületek tulajdonságainak jellemzésére szolgáló vizsgálmódszereket.

**Módszerek:** A hordozó alapú formulálás esetén a hordozók felületének módosítása jelenti pillanatnyilag a legnagyobb fejlesztési irányvonalat, amelynek megvalósítása különféle módokon történhet, nevezetesen a hordozók átkristályosításával, felületük oldásával, fluidizációs bevonással és mechanikus száraz bevonat létrehozásával. A hordozók felületi sajátosságainak vizsgálata többféle módszerrel kivitelezhető, amelyek együttes alkalmazásával széleskörű információ nyerhető a hordozó alapú DPI rendszerekről, ezáltal elősegítik e formulációk fejlesztését.

**Eredmények:** A hordozók felületének számos módosítási lehetőségét és azok tüdődepozíciót javító eredményességét már sok nemzetközi közlemény alátámasztotta. Ezen eredmények eléréséhez a hordozók felületi sajátosságait vizsgáló módszerek fejlődése is hozzájárul.

**Következtetések:** Az interaktív fizikai keverékek tervezése során alkalmazott paraméterek optimalizálása és az interpartikuláris kölcsönhatások megismerése, illetve ezen ismeretek alkalmazása a preformulálás folyamán további pulmonáris depozíció javulást vetítenek előre.

**Kulcsszavak:** száraz porinhalációs rendszerek, hordozó alapú formulálás, interpartikuláris kölcsönhatások, hordozók felületmódosítása

## 1. Bevezetés

A DPI rendszerek formulálásuk függvényében lehetnek hagyományos hordozó alapú, illetve hordozómentes (új generációs) rendszerek. A forgalomban elérhető DPI-ok legnagyobb hányada klasszikus, hordozó alapú formulálással készül, amely során nagyméretű hordozó szemcse felületére viszik fel a hatóanyag részecskéket interaktív fizikai keverék kialakításával [1]. A hordozók alkalmazása előnyt jelent azon hatóanyagoknál, amelyek erős kohezív tulajdonsággal rendelkeznek [2], javítja a készítmény folyási sajátságait, a kis mennyiségű hatóanyag dozírozhatósága pontosítható, továbbá a hordozó íze megerősíti a betegben a sikeres inhaláció tényét [3]. Azonban a gyári készítmények többsége még nem rendelkezik kiemelkedő tüdődepozíciós értékkel. E készítmények átlagosan 20-30 %-os finom részecske frakciós (FPF, fine particle fraction) eredményekkel bírnak, ami azt jelenti, hogy a hatóanyag alacsony százalékban éri el a tüdő mélyebb rétegeit [4]. Az 1. ábra szemlélteti azt, hogy a hordozó alapú termékek esetén inhalálás során a készítmény nekiütközik az inhalátorba beépített rácsba, amely segíti a hatóanyag leszakadását a hordozóról. A gyári hordozó alapú készítmények alacsony FPF eredményei is azzal magyarázhatóak, hogy a hordozón maradt jelentős mennyiségű hatóanyag a felső légutakban kitapad, így nem jut el a tüdő kívánt szegmenseibe. Az 5. pontban ismertetésre kerülnek a hordozók felületmódosítási lehetőségeit, amelyek elősegítik a hatóanyag hordozóról történő leszakadását, így megoldást jelenthetnek az említett problémára.

Az új generációs száraz porinhalációs rendszerek esetén megfelelő segédanyagok és technológiai megoldások felhasználásával a nagyméretű hordozó szemcsék alkalmazása kiküszöbölhetővé vált. Ilyen új formulálási lehetőségek közé tartoz-

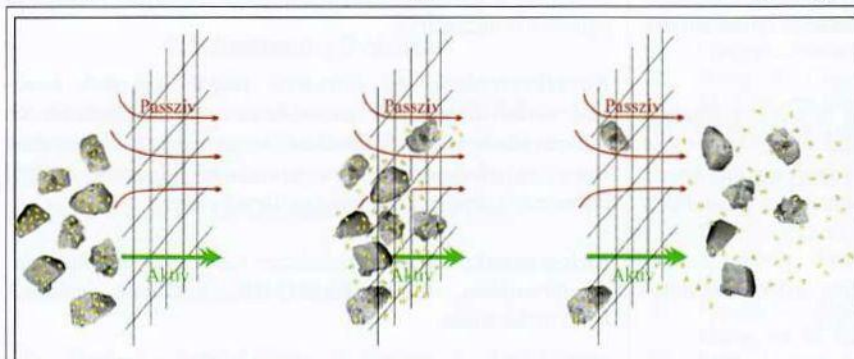
nak (2. ábra): a bevonószer felhasználásával készült, réteges felépítésű *bevonat részecskék*; az akár fél milliméteres nagyságot elérő 1-5  $\mu\text{m}$ -es alkotórészek aggregációjának következtében kialakuló *szferoidok*; a kis sűrűségű és bemélyedt felszínnel rendelkező *PulmoSol® szemcsék*; a *Technosphere® technológia*, amely a diketopiperazin-fumarát molekulákból felépülő alapváz és az általuk bezárt hatóanyag molekulák rendszere. Továbbá az emulzióból előállított, üreges szerkezetű pórusos részecskék (*LPP – large porous particles – és Pulmusphere®*), illetve a nanotartományú hatóanyag részecskékből álló mikroméretű szemcsék létrehozása (*Trojan-részecskék*) [1].

## 2. Hordozó típusa és habitusa

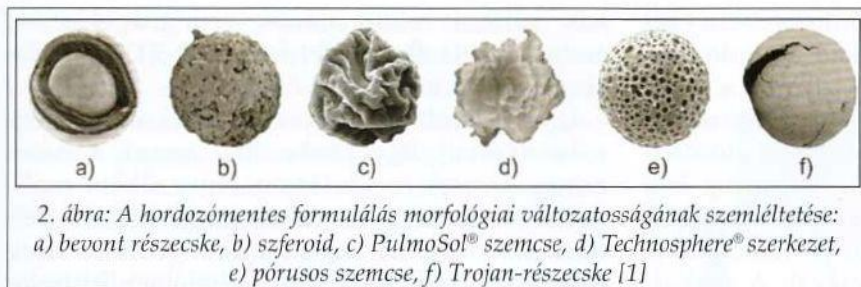
### 2.1 A hordozó típusa

A laktóz alapú DPI rendszereken túlmenően egy-két kivételtől eltekintve – hazai és nemzetközi szinten sem érhető még el más, hordozó alapú forgalmazott készítmény. A laktóz alkalmazása során viszont formoterollal, peptidekkel, fehérjékkel is interakció alakul ki. A laktóz-intoleranciával rendelkező betegeknél pedig nem egységesek a nézőpontok laktóz alapú DPI készítmények alkalmazhatóságával kapcsolatban. Szükségszerűvé vált tehát új, nagyméretű hordozók használhatóságának vizsgálata DPI készítmények esetén. Az FDA (Food and Drug Administration) már engedélyezte glükóz-monohidrát és mannit esetében is a hordozóként való alkalmazást. A mannit hordozóként és különálló DPI rendszerként is alkalmazható. Forgalomban van pulmonális diagnosztikumként (Aridol™), illetve cisztás fibrózis és krónikus bronchitis (Bronchitol™) kezelésére. A trehalóz, eritrit, szorbit, szacharóz, raffinóz-pentahidrát, maltit, maltóz, xilit, dextróz, ciklodextrinek esetében pedig vizsgálatok folynak, hogy hordozóként alkalmazhatóak-e [5-7].

