

Új generációs meloxicám-kálium tartalmú inhalációs készítmények fejlesztése és *in vitro-in silico* aerodinamikai tulajdonságainak vizsgálata

Chvatal Anita¹, Farkas Árpád², Balásházy Imre², Hopp Béla³, Szabóné Révész Piroska,¹
Ambrus Rita¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, 6720 Szeged, Eötvös utca 6

²Magyar Tudományos Akadémia Energiatudományi Kutatóközpont, Környezetfizikai Laboratórium, 1121 Budapest, Thege Miklós utca 29-33

³Szegedi Tudományegyetem, Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék, 6720 Szeged, Dóm tér 9

Összefoglalás

Bevezetés: Az innovatív formulálási stratégiáknak köszönhetően a hordozó mentes száraz porinhalációs készítményeknek (*carrier-free systems*, új generációs rendszerek) egyre nagyobb jelentőségük van a légzőrendszeri megbetegedések kezelésében. Az aerodinamikai tulajdonságok igazolására Gyógyszerkönyvi *in vitro* vizsgálómódszerek állnak rendelkezésre. Emellett, az újabb fejlesztéseknél *in silico* vizsgálómódszereket is alkalmaznak, a reálisabb aerodinamikai sajátságok meghatározása és a további összetételek optimalizálása érdekében.

Célkitűzés: Jelen munka célja olyan új generációs DPI készítmények (*dry powder inhaler*, száraz porinhalációs rendszer) fejlesztése és komplex aerodinamikai vizsgálatának elvégzése, amelyek alkalmasak lehetnek vízdékony hatóanyag (meloxicám-kálium, MXK) tüdőn keresztüli bevitelére. Kooperációs munkánk során elsőként alkalmaztuk az *in vitro* és *in silico* aerodinamikai tulajdonságok meghatározását, amellyel realisztikusabb képet lehet kapni a részecskék inhalációs alkalmasságáról.

Módszerek: Korábbi kutatási eredményeinket alapul véve továbbfejlesztett DPI készítményeket állítottunk elő különböző segédanyag kombináció (poli-vinil-alkohol, leucin, etanol) és koporlasztásos módszer alkalmazásával. Az *in silico* vizsgálómódszerrel tüdőszegmensenként (*pl.*

bronchiális és acináris részek) a hatóanyag szimulált kiülepedését és a kilélegzett mennyiségét is meghatároztuk, figyelembe véve klinikai vizsgálatokból származó spirometriai adatokat.

Eredmények: *Az in vitro vizsgálat során megállapítható, hogy a ko-porlasztott mintáknál 50% feletti tüdődózis érhető el (FPF érték), a részecskék mérete az inhalációra alkalmas 1-5 µm-es tartományba esik (MMAD érték), míg a kapszulából felszabadult emittált dózis 90% fölötti. Az in silico vizsgálat pontosította a méréseket: kiszámoltuk a kilélegzett dózisokat, amely az eddigi módszerekkel nem volt megállapítható. Ezen felül, pontosítani tudtuk az acináris és bronchiális területek közötti depozíciós eloszlásokat.*

Következtetések: *Az in vitro és in silico vizsgálatok kombinálása ígéretes lehetőségeket kínál az inhalációs részecskék hatékony ellenőrzésére és a formulálás optimalizálására. Jobban tervezhető gyógyszeradagolás valósítható meg, amely betegségre, egyénre és készítményre jellemző adatokat is figyelembe vesz.*

Kulcsszavak: *száraz porinhalációs rendszerek, Sztochasztikus Tüdőmodell, porlasztva-szárítás, Andersen-féle kaszkádimpaktor*

Summary

A. CHVATAL, Á. FARKAS, I. BALÁSHÁZY, B. HOPP, P. SZABÓNÉ-RÉVÉSZ, R. AMBRUS: **Formulaion and in vitro-in silico aerodynamical assesment of carrier-free dry powder inhalation systems**

Introduction: *The newest researches report about several high potency carrier-free DPI (dry powder inhaler) formulations. In all of these cases, special additives are applied in the particle designing phase to make the particles easy to handle during manufacturing and implement an enhanced aerosolization property for the inhalation. The aerosolization properties are usually carried out using in vitro characterization by Ph. Eur. 6. The new researches complete the development with validated in silico modelling, to obtain realistic aerodynamics and to optimize the formulation.*

