

Marcin ODZIOMEK, Tomasz R. SOSNOWSKI, Leon GRADÓŃ

e-mail: m.odziomek@ichip.pw.edu.pl

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

Otrzymywanie i właściwości kompozytowych cząstek proszków do inhalacji

Wstęp

Najsukuteczniejszą metodą leczenia schorzeń układu oddechowego jest inhalacyjne podawanie leków w formie aerozolu. Powszechnie wykorzystywane są aerozole proszkowe, w których mikronowe cząstki substancji leczniczej są zaadsorbowane na powierzchni znacznie większych (kilkadziesiąt μm) cząstek laktozowego nośnika. Dużym postępowaniem w dziedzinie aeroterapii byłoby wytworzenie kompozytowych cząstek nośnikowych o rozmiarach odpowiadających tzw. frakcji cząstek drobnych (FPF, tj. mniejszych od $5\ \mu\text{m}$), które zawierałyby w swojej strukturze oprócz laktozy, również inne substancje wspomagające skuteczność leczenia inhalacyjnego [1]. Cząstki takie docierałyby w głąb układu oddechowego dostarczając wbudowany w nie lek bezpośrednio w miejsce zmienione chorobowo. Skuteczność leczenia inhalacyjnego mogłaby dodatkowo wzrastać np. dzięki dodatkowym substancjom zawartym w ich strukturze, takim jak mukolityki. Cząstki nośnikowe o małej średnicy charakteryzują się jednak zwiększoną tendencją do tworzenia agregatów. Sprzyja to niepożądanego depozycji proszków inhalacyjnych w górnych drogach oddechowych. Można temu przeciwdziałać poprzez zastosowanie cząstek o odpowiedniej morfologii.

Celem przeprowadzonych badań było wytworzenie cząstek nośnikowych dla leków wziewnych, charakteryzujących się wielkością poniżej $5\ \mu\text{m}$ oraz nieregularnym kształtem w celu zmniejszenia oddziaływań adhezyjnych. Do wytworzenia cząstek wykorzystano metodę suszenia rozpyłowego. Zbadano wpływ wybranych substancji powierzchniowo czynnych oraz warunków suszenia na morfologię powstających cząstek proszku. Przeprowadzono również pomiar wielkości cząstek uzyskiwanych w fazie aerozolowej po emisji z inhalatora DPI, w celu określenia wpływu modyfikacji morfologii cząstek na udział frakcji FPF.

Materiały i metody

Sporządzono 5% roztwory laktozy (POCH, Gliwice) z dodatkiem albuminy z jaja kurzego lub leucyny (Sigma-Aldrich) na poziomie: 0,1; 0,5, 1 i 2% mas., a także hydroksypropylometylocelulozy – HPMC (Sigma-Aldrich) – na poziomie: 0,05; 0,1; 0,5 i 1% mas. Do sporządzenia roztworów wykorzystano wodę pochodzącą z instalacji osmozy odwróconej (Puricom). Przed przystąpieniem do suszenia wszystkie roztwory mieszano przez około 1h z wykorzystaniem mieszadła magnetycznego (WIGO, Pruszków).

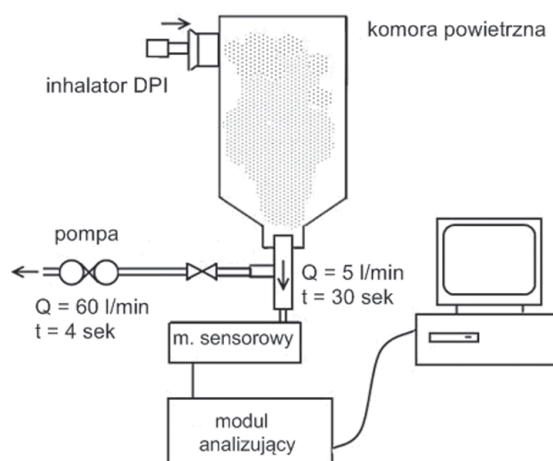
Suszenie rozpyłowe i ocena morfologii cząstek proszku

