

Katarzyna Dobrowolska, Tomasz R. Sosnowski

e-mail: katarzyna.dobrowolska.dokt@pw.edu.pl

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

## Depozycja i oddziaływanie leków inhalacyjnych z powierzchnią płuc – badania modelowe

### Wstęp

Aerzoloterapia jest podstawową metodą dostarczania leków w leczeniu schorzeń dolnych dróg oddechowych (astma, POChP). Wśród wielu rodzajów inhalatorów, używanych w tej metodzie leczenia, ważną rolę odgrywają tzw. nebulizatory, będące urządzeniami atomizującymi leki występujące w postaci ciekłej (roztwory lub zawiesiny do nebulizacji) [Sosnowski, 2012]. Leki te (ze względu na konieczność zapewnienia ich trwałości oraz stabilności) zawierają domieszki substancji konserwujących lub stabilizatorów, w tym w postaci związków powierzchniowo czynnych (np. *Polisorbat 80*), które wraz z podstawowym lekiem są wprowadzane do płuc.

Aerzol wyemitowany przez nebulizator i zainhalowany przez pacjenta częściowo deponuje się w górnych drogach oddechowych, tracąc funkcję terapeutyczną. Natomiast pozostałe frakcje kropeł o średnicy poniżej 5  $\mu\text{m}$  (frakcja cząstek drobnych) mogą zdeponować się w dolnych drogach oddechowych, docierając również do najgłębszych regionów płuc – pęcherzyków płucnych, czyli poza obszar pożądaną depozycji [Sosnowski, 2012; Pilcer i in., 2012].

Pęcherzyki płucne, które stanowią najgłębiej osadzoną część płuc, są pokryte warstwą ochronną – surfaktantem płucnym (PS). Skład surfaktantu płucnego, którego głównym składnikiem są fosfolipidy, powoduje, że występuje on na powierzchni płynu pęcherzykowego w postaci monowarstwy. PS odpowiada również za periodyczne obniżanie napięcia powierzchniowego w trakcie cyklu oddechowego oraz efekty *Marangoniego* wspomagające transport masy w pęcherzyku płucnym [Gradoń i in., 1996; Sosnowski, 2006]. Wyjątkowe właściwości powierzchniowo czynne surfaktantu płucnego mogą posłużyć jako wskaźnik jego funkcji fizjologicznych w płucach [Harishchandra i in., 2010; Kondej i Sosnowski, 2016].

Celem niniejszej pracy było scharakteryzowanie właściwości fizykochemicznych leków nebulizacyjnych z grupy glikokortykosteroidów (zawierających budesonid), w tym ich aktywności powierzchniowej. W badaniach określono również wydajność atomizacji oraz rozkład wielkości kropeł powstających w wybranych nebulizatorach. W oparciu o te dane określono lokalne stężenie leków w obszarze pęcherzykowym płuc, co umożliwiło następnie zbadanie oddziaływania leków na model surfaktantu płucnego (MPS).

### Badania doświadczalne

#### Aparatura i metodyka

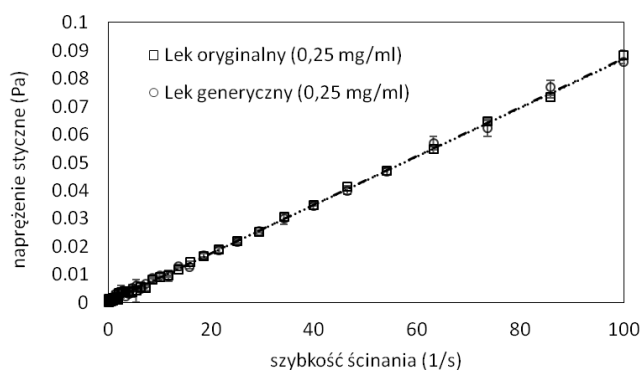
Pomiary właściwości fizykochemicznych leków wykonano za pomocą tensjometru *PAT 1-M* (*SINTERFACE*, Niemcy – pomiar napięcia powierzchniowego) oraz reometru oscylacyjnego *MCR-102* (*Anton Paar*, Austria – pomiar właściwości reologicznych), w układach termostatowanych w temperaturze 25°C. Wydajność masową atomizacji leków oraz rozkład wielkości wyemitowanych kropeł leków wyznaczono dla nebulizatorów dwóch typów: siateczkowego VMN (inaczej: membranowego - *Intec*, Polska) oraz pneumatycznego JN (*Pari*, Niemcy). Wydajności mierzono grawimetrycznie, natomiast wielkość kropeł aerozolu określano z wykorzystaniem spektrometru dyfrakcyjnego *Spraytec* (*Malvern Instruments*, Wielka Brytania). Analizę oddziaływań lek-MPS w warunkach symulujących dynamikę cyklu oddechowego przeprowadzono metodą pulsującej kropli za pomocą tensjometru *PAT 1-M* w temperaturze 36,6°C [Dymowski i in. 2017; Sosnowski i in. 2018].