A virágpor hatékony tüdőbeli depozíciójából kiindulva már több közleményben beszámoltak a pollen alakú részecskék pulmonális alkalmazási lehetőségéről. A szálal felületi morfológia jobb folyási sajátságot és jobb diszpergálhatóságot kölcsönöz a szemcséknek, illetve az interpartikuláris kölcsönhatások is



1. ábra: A hatóanyag hordozóról történő leszakadása inhaláció során



2. ábra: A hordozómentes formulálás morfológiai változatosságának szemléltetése: a) bevont részecske, b) szferoid, c) PulmoSol® szemcse, d) Technosphere® szerkezet, e) pórusos szemcse, f) Trojan-részecske [1]

csökkennek. Pollen formájú hidroxiapatit-szemcsék száraz porinhalációs hordozóként való alkalmazhatóságának lehetőségét is tanulmányozták már. Budezoniddal hatóanyag-hordozó rendszert kialakítva nagyobb mértékű kötődést tapasztaltak, mint a korábbi laktóz alapú készítményeknél. Ezáltal feltételezhető, hogy ezen új típusú hordozó alkalmazásával javulnak az inhaláció hatékonyságát jellemző paraméterek (hatóanyag-kibocsátás és a belélegezhető frakció) [6, 8].

### 2.2. A hordozó mérete

A különböző tanulmányokat áttekintve az tapasztalható, hogy a hordozó szemcsék mérete vitás kérdést jelent. Egyes közlemények arról számolnak be, hogy a hordozók nagyságát csökkentve megnövelt belélegezhető frakció adódott, például szalbutamol-szulfát, terbutalin és más hatóanyagok esetén is. A hordozók csökkentett szemcseméretének (~50  $\mu\text{m}$ ) eredményeként turbulens áramlásban a nyíróhatás jelentősebb mértékű és a deaggregáció is eredményesebb. A kisebb méretű hordozók viszont a száraz porkészítmények folyási sajátságait kedvezőtlenül befolyásolhatják. Nagyméretű hordozók (~90  $\mu\text{m}$ -nél nagyobb) alkalmazása esetén a tüdődepozíció mértéke nem törvényszerű, hogy csökkenjen [9].

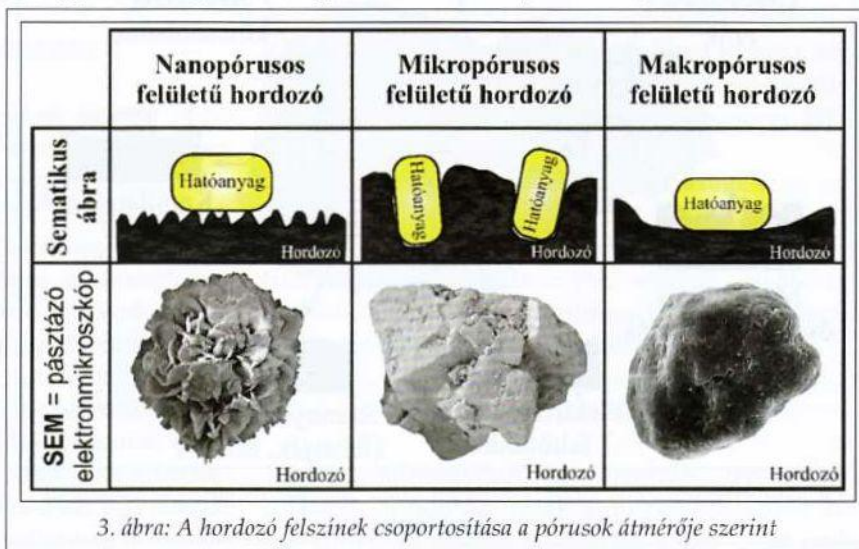
### 2.3 A hordozó alakja

A hordozó szemcse és az alkalmazott hatóanyag között kialakuló kölcsönhatások egyértelműen összefüggésben állnak a hordozó morfológiájával. Az alak befolyását a diszperzítésre viszont még nem sikerült teljes mértékben tisztázni. Szabálytalan formájú hordozók alkalmazása a legjellemzőbb. *In vitro* kísérletek bizonyítják, hogy hosszúság, túszerű, porózus és rán-

cos alakú hordozók használata száraz porinhaláció során javítja a tüdődepozíciót. A fentebb ismertetett pollen alakú hidroxiapatit-hordozók esetében a hatóanyag diszpergálhatósága növekedett például budezonid tekintetében [6, 9-11].

### 2.4. A hordozó felületi sajátságai

Számtalan tanulmány bebizonyította, hogy a hordozók felszínének morfológiája hatást gyakorol az alkalmazott hatóanyag interpartikuláris adhéziójára. Az érdes hordozó felület nem kedvez a DPI rendszerek hatékonyságának, felületkezelés által pulmonális depozíció növekedést érhetünk el. Ezen módszereket az 5. pontban ismertetjük. Kiemelendő viszont, hogy a hatóanyag szemcséket a keverés alatt érő erőhatásoktól némileg megkíméli a felület folytonosságának időközönkénti megszakadása, illetve a hordozófelület egyenetlensége. Tehát a hordozó felszínének kialakítása során nehéz az egyensúly elérése, ami azt jelenti, hogy a kötőerők megfelelő nagyságúak legyenek a DPI készítmény előállíthatóságához és inhalációig a stabilitás biztosításához. Viszont olyan mértékűek se legyenek e kötőerők, hogy a hatóanyag részecskéket a hordozón maradjanak az inhalálás során [9]. A szakirodalomban a nagyméretű hordozók felületének porozitását három csoportra osztják a pórusok átmérője szerint. Ezáltal megkülönböztetnek nanopórusos (pórusátmérő 1  $\mu\text{m}$  alatti), mikropórusos (pórusátmérő 1-10  $\mu\text{m}$ ) és makropórusos (pórusátmérő 10  $\mu\text{m}$  feletti) felületű hordozó-



3. ábra: A hordozó felszínének csoportosítása a pórusok átmérője szerint

kat (3. *ábra*). A nanopórusos hordozófelszín esetén a hatóanyag könnyen leszakad a hordozóról belégzés során, gyenge adhézió jellemzi a rendszert, ezáltal javulnak a tüdődepozíciós eredmények. Ezzel szemben a mikropórusos hordozófelszín erős kölcsönhatást idéz elő a hatóanyag és a hordozó között, gyenge aeroszol hatékonyságot eredményezve, mivel nagy felületen érintkezik a hordozó a mikronizált hatóanyaggal. A makropórusos hordozók felszíne gyakorlatilag simának is tekinthető. A hatóanyag-hordozó érintkezési felület mértékében a nanopórusos és mikropórusos érdesség között helyezkedik el [12, 13].

