

М. Видгрен, А. Кярккяинен, П. Каррйалайнен, П. Паронен, Дж. Нуутинен

ВЛИЯНИЕ КОНСТРУКЦИИ ПОРОШКОВОГО ИНГАЛЯТОРА НА ОТЛОЖЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ¹

Факультеты фармацевтической технологии и отоларингологии Университета Куопио (Финляндия); факультет клинической физиологии Центральной клиники Университета Куопио (Финляндия)

Введение

В ингаляционной терапии бронхиальной астмы в основном используются дозируемые аэрозоли, находящиеся под давлением. Прием антиастматических лекарств из таких аэрозолей требует согласования поступления дозы вещества и вдоха. Было показано, что в среднем 14 % больных астмой неправильно используют дозируемые аэрозоли. Порошковые ингаляторы были разработаны с целью разрешить проблему синхронизации, а также уменьшить долю дозы лекарства, не оказывающую терапевтического действия (осаждающуюся в полости рта и пищеводе).

Лекарственные формы с дозированием сухого порошка в основном создаются путем смешивания липких микронных частиц лекарственного вещества с более крупными частицами носителя. Это дает возможность усилить летучесть порошковой смеси и позволяет более точно заполнять желатиновые капсулы, которые в основном и используются в качестве единицы дозировки в порошковых лекарственных формах. Обычно в качестве носителя используется лактоза. Во время ингаляции лекарственные частицы отделяются от своих агломератов или от поверхности частиц-носителей за счет энергии вдыхаемого потока воздуха. Распыленные мелкие частицы лекарства должны откладываться в важных с лечебной точки зрения областях легких. Стадия разделения является критической с точки зрения лекарственного ответа [4]. Отмечалось, что для проникновения в терапевтически важные области дыхательных путей размер частиц лекарственного вещества не должен превышать 7 мкм [7].

Перед ингаляцией больной должен вставить капсулу с лекарством в порошковый ингалятор и открыть или проткнуть ее. Для доставки дозы ингалируемого вещества разработано несколько устройств различной конструкции. Первый порошковый ингалятор, используемый Veil и др. (1971), получил название «Спинхалер». В этом устройстве желатиновая капсула соединяется с ротором и протыкается металлическими иглами. Во время

ингаляции капсула вращается вместе с ротором, а порошок выделяется через отверстия в боковых стенках капсулы в относительно широкий воздушный канал. Отмечалось, что стенки желатиновой капсулы вибрируют с высокой частотой при скорости тока воздуха более 35 л/мин [2]. Эта скорость является минимальной для получения эффективного распыления ожиженной порошковой смеси во вдыхаемом воздухе. В другом порошковом ингаляторе, распространяемом фирмой «Ай-Эс-Эф», желатиновая капсула прокалывается с обоих концов небольшими иглами [5]. При ингаляции капсула вращается в небольшой камере как пропеллер, и порошок поступает через отверстия во вдыхаемый воздух. Как ингалятор «Спинхалер», так и «Ай-Эс-Эф» в практике используются для вдыхания порошков динатрия хромогликата.

При использовании порошкового ингалятора, предложенного E. Steil (1975), лекарственный порошок вдыхается через проколотые отверстия неподвижной капсулы. В этом устройстве отсутствует механическое движение во время ингаляции и единственным фактором распыления порошковой смеси является энергия вдыхаемого воздушного потока. С помощью этого ингалятора вводится в виде порошка бронходилататор фенотерол. В настоящей статье это устройство именуется ингалятором «Беротек» в соответствии с торговой маркой продукта, содержащего фенотерол.

При использовании ингалятора «Ротхалер» желатиновые капсулы разделяются на две половинки при поворачивании сегментов устройства [13]. Открытые половинки капсулы сбрасываются в относительно большую камеру, и лекарственный порошок свободно вдыхается. «Ротхалер» используется для приема сильнодействующих лекарств, таких как сальбутамол и бекламетазон дипропионат.

Эффективность ингаляционной терапии обычно оценивается с помощью измерения терапевтического ответа на ингалированную дозу лекарственного вещества. В многочисленных исследованиях был получен одинаковый клинический ответ при использовании обычных аэрозолей и сухих порошковых лекарственных форм [3, 8, 9]. Для изучения способности к распылению *in vivo* раз-

¹ Статья была впервые опубликована в International Journal of Pharmaceutics, 42 (1988) 211—216

личных лекарственных форм и различных конструкций ингаляторов такого рода исследования крайне трудоемки и дороги для проведения, более того они не дают точной информации об отложении лекарственных частиц в дыхательных путях.