### Określenie stężeń leków na powierzchni płuc

Charakterystyka fizykochemiczna leków nebulizacyjnych ma duże znaczenie w kontekście analizy wpływu badanych właściwości na aktywność powierzchniową i procesy transportu masy w układzie surfaktantu płucnego. Badane leki zostały wybrane na zasadzie podobieństwa formułacji (lek oryginalny i generyczny). Wyliczenie szacunkowe dawek preparatu leczniczego, które powinny się deponować się w rejonie pęcherzyków płucnych było możliwe dzięki określeniu wydajności emisji (atomizacji) leków w wybranym inhalatorze oraz rozkładu wielkości kropeł aerozolu leczniczego. Rozkład wielkości kropeł został scharakteryzowany za pomocą dwóch parametrów: średnicy aerodynamicznej odpowiadającej medianie masowego rozkładu wielkości kropeł (MMAD) oraz geometrycznego odchylenia standardowego (GSD) charakteryzującego szerokość rozkładu. Dane te posłużyły do wyliczenia zdeponowanych dawek leku w oparciu o model MPPD [ARA, 2015]), te zaś umożliwiły wyznaczenie lokalnego stężenia preparatu w pęcherzykach płucnych. Zbadanie oddziaływania leków na model surfaktantu płucnego (skorzystano z preparatu komercyjnego *Curosurf*, będącego frakcją fosfolipidów wypreparowanych ze świńskich płuc) pozwoliło na wstępne określenie wpływu leków mogących penetrować poza zasadniczy obszar dostarczania (tj. oskrzela) na dynamiczne funkcje surfaktantu płucnego w trakcie cyklu oddechowego.

### Wyniki i dyskusja

Na rys. 1 oraz w tab. 1 przedstawiono wyniki pomiarów wybranych właściwości fizykochemiczne badanych leków do nebulizacji.



Rys. 1. Krzywe płynięcia leku oryginalnego i leku generycznego w temperaturze 25°C

Tab. 1. Wybrane właściwości fizykochemiczne leków nebulizacyjnych w temperaturze 25°C

Rodzaj leku	Napięcie powierzchniowe [mN/m]	Lepkość [mPa·s]
Lek oryginalny	41,87 ± 0,55	0,87 ± 0,04
Lek generyczny	42,67 ± 1,09	0,89 ± 0,08

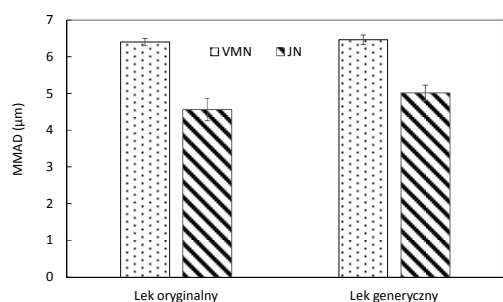
W badaniach nie stwierdzono znaczących różnic we właściwościach fizykochemicznych obu rodzajów leków. Wyznaczone krzywe płynięcia (Rys. 1) wskazują, że zawiesiny tworzące leki mają charakter płynów niutonowskich i charakteryzują się lepkością na poziomie zbliżonym do czystej wody w danej temperaturze (ok. 0,9 mPa·s). Wynika stąd, że pozostałe składniki formułacji mają niewielki wpływ na właściwości reologiczne zawiesin substancji czynnej. Z kolei w przypadku napięcia powierzchniowego zauważono

dość znaczące obniżenie jego wartości w stosunku do czystej wody w tej temperaturze (71,98 mN/m). Różnica między wartościami napięcia powierzchniowego zmierzonych preparatów leczniczych i wody wynosi ok. 30 mN/m i wynikała z obecności w formulacji leku związków powierzchniowo czynnych tj. *Polisorbatu 80*.