Aims: *The present work is focusing on the inhalable meloxicam-potassium (MXK) DPI formulation and on the determination of the aerodynamic properties with two methods: first to establish the aerosolization efficacy in vitro, secondly to apply a validated in silico method to specify the aerodynamical behavior based on realistic parameters.*

Methods: *Different types of excipients (PVA, leucine, and ethanol) were used to increase aerosolization efficacy of the spray dried particles. The aerodynamical effectiveness of the prepared particles were tested in vitro with Andersen Cascade Impactor simulating 30 L/min inhalation flow rate. A new in silico Stochastic Lung Model was also applied to quantify the amount of particles deposited in the different regions of the respiratory system. The combination of the two methods offers a more exact characterization of the aerodynamic properties of the dry powder samples*

Results: *The spray-dried samples had a deep lung deposited fraction than 50% (FPF value) and the particle sizes were in the required 1–5 μm (MMAD value) range in the in vitro characterization. The emitted dose in most of the samples were also high (~ 90%), indicating a favorably weak adhesive character between the powder and the capsule. While the realistic in silico modelling gives an exact aerodynamic behavior of the samples completing the testing with extra data (ex. bronchial and acinar deposited doses and exhaled doses).*

Conclusion: *In accordance with our aims, the co-spray dried powder containing MXK were found to have good aerosolization behavior, suitable for effective inhalation and deposition. Our study makes good ground for further investigations of the in vitro-in silico effectiveness and of a potential new method of aerodynamical behavior simulation.*

Keywords: *pulmonary drug delivery system, Stochastic Lung model, DPI, Andersen Cascade Impactor, spray drying*

1. Bevezetés

A pulmonális gyógyszerbevitel különösen fontossá vált a tüdőt érintő betegségek kezelésében. A porinhalációs (DPI, dry powder inhaler) készítmények kiemelkedő stabilitása, biztonságos alkalmazása és hatékonysága miatt elterjedté váltak az utóbbi évtizedekben a lokális és a szisztémás terápiában is [1]. Az innovatív technológiai megoldások lehetőséget adnak hatékonyabb készítmények előállítására. A formulálás szempontjából két nagyobb csoportosítás szerint klasszikus hordozó alapú és úgynevezett hordozó mentes (új generációs) rendszereket különböztetünk meg [2]. Egyik újabb lehetőség, hogy nem csak a hatóanyagot, de a hordozó szemcséket is formulálják (pl. felületkezelés). Korábbi közleményünkben már bemutattuk az egyes segédanyagok befolyását a hordozók szerkezeti és *in vitro* aerodinamikai sajátosságaira [2]. A vizsgálatokból megállapítható volt, hogy kis mennyiségű alkohol alkalmazása kedvezően befolyásolja a mikrometriai jellemzőket (méret, felület, alak), míg a leucint is tartalmazó minták bizonyultak a legalkalmasabbnak pulmonális bevitel céljára,

köszönhetően a magas tüdődepozíciónak. Az előállított, módosított felületű hordozórendszerek alkalmasak lehetnek mind vízdékony, mind kevésbé vízdékony hatóanyagok hordozására és DPI készítmények hordozó rendszereiként kerülhetnek felhasználásra. A legújabb fejlesztések az új generációs DPI készítményeket is előnyben részesítik. Az új generációs készítményeknél már nem egy különálló, nagyméretű hordozóra viszik fel a mikroméretű hatóanyagot, hanem a megfelelő additívekkel alakítják ki a hatóanyagot is magába foglaló komplex hordozó-szerkezetet. Az előállításához olyan segédanyagokat alkalmaznak, amelyek az aeroszolizációt is növelik (pl. aminosavak, porozitás növelő segédanyagok, vázalkotók) és könnyen irányítható, pontosabban adagolható készítményt eredményeznek. A hatóanyag magába foglalására alkalmas vázalkotók rendszerint valamilyen polimer (PVA, PVP), nagyobb mennyiségű cukoralkohol (pl. mannit) vagy például PLGA (poli-laktát-ko-glikolsav).