### 3. Interaktív fizikai keverékek kialakításának paramétereit és eszközeit

A laktóz vagy egyéb hordozó alapú DPI rendszereket gyakran nevezik interaktív fizikai keverékeknek. Ez azt jelenti, hogy a keveredés nem random, nem véletlenszerű, utalva ezzel a rendszerben fellépő interpartikuláris kölcsönhatásokra. A tipikus hatóanyag-hordozó tömegarány 1:67,5. Viszont széles skálán mozognak a keverési arányok, például Spinhaler® (Aventis) esetében 40 mg termék 20 mg nátrium-kromoglikát hatóanyagot és 20 mg laktóz hordozót tartalmaz, ebben az esetben 1:1 tömegarányú a keverés. Ezzel szemben a Diskus® (GlaxoSmithKline) és Diskhaler® (GlaxoSmithKline) vonatkozásában 1:250 a hatóanyag-hordozó tömegarány. Pulmonális terápiában tehát általában alacsony hatóanyag dózisokat alkalmaz-

nak, sokszor milligrammos mennyiségeket, sőt asztma kezelésében előfordulnak 20-500 µg-os dózisok is [5, 14-16].

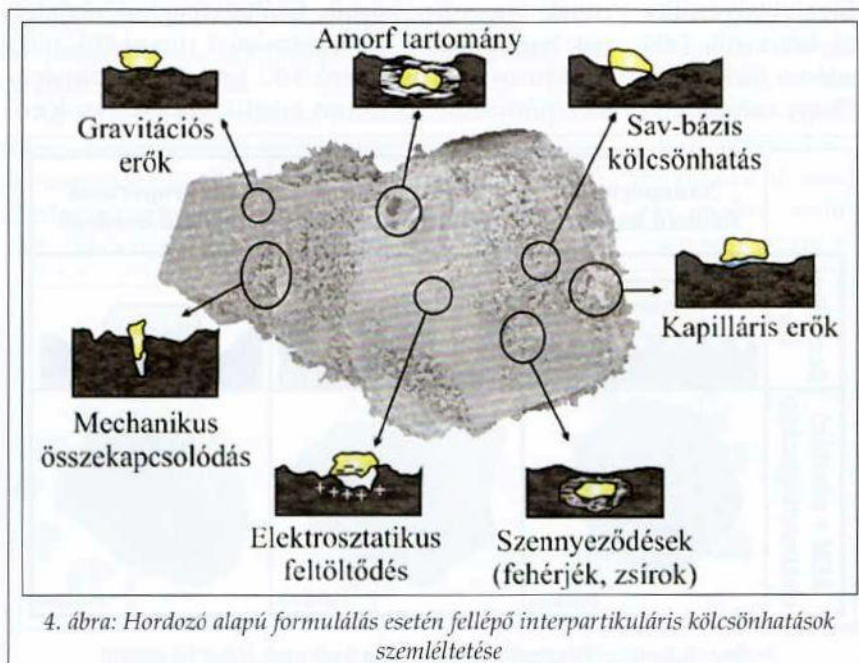
Így kijelenthető, hogy a keverési arány megválasztásánál figyelembe kell venni a hatóanyag dózist és korlátozó tényezőként említendő az is, hogy mennyi tömegű por fér például az inhalátor kapszulájába. Az interaktív fizikai keverék előállítására általában Turbula-keverőt alkalmaznak [17], de előfordul, hogy erre a célra nagy nyíróerejű keverőt használnak [18]. A keverés idejének optimalizálása is kulcsfontosságú a készítmény formulálásának szemszögéből.

### 4. Interpartikuláris kölcsönhatások jellemzése hordozó alapú formulálás esetén

A hordozó és hatóanyag részecskék között fellépő adhézió, illetve a hatóanyag-hatóanyag szemcsék között kialakuló kohézió esetében is a fizikai erők a meghatározóak (4. *ábra*). Ezek lehetnek: van der Waals és/ vagy kapilláris erők, elektrosztatikus feltöltődés és mechanikus összekapcsolódás. A fizikai erők nagysága függ a hatóanyag szemcsék alakjától, méretétől, keménységétől és felszíni tulajdonságaitól; a hordozó részecskék vonatkozásában a felületi érdesség és az esetleges szennyeződések bírnak komoly jelentőséggel. Külön kiemelendő, hogy a relatív páratartalom és a száraz porinhalációs készítmények előállítása során alkalmazott keverés alatt fellépő préselő erők intenzitása és időtartama szintén számottevően befolyásolják a fentebb említett erők nagyságát. A sav-bázis kölcsönhatások és hidrogén-kötések révén a kémiai erők is figyelemre méltóak [5].

#### 4.1. Van der Waals erők és mechanikus összekapcsolódás / Mechanical interlocking!

A van der Waals erők dominálnak a mikroméretű szemcsékből álló száraz porinhalációs készítményekben. Az elektrodinamikus van der Waals erők alatt azt értik, amikor a molekulák különböző elektronikus konfigurációval rendelkeznek és a szom-



4. *ábra*: Hordozó alapú formulálás esetén fellépő interpartikuláris kölcsönhatások szemléltetése

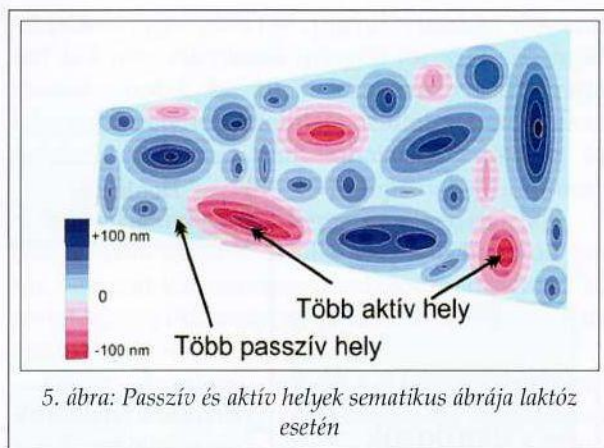
szédos dipoláris molekulák között általános vonzás alakul ki. A van der Waals erők között a gravitációs erők a legjelentősebbek, főként abban az esetben, ha a részecskeméret kisebb tíz mikrométernél és a szemcsék közötti távolság is száz nanométer alatt van. Hordozó alapú száraz porinhalációs készítmények esetén tehát a hordozó felületének érdessége befolyásolja a van der Waals erők nagyságát, mivel változik a hordozó és a hatóanyag szemcse interpartikuláris távolsága. Egy mikrométeres nagyságrendű érdesség esetén a van der Waals vonzás a nullához közelít. Amennyiben a hordozó felületén üregek találhatóak, amelybe a hatóanyag szemcsék bele tudnak ékeledni, abban az esetben a két részecske érintkezési felülete megnő, és így jelentősen megnövekedik a van der Waals erők okozta vonzás, ezáltal úgynevezett mechanikus összekapcsolódás alakul ki [5].