W tab. 2 zamieszczono podano wydajność atomizacji leku  $\eta_{sr}$  w badanych nebulizatorach, a na rys. 2 przedstawiono średnice aerodynamiczne odpowiadające medianie masowego rozkładu wielkości kropli (MMAD) zmierzonych aerozoli leczniczych powstających w nebulizatorach typu JN i VMN.

Tab. 2. Średnia wydajność masowa atomizacji wybranych leków nebulizacyjnych  $\eta_{sr}$  [g/min] w inhalatorach JN i VMN (25°C)

Rodzaj leku	Typ inhalatora	
	JN	VMN
Lek oryginalny	0,33±0,06	0,40±0,03
Lek generyczny	0,42±0,04	0,34±0,02



Rys. 2: Średnica aerodynamiczna (MMAD) zmierzona dla aerozoli leczniczych powstających w nebulizatorach JN i VMN (25°C)

Średnie wydajności masowe atomizacji obu preparatów leczniczych nie różniły się w znacznym stopniu między sobą (zakres 330÷420 mg/min). W przypadku mediany średnic MMAD stwierdzono znaczną różnicę w zależności od typu nebulizatora. W przypadku leku oryginalnego wartości wyniosły 6,4  $\mu\text{m}$  przy GSD = 1,6 (dla VMN) oraz 4,56  $\mu\text{m}$  przy GSD = 1,94 (dla JN), zaś dla leku generycznego, odpowiednio: 6,47  $\mu\text{m}$  (GSD = 1,6; dla VMN) oraz 5,02  $\mu\text{m}$  (GSD = 1,97; dla JN). Oba zbadane parametry ( $\eta_{sr}$  i rozkład wielkości kropli) w sposób istotny zależą od metody atomizacji, natomiast w niewielkim stopniu wpływają na nie drobne różnice w składzie leku. Na podstawie otrzymanych danych oszacowano lokalne stężenie leku osadzonego w obszarze pęcherzyków płucnych jako równe 0,018 ml leku/ml obecnego tam płynu zawierającego surfaktant płucny.

Na rys. 3 pokazano zależność sprężystości  $\varepsilon$  oraz lepkości  $\mu$  powierzchniowej granicy ciecz-gaz od częstotliwości deformacji wywołanej pulsacjami powierzchni. Wykresy ilustrują zmiany dylatacyjnych właściwości lepko-sprężystych powierzchni ciecz-gaz zawierającej MPS wywołane obecnością leków do nebulizacji. Dla wszystkich zbadanych próbek zauważono typową tendencję wzrostu sprężystości oraz spadku lepkości dylatacyjnej powierzchni wraz ze wzrostem częstotliwości deformacji. Dodatek leku oryginalnego do MPS powoduje wzrost lepkości i sprężystości powierzchniowej dla każdego tempa deformacji obszaru ciecz-gaz, podczas gdy dodatek leku generycznego prowadzi do spadku zarówno wartości  $\mu$  jak i  $\varepsilon$  w całym zakresie częstotliwości. Uzyskane wyniki świadczą o możliwym wpływie składników zawartych w inhalowanych lekach nebulizacyjnych na dynamiczne funkcje surfaktantu płucnego, a tym samym – na wspomagane przez PS procesy wymiany masy w układzie oddechowym.