Az optimális formulálás és előállítási technológia mellett nagyon fontos a megfelelő ellenőrző vizsgálatok elvégzése az inhalációs alkalmasság igazolásához. A VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben hivatalos vizsgálómódszerek állnak rendelkezésre a termékek aerodinamikai tulajdonságainak ellenőrzésére: A – készülék, C – többszintes folyadékfelfogó készülék, D – Andersen-féle kaszkádimpaktor és E készülékek – vízszintes elhelyezkedésű kaszkádimpaktor) [3]. Az ellenőrzések során meghatározható a finom részecske frakció (*Fine Particle Fraction, FPF*, amely a kapszulába mért hatóanyag mennyiségnek azon százalékos aránya, amelyik az 1,1-5,7 μm -es hatékonyan belélegezhető és deponálódó tartományba esik), az átlagos aerodinamikai átmérő (*Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD*, a részecskék egységnyi tömegére vonatkoztatott átmérője) és az emittált dózis is (*ED, emitted dose*, a kapszulába töltött és a belélegeztetett minta mennyiség %-os aránya). A készülékek fix levegőáramlás mellett modellezik a berendezések adott szegmenseiben kitapadó hatóanyag mennyiségét. Akár az inhalációs készülékek különböző ellenállásai, akár a készítmények eltérései miatt nagy különbségek lehetnek a vizsgálatok eredményeiben. Az *in vitro* módszerek, amelyeket a leggyakrabban alkalmaznak, nem modellezik megfelelő pontossággal a készítmények légzőrendszerben kialakult dinamikáját. Újabb tanulmányok során számítógépes szimulációt is igénybe vesznek, amely sokkal pontosabb képet ad a termékek valós viselkedéséről. Ilyen *in silico* modellek között kell említeni a részecskék áramlásának és deposíciójának vizsgálatára alkalmas 3D légzőrendszeri nyomtató technikát és a valós spirometriai jellemzőket is figyelembe vevő Sztochasztikus Tüdőmodellt is. Ez utóbbi esetben a számítógépes modellezés bemenő adataiként a betegek korát és nemét, a betegség típusát és súlyosságát, az inhalációs készülék típusát és ellenállását, valamint a DPI készítmény

tulajdonságait (részecskeméret, alak, sűrűség) is figyelembe vevő paraméterek adhatóak meg. A hivatalos vizsgálmódszerektől eltérően, időben változó belégzési levegőáram is alkalmazható, amely modellezi a felerősödő majd lecsökkenő erősségű belégzést. A precízebb modellezés során számítható a felső és alsólégúti depozíció (külön teljes tüdőre és részletesebben bronchiális és acináris depozíció), valamint a kilélegzett frakció is.

Jelen munka célja új generációs készítmények előállításának és vizsgálata, amelyhez *in vitro* és *in silico* vizsgálati módszerek kombinálását alkalmaztuk [4]. A bemutatott kísérletsorozatban vízdékony hatóanyag (meloxicám-kálium, MXK) formulálását végeztük. A mintákat ko-porlasztva szárítással, a megfelelő segédanyag kombinációk felhasználásával állítottuk elő. A munka újdonságtartalma az aerodinamika ellenőrzésére használt *in vitro-in silico* kombinált vizsgálati sorozat, amellyel realisabb képet lehet kapni a minták aerodinamikai viselkedéséről és pulmonális alkalmasságáról.

2. Alkalmazott anyagok

Hatóanyagként a korábban már vizsgált nem szteroid gyulladáscsökkentő meloxicám vízdékony sóját, a meloxicám-káliumot (MXK) használtuk [5]. A minták előállításakor felhasználtuk az eddigi tapasztalatainkat és jól kontrollálható, iparban is gyakori porlasztva szárítást alkalmaztunk, a hatóanyagot és segédanyagokat tartalmazó oldatból kiindulva. A munka újdonsága az, hogy az oldatkészítésnél 10 v/v% 96%-os etanolt (EtOH) (és a korábbiakhoz képest felére csökkentett hatóanyag koncentrációt alkalmaztunk, hogy így növeljük a készítmények hatékonyságát [6]. A segédanyagok közül a L-leucint (LEU) diszperzitás csökkentésére (AppliChem, Germany) és aeroszolizáció növelésére [7], míg polivinil-alkoholt (PVA) a jobb tüdőtapadás érdekében használtuk az összetételekben (ISP Customer Service GmbH, Germany) [8]. Az oldatkészítés 50°C-os vízben történt, amely a MXK jobb oldódását biztosította. A formulálás eredményességét több szempontból vizsgáltuk.