#### 4.2. Kapilláris erők

A kapilláris erőket más néven „meniszkusz erőknek” nevezik. Folyadék híd alakul ki két részecske érintkezési felületénél, amennyiben ezek a felületek liofilek és elég közel vannak egymáshoz. Ez úgy jön létre, hogy a környező pára lecsapódik a korábban említett részen és folyékony konkáv alakú meniszkuszt eredményez. Magát a jelenséget „kapilláris kondenzációnak” nevezik. Mennyiségileg a Kelvin egyenlettel jellemezhető a folyamat. A kapilláris erők vonatkozásában a legnagyobb befolyásoló tényező mindenképp a környezet relatív páratartalma, de a hatóanyag és a hordozó részecskék fizikai-kémiai tulajdonságai (alak, méret, érdesség és a felület kémiai jellemzői) ebben az esetben sem elhanyagolhatóak [5].

#### 4.3. Elektrosztatikus feltöltődés

A különböző felületek érintkezését követő elválástáskor az ellentétes töltésű felszínek esetében töltés átadás történik a donor és az akceptor között. Ez eredményez elektrosztatikus feltöltődést. A triboelektrifikáció olyan töltési jelenség, amely rövid ütközés vagy intenzív sűrűlódás következtében alakul ki. Az egymással érintkező anyagok töltési kapcsolatainak három típusát különböztetik meg: fém-fém, fém-szigetelő és szigetelő-szigetelő. A gyógyszeriparban alkalmazott ható-, és segédanyagok többsége szigetelő tulajdonságú, jellemző rájuk a nagy fajlagos ellenállás és a rossz vezetőképesség. Ezek a szemcsék érintkezhetnek egymással vagy más szigetelő anyagokkal (műanyag inhalátor



5. ábra: Passzív és aktív helyek sematikus ábrája laktóz esetén

alkatrészek), illetve fém felülettel (például a keverő edénnyel). A triboelektrifikáció jelensége gyártási folyamatok során az adhezív és kohezív erők növekedéséhez vezet, a por gördülékenysége/ folyási sajátossága is romlik, összességében csökkent aeroszol teljesítményt eredményeznek. Mind az inhalátor és az alkalmazott kapszula anyaga, sőt a relatív páratartalom is hatással vannak az elektrosztatikus töltések nagyságára. A száraz porinhalációs termékek esetében, tehát a gyártási folyamatok, a tárolás és inhaláció során fellépő elektrosztatikus erők megértése és optimalizálása javíthatják a DPI készítmények hatékonyságát [5].

#### 4.4. Aktív-helyek

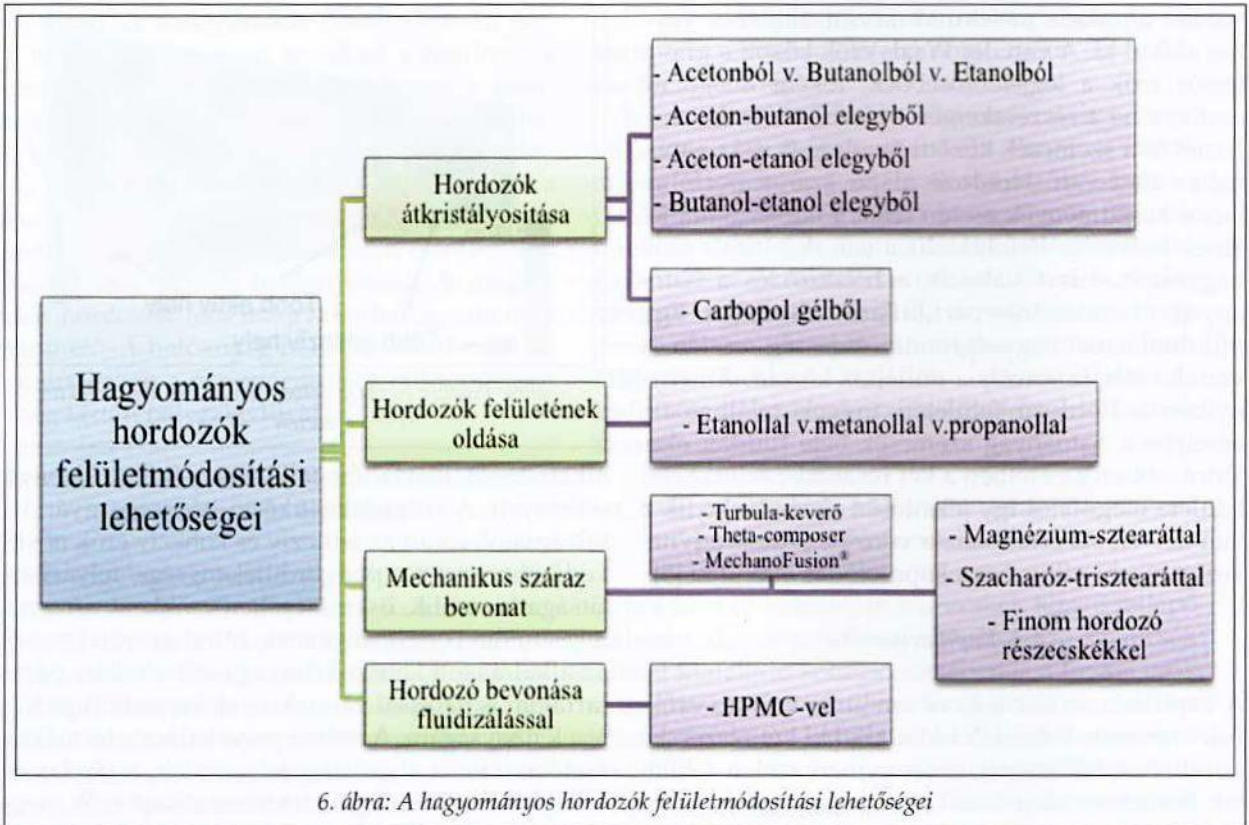
A hordozó molekulák (általában laktóz) felszínét heterogén energiaszintű és morfológia jellemzi. A fokozott energiájú területeket aktív helyeknek (5. ábra) nevezik. Ezek lehetnek morfológiai régiók (hullámvölgyek és csúcsok), amorf tartományok (őrlés és porlasztva szárítás következtében), szennyeződések a laktóz felületén (például fehérjék és zsírok), valamint egyedi poláris/nem poláris régiók. Mind csökkent hatóanyag leválást eredményez a hordozó szemcséről történő inhaláció során [5].