W pracach doświadczalnych zastosowano suszarkę rozpyłową BUCHI B-290 (BUCHI Labortechnik AG, Szwajcaria), wyposażoną w wysokosprawną szklany cyklon oraz standardową dyszę rozpylającą ($\varnothing = 0,7\ \text{mm}$). Przyjmując, że szybkość suszenia kropli w komorze rozpyłowej jest proporcjonalna do różnicy temperatur pomiędzy powietrzem suszącym i powierzchnią kropli [2], sterowano szybkością procesu rozpylając roztwór przy trzech wartościach temperatury wlotowej powietrza suszącego: 120, 160 i 220°C . Natężenie przepływu roztworu zasilającego ustawiano na taką wartość, aby temperatura wylotowa powietrza w każdym z przypadków była na zbliżonym poziomie ($70\text{--}76^\circ\text{C}$). Były to kolejno wartości: 2, 5 i 10 ml/min. Natężenie przepływu sprężonego powietrza podawanego do dyszy rozpylającej wynosiło $0,475\ \text{m}^3/\text{h}$, natomiast powietrza suszącego: $38\ \text{m}^3/\text{h}$. Zebrany proszek przechowywano w ekzykatorze. Morfologię cząstek otrzymywanych proszków oceniano na podstawie zdjęć ze skaningowego mikroskopu elektronowego SEM, model TM-1000 (Hitachi, Japonia).

Charakterystyka wielkości cząstek po aerolizacji

Pomiar wielkości cząstek aerozolu wytwarzanego z otrzymanych proszków prowadzony był za pomocą spektrometru aerozolowego WELAS 2100 (Palas Aerosotechnologie, RFN), działającego na zasadzie rozproszenia światła białego na cząstkach aerozolu.

W celu przeprowadzenia analizy, porcję ok. 50 mg wyprodukowanego proszku umieszczano w żelatynowej kapsułce, którą następnie umieszczano w jednodawkowym inhalatorze proszkowym (DPI) typu *Cyclohaler*. Proszek z kapsułki był uwalniany w trakcie przepływu powietrza wymuszonego przez pompę próżniową (4 sek z natężeniem przepływu $60\ \text{dm}^3/\text{min}$). Powstający aerozol był zawieszany w naczyniu buforowym, skąd był pobierany przez układ analizujący (spektrometr) przez czas 30 sek. Schemat układu pomiarowego przedstawiono na rys. 1.