3. Minták előállítása ko-porlasztással

A termékek előállítására (**I. táblázat**) ko-porlasztásos eljárást alkalmaztunk, amelynek lényege, hogy a segédanyagok oldatából egyetlen lépésben állítsunk elő az új generációs DPI mintákat. A porlasztva szárításra fúvókás porlasztva szárítót használtunk (Büchi Mini Spray Dryer B-191, Büchi Laboratories., Svájc). Eddigi kutatási eredményeink és irodalmi adatok alapján az optimális szárítási paraméterek a következők voltak: 140°C hőmérsékletű és 75% erősségű szárító levegő, a 005% fordulatszámú mintaadagolás és a 600 l/óra áramlási sebességű sűrített levegő alkalmazása [4].

I. táblázat

Minták összetételei: MXK: meloxikám-kálium, PVA: poli-vinil-alkohol, LEU: L-leucin, EtOH: 96%-os etanol.

Mintaelnevezés	MXK	LEU	PVA	EtOH
A	0,5	1	0,05	5
B	0,5	1	0,05	-
C	0,5	-	0,05	5
D	0,5	-	0,05	-
E	0,5	-	-	5
F	0,5	-	-	-

* a feltüntetett mennyiségek grammban értendők

4. Vizsgálati módszerek

4.1. Részecske méret és morfológia

Az előállított új generációs DPI minták szemcseméret eloszlását Malvern Mastersizer 2000 Scirocco (Malvern Instruments Ltd., UK) készülékkel vizsgáltuk. A mérésekhez száraz feltétet alkalmaztunk: a közel 0,5-1,0 g tömegű mintákat levegőben, 2,0 bar nyomáson vizsgáltuk. A program segítségével meghatároztuk a méret szerinti eloszlást kifejező D[0.1], D[0.5], D[0.9] értékeket, amelyek megadják, hogy a por milyen százaléka (10%, 50%, 90%) kisebb az adott μm értéknél. A szemcsék formáját és egyedi méretét pásztázó elektronmikroszkóp segítségével vizsgáltuk (Hitachi S-4700, Hitachi Scientific Ltd., Japán). A szemcséket arany-palládiummal vontuk be (Bio-Rad SC 502, VG Microtech, Egyesült Királyság), majd az elektromos vezetés kialakítására 1,3-13,0 mPa nyomású levegőt használtunk.