### 5. Felületmódosítási lehetőségek

A hordozók felületének módosítására (emelkedett tüdődepozíciós eredmények elérése céljából) a szakirodalomban már számos lehetőséget ismertettek. Ezeket a 6. ábrán foglaltuk össze.

#### 5.1. Hordozók átkristályosítása

Több tanulmányban beszámoltak arról, hogy  $\alpha$ -laktóz-monohidrátot alkalmazva desztillált vízben túltelített oldatot készítettek 45-55 °C-on me-



gítve, majd leszűrték és a szűrletet ezen a hőmérsékleten tartották. Ezt 5 ml/perc sebességgel anti-oldószerbe vagy anti-oldószer (kirázószer) elegybe csepegtetve kivált az  $\alpha$ -laktóz-monohidrát, majd szűrték és 24 órán keresztül 70 °C-on szárították. Ilyen átkristályosított hordozót tartalmazó minták esetében javult *in vitro* tüdődepozíciós értékeket (pl. FPF: 40,48±4,57%) tapasztaltak a felületkezeletlen hordozót tartalmazó mintához képest (FPF: 19,70±1,89%). Anti-oldószerként etanollal, butanollal, acetonnal kísérleteztek; illetve etanol-aceton, etanol-butanol, aceton-butanol elegyeket vizsgáltak különböző arányban. Carbopol gél felhasználásával, viszonylag bonyolult folyamat során is lehetséges a nagyméretű hordozók átkristályosítása a tüdődepozíciós eredmények javulása érdekében (~7%-os FPF érték emelkedés érhető el). [19-22].

### 5.2. Hordozók felületének oldása

Iida és mtsai szobahőmérsékleten  $\alpha$ -laktóz-monohidrátot (30 g) vizes etanolos (200 ml) oldathoz (70% V/V) adtak, kevertették 5, 10 vagy 20 percig, majd szűrték, a maradékot friss etanollal átmosták. A felületmódosított hordozót szilikagél eszikkátorban – amelyhez rotációs szivattyút is

csatlakoztattak- 6 órán át szobahőmérsékleten szárították. Szalbutamol-szulfát vonatkozásában a részletezett felületkezelt hordozót tartalmazó minták esetében jobb *in vitro* tüdődepozíciós értékeket kaptak, mint kezeletlen hordozót alkalmazva (FPF: 17,9±2,4%). A 10 percig kevertetett hordozót tartalmazó minta bizonyult a leghatékonyabbnak (26,7±1,0%) [23]. Kutatások alátámasztották a metanollal és a propanollal történő eredményes felületkezelést is [24].

### 5.3. Bevonás fluidizálással

Több tudományos munka is beszámolt már arról, hogy laktóz hordozót hidroxipropilmetilcellulóz (HPMC), desztillált víz és laktóz tartalmú bevonó folyadékkal 110, 180, illetve 240 percig Wurster fluidizációs bevonóberendezésben vontak be, majd szítalással elkülönítve a 40-88  $\mu$ m-es felületkezelt hordozó szemcséket használtak fel száraz porinhalációs minták előállításához. Az érdeesség és a fajlagos felület csökkent a bevonási idő növelésével. Szalbutamol-szulfát esetében az *in vitro* inhalációs tulajdonság javult (FPF: 34,9±3,7%) a kezeletlen hordozóhoz képest (FPF: 14,6±2,5%). Ideálisnak a 180 percen keresztül kezelt laktóz tűnik tüdődepozíciós eredményt tekintve [25].

#### 5.4. Mechanikus száraz bevonás

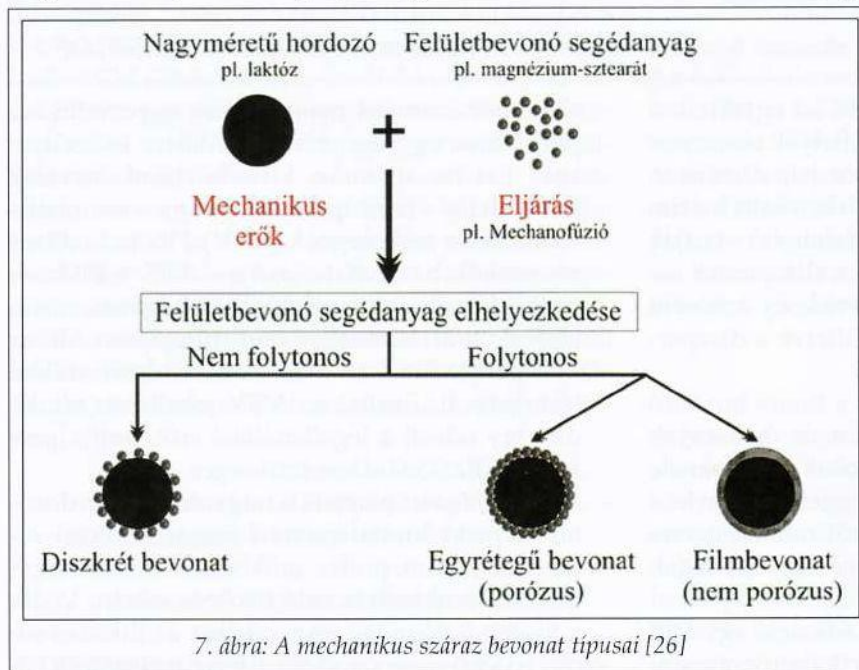
Az eddig ismertetett nedves felületmódosítási módszerek mellett lehetőség van mechanikus száraz bevonat kialakítására is a hordozó szemcse felületén. A bevonás során fellépő mechanikus erők következtében a bevonatot adó részecskék szorosan érintkeznek a nagyméretű hordozóval és kis méretűkből kifolyólag a van der Waals kölcsönhatások elég erősek ahhoz, hogy a nagyméretű hordozó felületén maradjanak. A keletkező bevonat lehet diszkrét (nem folytonos), illetve folytonos a bevonási idő, a bevonó szemcsék tömegaránya, illetve a nagyméretű hordozó és a bevonó részecskék tulajdonságai függvényében. A folytonos bevonat esetén egyrétegű (porózus) és filmbevonat is kialakítható, amely legtöbbször nem porózus (7. ábra). A folytonos bevonat létrehozását általában jobban preferálják, viszont a diszkrét bevonat is előnyös lehet abban az esetben, ha a nagyméretű hordozó szemcse teljes árnyékolása nem kívánatos [26].