Насколько это известно авторам, не опубликовано сравнительных исследований, посвященных влиянию конструкции порошкового ингалятора на отложение лекарственных частиц в дыхательных путях. Недавно М. Vidgren и соавт. [15] описали новый метод оценки действительного отложения меченных радиоактивным изотопом лекарственных частиц в дыхательных путях человека. Этот метод основан на нанесении метки на лекарственные частицы с помощью методики высушивания аэрозоля и в равной мере пригоден для выявления отложения лекарственных частиц при применении как дозируемых аэрозолей, так и порошковых ингаляторов [17, 18].

В настоящем исследовании частицы динатрия хромогликата метили чистым гамма-излучателем ^{99m}Tc . Меченые частицы динатрия хромогликата смешивали с лактозным носителем и ингалировали 7 здоровым испытуемым с помощью четырех порошковых ингаляторов. После ингаляции характер фракционного отложения радиоактивных лекарственных частиц определялся с помощью гамма-камеры.

Материалы и методы

Нанесение метки и оценка частиц лекарственного вещества

Частицы динатрия хромогликата (BP 1980; Chemisell, Italy) метили с помощью методики высушивания аэрозоля, описанной ранее М. Vidgren и соавт. [15]. Методика высушивания аэрозоля, а также физические свойства меченых лекарственных частиц описаны в вышеуказанной статье. Средний аэродинамический диаметр и стандартная ошибка среднего для высушенных в аэрозоле частиц динатрия хромогликата, меченных указанным способом, составляли $3,8 \pm 0,05$ мкм.

Приготовление капсул с сухим порошком

Равные количества частиц динатрия хромогликата, меченного ^{99m}Tc , и частиц α -лактозы моногидрата 325-го размера (DMV, Veghel, Holland) смешивали в течение 15 мин в стеклянном сосуде объемом 250 мл (Turbula, смеситель типа P2, Switzerland). По 40 мг порошковой смеси помещали в твердые желатиновые капсулы соответствующего каждому устройству размера. Таким образом, каждая доза содержала 20 мг меченого динатрия хромогликата. Используемое количество и соотношение лекарство-лактоза соответствовали таковым, указанным в Британской фармакопее в статье «Вдувание хромогликата натрия». Количество активного вещества соответствовало так-

же таковому, указанному для коммерчески доступного сухого порошка (Lomudal, Fisons, U. K.), содержащего динатрия хромогликат. Радиоактивность содержимого одной капсулы составляла около 8 МБк (200 мкКю).

Введение ингаляционных доз

В ингаляционной пробе, проводившейся под медицинским контролем, приняли участие 7 полностью информированных здоровых испытуемых. Перед ингаляцией определяли функцию дыхания и обучали испытуемых использовать при вдохе 80 % максимальной жизненной емкости легких. Обращалось внимание на то, что испытуемые могли повторить вдох в этом объеме с отклонением в меньшую сторону не более 5 %.

Сухой порошок, упакованный в желатиновые капсулы, вводили с помощью следующих коммерчески доступных ингаляторов: «Спинхалер» (Fisons, U. K.), ингалятор «Ай-Эс-Эф» (I. S. F., Italy), ингалятор «Беротек» (Boeinger-Ingelheim, F. R. G.) и «Ротакхалер» (Glaxo, U. K.). Каждый испытуемый использовал отдельный порошковый ингалятор для обеспечения чистоты и сухости вводящего устройства. Содержимое одной капсулы вводилось из порошкового ингалятора как можно более тщательно при вдохе, составлявшем 80 % максимальной форсированной жизненной емкости легких. Ингаляция проводилась при скорости потока приблизительно 55—70 л/мин. Выдыхание проводилось дважды и сопровождалось в обоих случаях 5-секундной задержкой дыхания. Активность порошка, оставшегося в ингаляторе, измерялась немедленно после ингалирования.

Измерение и расчет отложения

Измерение отложения с помощью гамма-камеры выполнялось так же, как это описано ранее М. Vidgren и соавт. [15]. Доза облучения легких от одной капсулы с сухим порошком не превышала 8 мрад.

Статистическая обработка

Экспериментальные данные рассматривались как не имеющие нормального распределения, для анализа ранговой дисперсии использовался непараметрический тест Kurskal-Wallis.

Результаты и обсуждение

Отложение ингалированных лекарственных частиц в дыхательных путях человека в значительной степени зависит от методики ингаляции, состава препарата, а также устройства порошкового ингалятора. В зависимости от химической и физической природы, особенно от размера частиц веществ, используемых в препарате, существуют