## Podsumowanie i wnioski

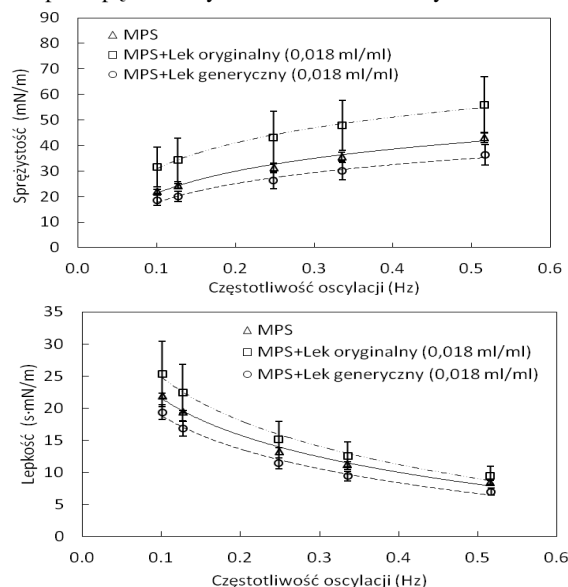
W pracy przedstawiono wyniki badań właściwości fizykochemicznych wybranych sterydowych leków do nebulizacji, a także wpływu tych właściwości na charakter powstającego aerozolu i możliwe oddzia-

ływanie z surfaktantem płucnym po depozycji w układzie oddechowym.

Stwierdzono, że cechy wytwarzanego aerozolu leczniczego silnie zależą od metody atomizacji i konstrukcji nebulizatora niż od właściwości (a więc i składu) formulacji leczniczej.

W wyniku badań oddziaływania leków na model surfaktantu płucnego stwierdzono wyraźny wpływ preparatów leczniczych na dynamiczne funkcje surfaktantu płucnego, które są ilustrowane przez lepko-sprężyste cechy powierzchni oddechowej ciecz-gaz.

Otrzymane wyniki pozwalają prognozować wpływ składników leków inhalacyjnych na funkcje surfaktantu płucnego, co w warunkach *in vivo* może przekładać się na efektywność przebiegu procesów transportu pędu i masy w układzie oddechowym.



Rys. 3: Sprężystość ( $\varepsilon$ ) oraz lepkość ( $\mu$ ) powierzchni ciecz-gaz w obecności MPS i badanych leków inhalacyjnych (36,6°C)

## LITERATURA

- ARA (2015). Applied Research Associates, Inc. *Dosimetry Modeling. Inhalation and Respiratory Mechanics* (09.2018): <https://www.ara.com/capabilities/inhalation-and-respiratory-mechanics>
- Dymowski K., Mazurkiewicz-Pawlicka M., Sosnowski T.R. (2017). Badanie wpływu nanomateriałów węglowych na surfaktant płucny metodą pulsującej kropli. *Inż. Ap. Chem.* 56(3), 68-69
- Gradoń L., Podgórski A., Sosnowski T.R., (1996). Experimental and theoretical investigations of transport properties of DPPC monolayer. *J. Aerosol Med.*, 9, 357-367. DOI: 10.1089/jam.1996.9.357
- Harishchandra, R.K., Saleema, M., Galla, H.-J., (2010). Nanoparticle interaction with model lung surfactant monolayers, *J. Royal Soc.*, 7, 15-26. DOI: 10.1098/rsif.2009.0329.focus
- Kondej D., Sosnowski T.R. (2016). Effect of clay nanoparticles on model lung surfactant: a potential marker of hazard from nanoaerosol inhalation. *Env. Sci. Pollut. Res.*, 23, 4660-4669. DOI: 10.1007/s11356-015-5610-4
- Pilcer G., Wauthoz N., Amighi K., (2012). Lactose characteristics and the generation of the aerosol. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 64(3):233-56. DOI: 10.1016/j.addr.2011.05.003.
- Sosnowski T.R., Jabłczyńska K., Odziomek M., Schlage W.K., Kuczaj A.K. (2018). Physicochemical studies of direct inter-actions between lung surfactant and components of electronic cigarettes liquid mixtures. *Inhal. Toxicol.* (w druku). DOI: 10.1080/08958378.2018.1478916
- Sosnowski T.R. (2006). *Efekty dynamiczne w układach ciecz-gaz z aktywną powierzchnią międzyfazową*. Wyd. Pol. Warszawskiej, Warszawa
- Sosnowski T.R. (2012). *Aerozole wziewne i inhalatory*. Wyd. 2 uzup., WICHiP PW, Warszawa

*Badania wykonane w ramach pracy statutowej realizowanej w Katedrze Inżynierii Procesów Zintegrowanych WICHiP PW.*