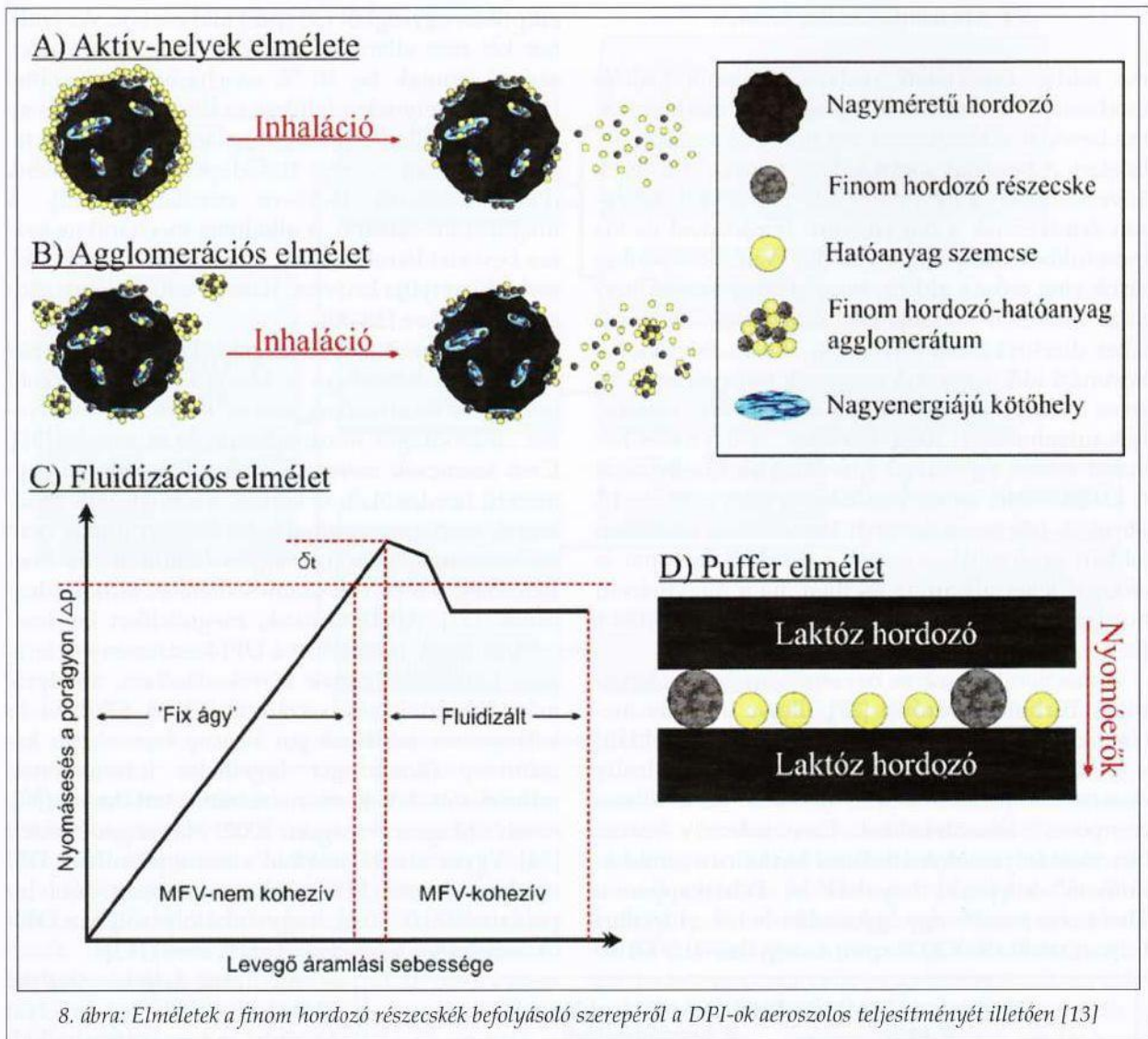
A mechanikus száraz bevonat létrehozása lehetséges Turbula-keverővel [27], illetve intenzív mechanikus száraz bevonó berendezésekkel, például a MechanoFusion<sup>®</sup>, a Hybridizer<sup>®</sup>, a Magnetically Assisted Impaction Coater (MAIC)<sup>®</sup> és a Theta-composer<sup>®</sup> készülékekkel. Ezen intenzív száraz bevonási folyamatok általános leírására a „mechanofúzió” kifejezést fogadták el. Példaképpen a Theta-composer<sup>®</sup> egy gyorsabb belső elliptikus forgórészből (500-3000 rpm) és egy lassúbb külső

elliptikus egységből (30 rpm) álló eszköz. Az említett két rész ellenkező irányba forog. Ilyen módszerrel vontak be 10 % szacharóz-trisztearáttal laktózt, amelynek a felülete ezáltal csökkent és simább lett, illetve javult inhalációs értékeket tapasztaltak, az *in vitro* tüdődepozíciós eredmény (FPF) 17,4%-ról 46,8%-ra emelkedett [28]. A magnézium-sztearát is alkalmas mechanikus száraz bevonat létrehozására, számos eredményes kísérlet bizonyítja kedvező hatását a tüdődepozíciós eredményekre [28-30].

Finom hordozó részecskékkel (*fine carrier particles*) is lehetséges a klasszikus, nagyméretű hordozók mechanikus száraz bevonása, amelyeket „másodlagos hordozóknak” is neveznek [31]. Ezen szemcsék mérete kisebb a klasszikus nagyméretű hordozókéhoz képest, azonban DPI rendszerek esetén az optimális átmérőjükről még nem született megállapodás, egyes tanulmányok hozzávetőleg 5-8 µm-es szemcseméretet tartják ideálisnak [32]. Alkalmazásuk, megfelelően kis koncentrációban, hozzájárul a DPI készítmények terápiás hatékonyságának növekedéséhez, amelyről már több értekezés beszámolt [13]. A SPIRIVA 18 mikrogramm inhalációs por kemény kapszulában készítmény (Boehringer Ingelheim International) mikronizált laktóz-monohidráttal tartalmaz [33], amely Magyarországon 2002 óta engedélyezett [34]. Egyes vizsgálatokban viszont jelenlétük DPI rendszerek estén FPF csökkenést okozott. Több hipotézis létezik arról, hogyan befolyásolják a DPI-ök aeroszolos teljesítményét (8. ábra) [13]:

- Az *aktív-helyek elméletét* Hersey vezette be, amelyet később széles körben alkalmaztak az említett rendszer működésének leírására. A hipotézis szerint amennyiben a nagyméretű hordozó felületén lévő -4.4. alpontban ismertetett- aktív helyeket finom hordozó részecskék elfoglalják, úgy a hatóanyag szemcsék gyengébb kötőhelyeken tapadnak meg a nagyméretű hordozó felületén, amely következtében javul a hatóanyag leválás a nagyméretű hordozó szemcséről inhaláció során. Azonban Grasmeyer és munkatársai rámutattak arra, hogy az aktív helyek konkrét definiálása még soha





nem jött létre és az elmélet nem ad egyértelmű előrejelzést arra, hogy az aktív helyek mennyire befolyásolják egy inhalációs por teljesítményét. Így az aktív helyeket újonnan definiálták azon képességük alapján, hogy mennyire tartják meg a hatóanyag szemcséket a diszperzió során, amely a hordozó felületének és a készítmény fizikai tulajdonságaitól, illetve a diszperziós körülményektől függenek.