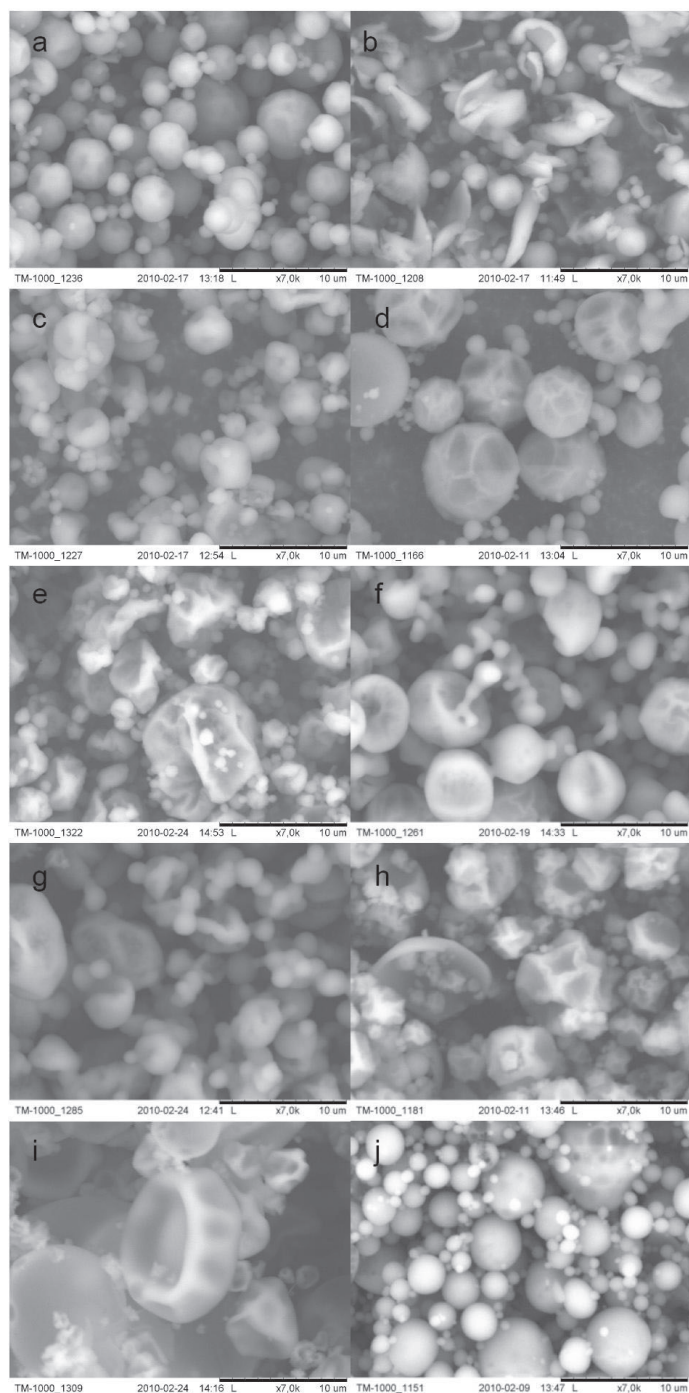


Rys. 1. Schemat stanowiska do pomiaru aerolizacji proszków

Wyniki i dyskusja

Na podstawie zdjęć SEM proszków (Rys. 2) można stwierdzić, że każda z badanych substancji powoduje modyfikację struktury cząstek nośnika.

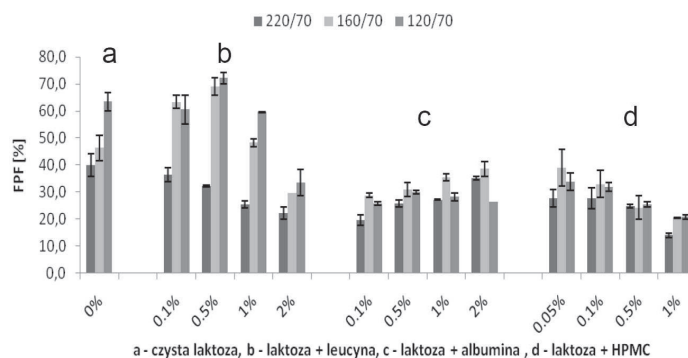
Niska masa cząsteczkowa leucyny ($131,17\ \text{g/mol}$) oznacza wysoką wartość współczynnika dyfuzji tego aminokwasu w wodzie [3], co sprawia, że podczas procesu suszenia leucyna szybko dyfunduje do powierzchni kropli, łatwo tworząc warstewkę adsorpcyjną. Po osiągnięciu stężenia krytycznego składnika zaadsorbowanego, w trakcie suszenia powstaje powierzchniowa otoczka zawartości kropli, która następnie może ulec rozerwaniu lub też zapadnięciu się, co powoduje modyfikację struktury cząstki. Stężenie krytyczne zależy od rozpuszczalności rozpatrywanej substancji w danym rozpuszczalniku i jest ono tym szybciej osiągane, im jej stężenie w roztworze zasilającym jest większe, a odparowanie rozpuszczalnika przebiega szybciej. Dlatego też, w przypadku niskiego stężenia leucyny w roztworze zasilającym (na poziomie 0,1% mas.), stężenie krytyczne jest osiągane po długim czasie suszenia kropli lub nie jest osiągane w ogóle, co sprawia, że nie powstaje otoczka i powstające cząstki wykazują jedynie lekko pofałdowaną powierzchnię (Rys. 2a). Warunki suszenia w tym przypadku nie wpływają na pofałdowanie powierzchni cząstek. Gdy stężenie początkowe leucyny w roztworze jest większe (na poziomie 2% mas.), wytworzenie otoczki następuje prawdopodobnie już na wczesnym etapie suszenia. Podczas szybkiego odparowania rozpuszczalnika ($220/70^\circ\text{C}$), ciśnienie powstającej pary wodnej powoduje rozerwanie otoczki i pofragmentowanie wysuszonych cząstek (Rys. 2b). W przypadku wolnego suszenia ($120/70^\circ\text{C}$)



Rys. 2. Zdjęcia SEM ($\times 7000$): a) leucyna 0,1%, b) leucyna 2% (220/70), c) leucyna 2% (120/70), d) albumina 0,1% (220/70), e) HPMC 0,05% (220/70), f) albumina 0,1% (120/70), g) HPMC 0,05% (120/70), h) albumina 2%, i) HPMC 1%, j) laktoza bez domieszek

roztworu o tej samej zawartości leucyny, formowanie otoczki zachodzi na późniejszym etapie procesu, co sprawia, że powstające cząstki są mniejsze i nie są porozrywane, lecz wykazują lekkie pofałdowanie powierzchni (Rys. 2c).