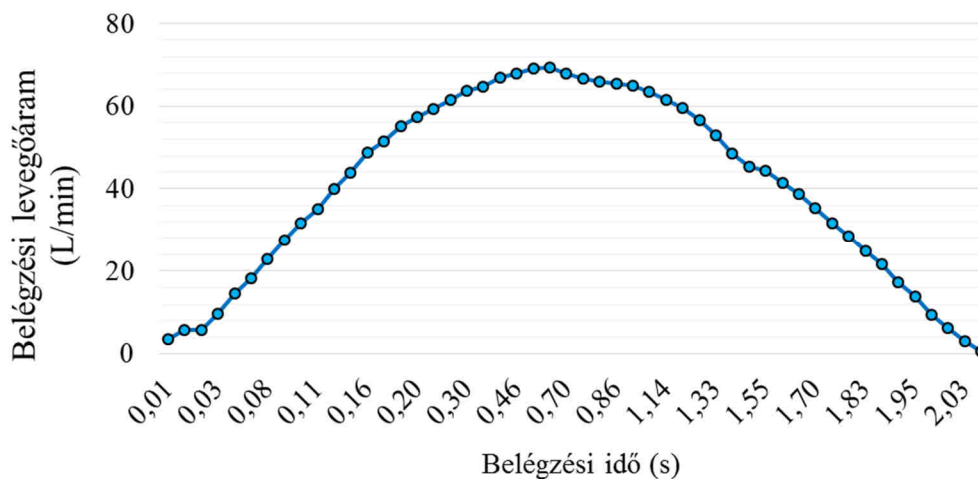
4.2. *In vitro* aerodinamikai vizsgálat

Az *in vitro* vizsgálatok során a jelenleg hatályos Gyógyszerkönyvben hivatalos Andersen-féle kaszkádpaktort (Copley Scientific Ltd., Egyesült Királyság) alkalmaztunk [8]. A mintákat inhalációs készítményeknél alkalmazott kemény zselatin kapszulába, azonos hatóanyag-tartalom szerint, adagoltuk (transzparens, 3-as méretű inhaláció kapszula, Capsugel, Németország) és Breezhaler® típusú egy adagos-porbelégző készülék segítségével került belelegeztetésre. Az eszközre kapcsolt vákuum pumpa (High-capacity Pump model HCP5, Critical Flow Controller Model TPK, Copley Scientific Ltd., Egyesült Királyság) és áramlásmérő készülék (Flow Meter Model DFM 2000, Copley Scientific Ltd., Egyesült Királyság) segítségével beállítottuk a gyakorlatban csökkent légzésfunkció modellezésére alkalmazott 30 l/perc-es áramlási sebességet és 4 másodperces belégzési időtartamot. A tüdő

nedvességtartalmának és felületi tapadásának szimulálásához minden tálcát Span-ciklohexán 40:60 arányú elegyével vontuk be. Az impaktor szintjeire kitapadt por mennyiségét ismerve Kaleida Graph program segítségével számítottuk a DPI minták aerodinamikai jellemzőit: finom részecske frakcióját .

4.3. *In silico* aerodinamikai vizsgálat

A minták *in silico* vizsgálatához az MTA Környezetfizikai Laboratóriuma által továbbfejlesztett Sztochasztikus Tüdőmodellt alkalmaztuk, amely egy légzőrendszeri számítógépes modell, a légutakba belélegzett részecskék transzportjának vizsgálatára [10]. Ezen szimuláció alkalmazásával jellemezhető a részecskék depozíciója a felső és alsó légutakban, valamint a teljes tüdőben [11]. A teljes körű elemzéshez bemenő adatokként felhasználtuk a termékeink méreteloszlását, morfológiáját és *in vitro* dinamikáját (MMAD és FPF értékek). A modellezés különböző inhalátorok alkalmazásával végezhető, hiszen a készülék ellenállása nagymértékben befolyásolja a tüdőbe jutott hatóanyag mennyiségét. Az összehasonlítható eredmények érdekében itt is a kis ellenállású Breezhaler® inhalátort alkalmaztuk, amelyen keresztül sokkal erőteljesebb belégzés valósítható meg, mint más porinhalátorok esetében. A mérések klinikai vizsgálatok egyénre vonatkozó spirometriai adatainak felhasználásával történtek (kor, nem és betegség típusa, súlyossága). A Chapman és társai által 2011-ben végzett klinikai vizsgálat spirometriai eredményeit használtuk fel egy átlagos, időben változó légzési profil leírására. A légzési profil felhasználásával modelleztük a minták viselkedését, 7 súlyos és mérsékelt COPD-s (Chronic obstructive pulmonary diseases) betegek spirometriai adatait figyelembe véve [12]. A modellszámítások során a következő paramétereket vettük figyelembe: levegőáramlás: 0,55-69,45 l/perc közötti értékek, betegség jellemző: súlyos és mérsékelt COPD, beteg jellemzők: 52-70 év, férfi/nő vegyesen, 7 fő, belégzési idő: 1,3-3,2 sec (átlagosan 2,04 sec), belélegzési térfogat: 1,70 l, légzésszünet: 5 sec. A **1. ábra** szemlélteti a Sztochasztikus Tüdőmodellel szimulált légzési profilt. Az átlagosan 2 másodpercig tartó belégzési profilon látható hogyan változik a levegőáramlás erőssége. Ezt az időben változó légzési profilt használtuk fel a minták modellszámításaihoz.



1. ábra: COPD-s betegek átlagos, idő függő belégzési profilja: A Sztochasztikus Tüdőmodellel spirometriai adatok alapján számított (Chapman et al, 2011 alapján).