- Az *agglomerációs elmélet* szerint a finom hordozó részecskék alkalmazása során a hatóanyag szemcsékkel agglomerátumokat képeznek, amelyek nagyobb valószínűséggel válnak le a nagyméretű hordozó felszínéről inhaláció esetén az agglomerátumokra ható nagyobb légellenállási erő miatt.
- A *fluidizációs elmélet* alapján fluidizáció egy DPI készítményben akkor jelentkezik, amikor a sta-

tikus por áramlási nyomásesése egyenértékű a porhalmaz egységnyi alapterületére eső súlyával. Ezt a nyomás küszöbértéket nevezik fluidizációs kezdőpontnak vagy minimális fluidizációs sebességnek (MFV). Finom hordozó részecskék használata javítja a DPI teljesítményét a készítmény szakítószilárdságának növelésével, ami közvetlen összefüggésben áll az interpartikuláris erővel és a hordozó szabad térfogatával. Ezáltal az MFV jelentősen eltolódik, így növeli a légellenállási erőt, ami a porág fluidizálódásához szükséges.

- A *puffer elmélet* alapján a nagyméretű hordozóhoz tapadó kisebb méretű finom hordozó részecskék, mint puffer működnek másik nagyméretű hordozóhoz való ütközés esetén. Védik a kisebb hatóanyag részecskéket az ütközés során fellépő nyomóerőktől, illetve az ütközés kö-



vetkeztében fennmaradó adhéziótól, így elősegítik a megnövekedett hatóanyag leválást a nagyméretű hordozóról inhaláció során.

- Az *eset-függő elmélet* arra világít rá, hogy a finom hordozó részecskék, amelyek szemcsemérete hozzávetőleg megegyezik a mikronizált hatóanyagével, nem minden esetben javítják a DPI-ok esetében az aeroszol teljesítményt. Összehasonlítva kizárólagos alkalmazásukat DPI-ok esetén nagyméretű hordozókéval elmondható, hogy a nagyméretű hordozók esetén nagyobb hatóanyag leválás tapasztalható. Tehát a finom hordozó részecskék alkalmazása abban az esetben hoz kedvező eredményt, ha a DPI rendszerre vonatkoztatott alacsony százalékban és nagyméretű hordozó szemcsékkel együtt alkalmazzák őket.

Új megközelítést, további fejlesztést jelent finom hordozó részecskék vonatkozásában az átkristályosított kisméretű hordozók alkalmazása klasszikus, nagyméretű hordozó felületén. *W. Kaialy és mtsa* mannit esetében acetontól és etanolból is elvégezték az átkristályosítást, majd 20 µm-es szitán átszitálták az átkristályosított szemcséket, így finom hordozó részecskéket nyertek. Az acetontól átkristályosított kisméretű hordozó (ACM) szélesebb, rúd alakú, amíg az etanolból átkristályosított mannit (ECM) szemcsék tű formájúak lettek. Alkalmazásuk a száraz porinhalációs rendszerben meggyőző eredményt mutatott. Az FPF eredmények a következőképp alakultak abban az esetben, ha szalbutamol-szulfátot (SS) alkalmaztak hatóanyagként, α-laktóz-monohidrátot (L) pedig nagyméretű hordozóként: L-SS (14,9±1,2%), L-SS-kezeletlen mannit (20,1±5,3%), L-SS-ACM (28,8±0,3%), L-SS-ECM (32,6±1,1%). Ez azt jelenti, hogy a hatóanyag hozzávetőleg kétszerese éri el a tüdő mélyebb szegmenseit ECM alkalmazásával, ahhoz a rendszerhez képest, amelyben nem található kisméretű hordozó és jelentős az FPF javulás a kezeletlen mannit tartalmú DPI termékhez képest is. A tanulmány szerzői az *aktív-helyek elméletével* magyarázzák az aeroszolos teljesítmény javulását [32]. Feltételezhető a laktóz hordozó felületén lévő mikropórusok (1-10 µm) lefedése a tű alakú mannit kristályok révén [12].

## 6. A hordozók felületi sajátságainak, érdekességének vizsgálati módszerei

### 6.1. Pásztázó elektronmikroszkóp (SEM)

A DPI készítmények esetében a szemcsék morfoló-

giájának jellemzésére, méretük megállapítására széles körben alkalmazzák a SEM-et. Hordozó alapú rendszerek esetében a hatóanyag nagyméretű hordozó felületén való szétterülésének mértéke, eloszlottsága is jól detektálható, továbbá agglomerátumok képződésének kimutatására is alkalmazható módszer. A nagyméretű hordozó szemcsék morfológiája és mérete szintén tanulmányozható ezen eszközzel és ugyancsak információ szerzhető a hordozó felületének érdekességéről [35]. E módszerrel kétdimenziós kép készíthető a mintáról (3. *ábra*). Mérési tartománya széles skálán mozog: néhány négyzetmilliméteres felületről és milliméteres mélységekről is felvétel nyerhető [36].

### 6.2. Atomerő mikroszkóp (AFM)

Az AFM szintén egy hasznos vizsgálati eszköz DPI-ok esetében adhézív tulajdonságok tanulmányozására. Információt nyújt a szemcsék felületi reakcióképességről, a felületi energiáról és az interpartikuláris kölcsönhatásokról, ezáltal segítséget jelent a hordozó alapú rendszerek fejlesztése során [35]. Az AFM előnye a SEM-hez képest, hogy háromdimenziós képek nyerhetők a mintákról, illetve a termékek előkészítése nem szükséges. Mérési intervallumai szűkebbek a SEM-hez képest: a maximális vizsgálható felület 150 µm x 150 µm, illetve legfeljebb 10-20 µm-es mélyedések detektálhatók, viszont e tartományok megfelelőek DPI rendszerek vizsgálatára [36].

### 6.3. Inverz gázkromatográfia (IGC)

Az IGC alkalmazható a szemcsék felületi energiájának, illetve a DPI-ok adhézív tulajdonságainak jellemzésére. Ebben a módszerben inert poláros és nem poláros gázokat eluálnak állandó áramlással szilárd analittal töltött oszlopokon keresztül. A gáz próbamolekulák közötti kölcsönhatások és az állófázis határozza meg a retenciós térfogatot. A részecskék nem igényelnek semmilyen előkezelést [35].