Udział frakcji cząstek drobnych w aerozolu otrzymanym po rozpyleniu proszku zawierającego leucynę i powstałego w warunkach szybkiego suszenia, wyraźnie maleje wraz ze wzrostem stężenia leucyny (rys. 3b). Można wyjaśnić to tym, że przy większym stężeniu leucyny na powierzchni kropli, powstają większe cząstki lub cząstki pofragmentowane. Przy wolniejszym suszeniu obserwuje się wzrost udziału FPF, a po przekroczeniu stężenia 0,5% mas. – jego spadek. Wzrost może być spowodowany tym, że leucyna w małym stężeniu pokrywa laktozę ograniczając jej kohezję [3]. Deagregację ułatwiają też lekkie sfałdowania



Rys. 3. Udział cząstek drobnych (FPF) w aerozolu wytworzonym z proszku uzyskanego z 5% roztworów laktozy czystej (a) oraz z dodatkiem leucyny (b), albuminy (c), HPMC (d)

powierzchni cząstek. Dalszy wzrost stężenia leucyny wpływa jednak na powstawanie większych cząstek, a więc wzrost FPF nie jest możliwy.

Zarówno albumina, jak i HPMC, są substancjami wielkocząsteczkowymi (odpowiednio 44 i ok. 50 kDa). Sprawia to, że łatwiej dochodzi do nasycenia powierzchni kropli i formowania otoczki. Dzięki temu już przy bardzo małych stężeniach obserwuje się pofałdowanie powierzchni cząstek proszku. Podczas szybkiego suszenia na powierzchni cząstek widoczne są bruzdy (Rys. 2d, e), natomiast przy wolnym suszeniu powstają cząstki kuliste, lekko pozlepiane (Rys. 2f, g)

W przypadku dużego stężenia albuminy i HPMC, na poziomie odpowiednio 2 i 1% mas., w każdych warunkach suszenia powstają cząstki silnie zdeformowane (Rys. 2h, i). W przypadku HPMC otoczka powstająca na powierzchni kropli charakteryzuje się jednak większą niż w przypadku albuminy wartością powierzchniowego modułu dylatacyjnego (ok. 130 mN/m – w przypadku albuminy ok. 60 mN/m [4]), a zatem jej warstwa na powierzchni kropli jest mniej elastyczna. W przypadku HPMC mamy więc do czynienia ze sztywną, wytrzymałą otoczką, która nie ulega rozerwaniu na fragmenty jak w przypadku albuminy czy leucyny, lecz zapada się do wnętrza (Rys. 2i).

Pomiar wielkości cząstek rozproszonych wskazuje na wzrost wartości FPF wraz ze wzrostem stężenia albuminy (Rys. 3c). Można to wyjaśnić postępującym sfałdowaniem powierzchni, które prowadzi do zmniejszenia oddziaływań między cząstkami proszku i ograniczeniem tworzenia się trwałych agregatów. Powstające cząstki są jednak większe od cząstek czystej laktozy, w związku z czym udział cząstek drobnych jest tutaj niższy. W przypadku HPMC widać wyraźnie, że wartość FPF zmniejsza się wraz ze wzrostem stężenia HPMC. Pofałdowanie powierzchni nie wpływa więc w tym przypadku na zwiększenie udziału frakcji FPF. Być może jest to związane z tym, że wraz ze wzrostem stężenia roztworu HPMC wyraźnie rośnie jego lepkość, a co się z tym wiąże, również wielkość kropli powstających po atomizacji, co bezpośrednio przekłada się na wielkość powstających cząstek [5].

Wnioski

Wskazano na możliwość sterowania (za pomocą parametrów procesu suszenia rozpyłowego oraz składu roztworu wyjściowego) morfologią cząstek proszku oraz wielkością cząstek aerozolowych uzyskiwanych z proszku po emisji z inhalatora typu DPI. Maksymalizacja udziału cząstek drobnych (FPF), korzystna z punktu widzenia terapii inhalacyjnej, została uzyskana dla cząstek laktozy wytwarzanych z dodatkiem leucyny.

LITERATURA

- [1] L. Gradoń, T.R. Sosnowski, M. Pirożyński: European Patent Application PCT/PL2009/000036 (2009).
- [2] Y. Maa, H. R. Constantino, P. Nguyen: Pharmaceut. Dev. Tech., **2**, nr 3, 213 (1997).
- [3] R. Vehring: Pharm. Res., **25**, nr 5, 999 (2008).
- [4] J. Elversson, A. Millqvist-Fureby: Int. J. Pharm., **323**, 52 (2006).
- [5] C. Vega, Y. H. Roos: J. Dairy Sci. **89**, 383 (2006).

Praca finansowana ze środków budżetowych na naukę w latach 2009–2011 w ramach projektu nr N209 150 036.