5. Eredmények értékelése

5.1. Részecske morfológia

Az előállításnál etanol használatának nem volt jelentősége a porlasztott részecskék átmérőire (**II. táblázat**). Az azonos segédanyag kombinációkkal készült termékek közel azonos méretűek, az átlagos szemcseméret (D[0,5]) minden esetben az inhalációra és megfelelő tüdődepozícióra alkalmas 1-5 μm -es tartományba esnek. Ugyancsak minden minta esetében homodiszperz méreteloszlást kaptunk. A segédanyag nélküli (E és F minták) és a PVA-val készült minták (D és C minták) esetében közel azonos volt a szemcsék átmérője. A PVA mellett LEU-t is tartalmazó minták (A és B minta) jelenlétében a részecskék átmérője közel kétszeresére megnövekedett.

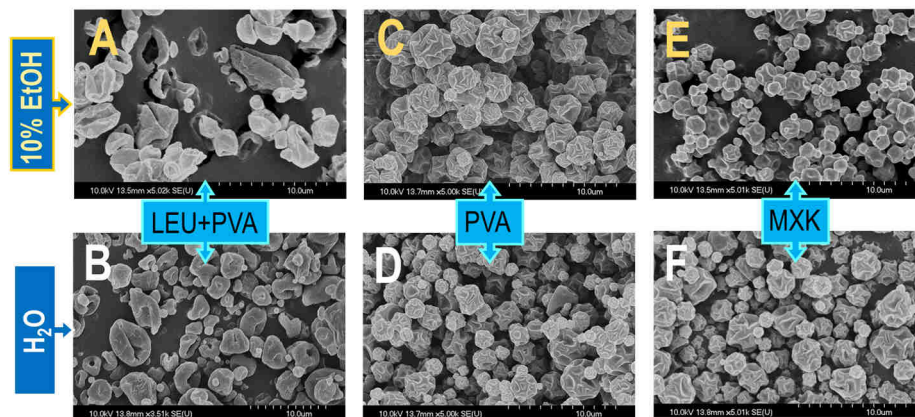
II. táblázat

A porlasztott DPI minták méreteloszlásai (μm).

	Minták	D[0,1]	D[0,5]	D[0,9]
LEU + PVA	A	2,05	4,98	10,49
	B	2,16	5,19	11,06
PVA	C	1,26	2,27	3,99
	D	1,15	2,04	3,58
MXK	E	1,29	2,57	4,94
	F	1,32	2,43	4,35

*Sárgás kiemeléssel az etanolos minták.

Az elektronmikroszkópos felvételeken is jól látható, hogy a segédanyagok közül a LEU befolyásolta leginkább a részecskék méretét és morfológiáját (**2. ábra**). Az eltérő alakú részecskék (behorpadt, fánk alak) oka a LEU magas Pe száma (*Peclet szám*), amely a száradó csepp felszíni kéregképződését és behorpadását eredményezi [13]. Ezen szemcséknek kisebb a sűrűsége, a belső üreg miatt, így az aerodinamikája is jobb. A PVA-val és segédanyag nélkül előállított minták felszínei nagyon hasonlóak, a polimernek ebben a kis mennyiségben nincs jelentős morfológiamódosító hatása. Jellemzően szférikus, egyenetlen felszínű, egymástól jól elkülönülő részecskék láthatóak.



2. ábra: A DPI minták elektronmikroszkópos felvételei.

5.2. *In vitro* aerodinamikai vizsgálat

A gyógyszer hatékonysága szempontjából az Andersen-féle kaszkádimpaktor 2-től 5. tálcáig kitapadt részecskéknek van jelentősége, amelyek átmérői az 1-5 μm -es, belélegezhető tartományba esnek. Az FPF rövidítéssel jelölt értékek a **III. táblázatban** jól mutatják, hogy minták többsége 60%-os tüdődepozícióval rendelkezik. Az MXK és a PVA tartalmú minták esetében (F, E és D, C), nem tapasztalható különbség a tüdődózisok között. Hasonlóan ugyanezen minták valós, belégzés közbeni átmérője (MMAD) is azonosnak mutatkozott. A LEU+PVA kombinációval készült minták esetében az FPF kisebb, ezzel arányosan az MMAD értékek nagyobbak voltak. Az elektronmikroszkópos felvételeken látható volt, hogy a LEU tartalom morfológia befolyásoló hatásának köszönhetően nagyobb szemcsék keletkeztek, amelyek a belégzés során sem estek szét, így kevésbé jutottak az alsóbb légutakba. Az emittált dózisok (ED) és az alkalmazott segédanyagok között nem volt egyértelmű összefüggés tapasztalható. A készítmény megfelelő diszperzitása mellett, a megfelelő szilárdságú és anyagú kapszula megválasztása is nagyban hozzájárul a magas ED értékhez. Minden minta esetében a kapszulába betöltött hatóanyag mennyiség több mint 90%-a belégzésre került.