## 7. Összefoglalás

A hordozó alapú száraz porinhalációs rendszerek jelenleg is a forgalomban levő DPI-ok legnagyobb hányadát teszik ki. Ezáltal az új generációs (hordozómentes) rendszerek mellett ezen formulációk továbbfejlesztése is a kutatások fókuszában áll. Közleményünkben összefoglalásra kerültek azok a tényezők, úgymint a hordozó típusa és habitusa, az interaktív fizikai keverékek kialakítási paraméterei

és eszközei, illetve az interpartikuláris kölcsönhatások, amelyek befolyásoló szereppel bírnak e rendszerek tüdődepozíciós eredményeire. Az utóbbi időben számos nemzetközi közlemény jelent meg a hordozók felületmódosítási lehetőségeiről, amelyek segítségével a tüdődepozíciós eredmények javíthatók, ezáltal megoldási lehetőségeket nyújtva a hordozó alapú DPI-ok fejlesztésére. Kutatócsoportunk a nemzetközi irányvonalaknak megfelelően hagyományos, hordozó alapú és új generációs DPI-ok fejlesztésével is foglalkozik.

### 8. Köszönetnyilvánítás

Az *Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-16-2-I. kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával* készült. *This research was supported by the GINOP-2.3.2-15-2016-00036 ("Development and application of multimodal optical nanoscopy methods in life and material sciences") project.*

### IRODALOM

- Choatal, A., Benke, E., Szabóné Révész, P., Ambrus, R.: *Gyógyszerészet*, 60, 197-206 (2016).
- Benke, E., Choatal, A., Szabóné Révész, P., Ambrus, R.: Formulation of lactose-based dry powder inhalers by surface treatment containing different habit of active agent. 2<sup>nd</sup> European Conference on Pharmaceutics (2017).
- Choatal, A., Szabó, B., Szabóné Révész, P., Ambrus, R.: *Acta Pharm Hung*, 86(043), 75-83 (2016).
- Demoly, P., Hagedoorn, P., de Boer, A. H., Frijlink, H. W.: *Resp Med*, 108(8), 1195-1203 (2014).
- Pilcer, G., Wauthoz, N., Amighi, K.: *Adv Drug Deliv Rev*, 64(3), 233-256 (2012).
- Rahimpour, Y., Kouhsoltani, M., Hamishehkar, H.: *Drug Discov Today*, 19(5), 618-626 (2014).
- Labiris, N. R., Dolovich, M. B.: *Br J Clin Pharmacol*, 56(6), 600-612 (2003).
- Hassan, M. S., Lau, R.: *Curr Pharm Design*, 16(21), 2377-2387 (2010).
- Hamishehkar, H., Rahimpour, Y., Javadzadeh, Y.: The role of carrier in dry powder inhaler. Recent Advances in Novel Drug Carrier System, InTech Open Access Publisher, pp. 39-66 (2012).
- Mullins, M. E., Michaels, L. P., Menon, V., Locke, B., Ranade, M. B.: *Aerosol Science and Technology*, 17(2), 105-118 (1992).
- Crowder, T. M., Rosati, J. A., Schroeter, J. D., Hickey, A. J., Martonen, T. B.: *Pharm Res*, 19(3), 239-245 (2002).
- O. Shalash, A.: *Drug Delivery to the Lungs* 27, (2016).
- Peng, T., Lin, S., Niu, B., Wang, X., Huang, Y., Zhang, X., Li, G., Pan, X., Wu, C.: *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(4), 308-318 (2016).
- Newman, S. P., Busse, W. W.: *Resp Med*, 96, 293-304, (2002).
- U.S. Pat. 7,344,734 B2 (2008).
- Larhrib, H., Zeng, X. M., G. P. Martin, G. P., Marriott, C., Pritchard, J.: *Int J Pharm*, 191(1), 1-14 (1999).
- Le, V. N. P., Thi, T. H. H., Robins, E., Flament, M. P.: *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 13(2), 477-484 (2012).
- <https://aiche.confex.com/aiche/2016/webprogram/Paper464728.html> [2017.március 29.]
- Kaialy, W., Martin, G. P., Ticehurst, M. D., Royall, P., Mohammad, M. A., Murphy, J., Nokhodchi, A.: *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 13(1), 30-43 (2011).
- Kaialy, W., Ticehurst, M. D., Murphy, J., Nokhodchi, A.: *J Pharm Sci*, 100(7), 2665-2684 (2011).
- Nokhodchi, A., Kaialy, W.: *Dry powder inhalers: influence of lactose physicochemical properties on aerosol performance*.
- Zeng, X. M., Martin, G. P., Marriott, C., Pritchard, J.: *Eur J Pharm Biopharm*, 51, 55-62 (2001).
- Iida, K., Hayakawa, Y., Okamoto, H., Danjo, K., Leuenberger, H.: *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 51(1), 1-5 (2003).
- Shadbad, M. R. S., Millen, L., Momin, MN., Nokhodchi, A.: *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 16(7), 873-881 (2013).
- Iida, K., Todo, H., Okamoto, H., Danjo, K., Leuenberger, H.: *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 53(4), 431-434 (2005).
- Pfeffer, R., Dave, R. N., Wei, D., Ramlakhan M.: *Powder Technology* 117, 40-67 (2001).
- U.S. Pat. 2012/0082727 A1 (2012).
- Zhou, Q., Morton, D. A. V.: *Adv Drug Deliv Rev*, 64(3) 275-284 (2012).
- Hazare, S., Menon, M.: *Ind J Pharm Sci*, 725-727 (2009).
- Islam, N., I., Rashid, A., Camm, G.: Effects of magnesium stearate on the efficient dispersion of salbutamol sulphate from carrier-based dry powder inhaler formulations. In: *Respiratory Drug Delivery (RDD) EUROPE*, 2011.
- Kinnunen, H., Hebbink, G, Peters, H., Shur, J., Price, R.: *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 15(4), 1009-1020 (2014).
- Kaialy, W., Nokhodchi, A.: *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 15(3), 728-743 (2013).
- <https://www.pharmindex-online.hu/gyogyszerkereso> [2017. március 29.]
- <https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/> [2017. március 29.]
- Nokhodchi, A., Martin, G. P.: *Pulmonary Drug Delivery: Advances and Challenges*. John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, United Kingdom, 1st ed., 2015. pp. 52.
- [http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2010-0012\\_polimerek\\_merestechnikaja/ch04.html#id576752](http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2010-0012_polimerek_merestechnikaja/ch04.html#id576752) [2017. március 29.]

Érkezett: 2017. április 1.