III. táblázat

Minták aerodinamikai tulajdonságai: finom részecske frakció (FPF), átlagos aerodinamikai átmérő (MMAD) és emittált dózisai (ED)

	Minták	FPF (%)	MMAD (µm)	ED (%)
LEU + PVA	A	46,51	4,42	98,22
	B	60,87	3,22	94,76
PVA	C	79,69	2,12	95,39
	D	83,45	1,85	94,72
MXK	E	78,36	1,76	90,08
	F	79,38	1,84	97,35

Sárgás kiemeléssel a 10%-os etanollal készült minták.

5.3. *In silico* aerodinamika

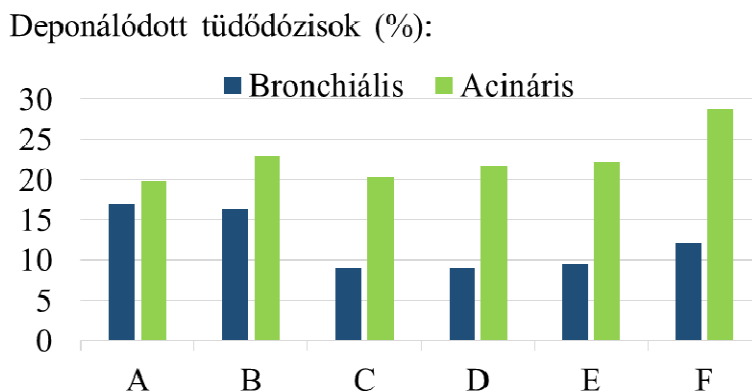
Jelen munka során a kilélegzett, a felsőlégutakban és tüdőben kitapadt mennyiségeket (felbontva bronchiális és acináris részekre a 3. ábrán) számoltuk, amelyek a hatóanyag megfelelő légzőrendszeri szegmensbe kitapadt %-os dózisát adja meg (IV. táblázat). Ezek az értékek jól összevethetőek az Andersen-féle kaszkádimpaktoral számolt FPF értékekkel. Megfigyelhető, hogy az etanolos minták magasabb depozíciót eredményeztek a vizes mintákhoz képest (B, D és F minták). Ez a különbség nem volt ennyire számottevő az *in vitro* vizsgálat során. Hasonló eltérés, hogy a LEU+PVA mintáknak láthatóan magasabb a tüdő depozíciója (A és B minták). A Sztochasztikus Tüdőmodell a kilélegzett hatóanyag dózis meghatározására is alkalmas, amely az *in vitro* módszerekkel eddig nem volt lehetséges. A LEU+PVA összetételek esetében a kilélegzett dózis a legalacsonyabb (kevesebb mint 15%), mivel ez a segédanyag kombináció növelte a leginkább a tüdődepozíciót.

IV. táblázat

A minták *in silico* aerodinamikai vizsgálatának eredményei

Minták		Kilélegzett dózis (%)	Légzőrendszerbe deponálódott dózisok (%)	
			Felső légúti	Tüdő
LEU + PVA	A	10,7	38,5	36,8
	B	13,1	35,4	39,2
PVA	C	18,2	14,3	29,
	D	22,0	16,7	30,7
MXK	E	18,4	14,2	31,7
	F	26,6	25,5	40,9

A tüdődepozíció vizsgálható külön a bronchiális és az acináris területeken. Ennek nagyon nagy jelentősége van a gyógyszer pontos, célzott adagolása szempontjából. Megállapítható, hogy az acináris régióban több hatóanyag tapad ki, mint a felsőbb, bronchiális területeken. Ennek figyelembe vétele a készítmény dozírozásakor jelentős, hiszen az acináris területek jobb érhálózáttal rendelkeznek és nagyobb felület áll rendelkezésre a hatáskifejtéshez (3. ábra).



3. ábra: A Sztohasztikus Tüdőmodellel számolt regionális depozíciók.

6. Összegzés, jövőkép

A munka során új generációs DPI rendszereket állítottunk elő ko-porlasztásos technológiával, MXK-ot és különböző segédanyag kombinációkat alkalmazva (LEU és PVA). A minták inhalációs alkalmasságát a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben hivatalos *in vitro* és validált *in silico* módszerrel vizsgáltuk. A kapott *in vitro* FPF értékek valamennyi minta esetében 50 % fölöttiek voltak, amelyek meghaladják a jelenleg forgalomban lévő készítmények értékét. A kísérletsorozat második felében az aerodinamikát a Sztohasztikus Tüdőmodellel (*in silico* vizsgálómódszer) határoztuk meg, hogy minél reálisabb képet kapjunk a részecskék aerodinamikai tulajdonságairól. A szimuláció során nehézlégzést alkalmaztunk, amelyet valós spirometriai adatokból számoltunk. Ezenfelül elsőként szimuláltuk gyógyszerkészítmény depozíciós mintázatát időben változó légzésprofil alkalmazásával. A modellszámítás előnyeinek továbbá a kilélegzett dózis, illetve külön a bronchiális és acináris depozíciók vizsgálata, amely kiemelkedően fontos a gyógyszer pontos adagolásának és a hatásának megtervezése szempontjából. A mérésekből megállapítható, hogy a minták közül a LEU+PVA segédanyag kombinációk rendelkeztek a legmagasabb tüdődepozícióval (több mint 36%), emellett a legalacsonyabb kilélegzett frakcióval is (kevesebb mint 15%). A jövőben, az *in vitro* és *in silico* vizsgálatok kombinálása ígéretes lehetőséget kínál az inhalációs készítmények hatékony ellenőrzésére és a formulálás optimalizálására.

7. Köszönetnyilvánítás

A munkát a GINOP 2.3.2-15-2016-00036 project (Development and application of multimodal optical nanoscopy methods in life and material sciences) támogatta. A munka egy része a Bolyai János kutatói ösztöndíj (2014-2017) támogatásával valósult meg.

8. Irodalomjegyzék

1. *Telko, M. J., Hickey, A. J.*: *Resp. Care*, 50(9), 1209–1227 (2005).
2. *Chvatal, A., Benke, E., Szabóné Révész, P., Ambrus, R.*: *Gyógyszerészet*, 60, 197-206 (2016).
3. *VIII. Magyar Gyógyszerkönyv: 2628-2647* (2006).
4. *Chvatal, A., Farkas, Á., Balásházy, I., Szabó-Révész, P., Ambrus, R.*: *Int. J. Pharm.*, 520, 70-78 (2017).
5. *Mezei, T., Mesterházy, N., Bakó, T., Porcs-Makkay, M., Simig, G., Volk, B.*: *Organic Process Research and Development*, 13, 567–572 (2009).
6. *Belotti, S., Rossi, A., Colombo, P., Bettini, R., Rekkas, D., Politis, S., Colombo, G., Balducci, A.G., Buttini, F.*: *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 93, 165–172 (2015).
7. *Seville, P.C., Learoyd, T.P., Li, H.Y., Williamson, I.J., Birchall, J.C.*: *Powder Technol.*, 178(1), 40-50 (2007).
8. *Pomázi, A., Buttini, F., Ambrus, R., Colombo, P., Szabó-Révész P.*: *Eur. Polym. J.*, 49, 2518-2527 (2013).
9. *Pomázi, A. Chvatal, A. Ambrus, R. Szabóné Révész, P.*: *Gyógyszerészet*, 58, 131-139 (2014).
10. *Koblinger, L., Hofmann, W.*: *J. Aerosol Sci.*, 21(5), 661-674 (1990).
11. *Farkas, Á., Jókay, Á., Fűri, P., Balásházy, I., Müller, V., Odler, B., Horváth, A.*: *Aerosol Air Qual. Res.*, 15(6), 2466–2474 (2015).
12. *Chapman, K.R, Fogarty, C.M, Peckitt, C., Lassen, C., Jadayel, D., Dederichs, J., Dalvi, M., Kramer, B.*: *Int. J. COPD*, 6, 353–363 (2011).
13. *Vehring R.*: *Pharmaceutical Research*, 25(5), 999-1022 (2008).