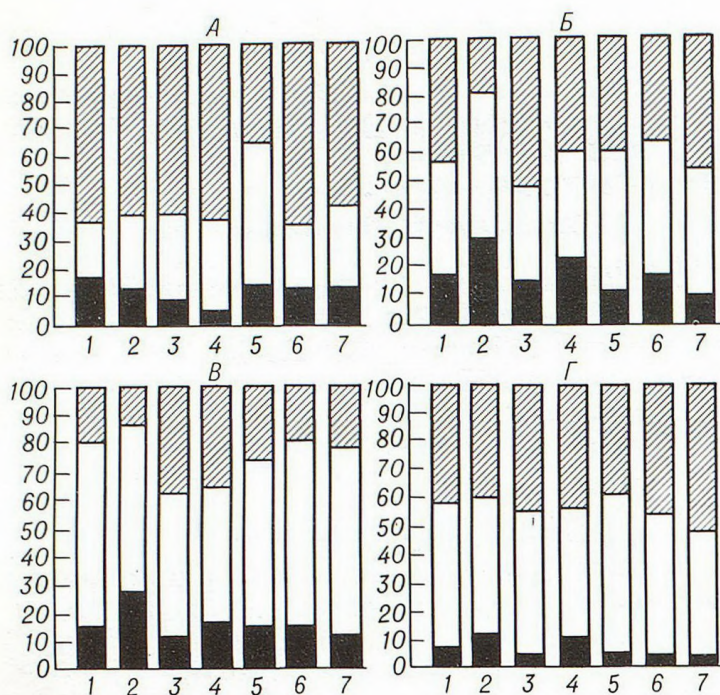


Рис. 1. Фракционное отложение ^{99m}Tc -меченных частиц динатрия хромогликата отдельно у 7 испытуемых после приема дозы сухого порошка с помощью ингаляторов «Спинхалер» (А), «Ай-Эс-Эф» (Б), «Беротек» (В) и «Ротакхалер» (Г).

По оси абсцисс — испытуемые, по оси ординат — фракции дозы (%); темная часть — легкие, светлая — верхние дыхательные пути, заштрихованная — устройство

различные когезивные и аттрактивные силы взаимодействия между частицами лекарственного вещества и между лекарственным веществом и частицами носителя. Эти силы обеспечивают более или менее тесное слипание частиц друг с другом. Во время ингаляции единственной энергией, обеспечивающей опорожнение желатиновой капсулы, распыление микронных частиц лекарственного вещества из их агломератов и отделение от поверхности частиц-носителей, является энергия вдыхаемого потока воздуха. В зависимости от состава вдыхаемой порошковой смеси требуется различный эффективный ток воздуха, необходимый для распыления смеси сухого порошка. Ранее указывалось, что турбулентный поток воздуха более эффективен, чем ламинарный поток воздуха при распылении сухой порошковой смеси [11]. При высокой скорости тока воздуха более вероятно образование турбулентного потока воздуха, чем при низких скоростях [1]. Однако скорость вдыхаемого воздуха так же, как и объем вдыхаемого воздуха, ограничена. Таким образом, для распыления частиц воздушные каналы ингалятора должны вызывать достаточно сильные движения в проходящем потоке воздуха.

В настоящей работе одинаковые смеси порошка динатрия хромогликата ингалировались с помощью четырех порошковых ингаляторов. Дозы лекарственного вещества ингалировались, насколько это возможно, с одинаковым объемом вдоха и скоростью тока для того, чтобы умень-

шить различия в доступной энергии потока воздуха, а также в методике ингаляции. Следовательно, было возможно сравнить способность устройств с различной конструкцией обеспечивать отложение вдыхаемых доз лекарственного вещества в дыхательных путях. Необходимо, однако, помнить, что некоторые коммерческие ингаляторы сконструированы для введения специально составленных смесей лекарство-носитель, которые могут распыляться более эффективно, чем испытываемый порошок, используемый в данном исследовании. Таким образом, результаты, полученные при использовании данного испытываемого порошка, не позволяют непосредственно предсказать эффективность ингаляторов при введении коммерческих порошковых смесей.

Индивидуальные результаты фракционного отложения на рис. 1 свидетельствуют, что существуют относительно большие различия между испытуемыми. Это частично связано с различиями в методах ингаляции и частично — с анатомическими и функциональными различиями легких. Принимая во внимание тот факт, что одни и те же испытуемые вдыхали дозу лекарства из ингаляторов всех типов и что стандартная ошибка средней для величин фракционного отложения в таблице относительно невелика, можно сделать надежные выводы.

Между дозами, задерживаемыми в порошковых ингаляторах, существовали заметные различия (см. рис. 1 и таблицу). Наибольшая величина задерживаемой дозы лекарственного вещества наблюдалась при использовании порошкового ингалятора «Спинхалер». При вращении ротора с высокой скоростью испытываемый порошок плотно прижимался к стенкам капсулы. Такого рода феномен был ранее зарегистрирован J. H. Bell и соавт. [2]. Согласно их исследованию, этого можно избежать при использовании грубых частиц носителя. Таким образом, представляется, что ингалятор «Спинхалер» очень чувствителен к факторам состава порошка и что порошок, использованный

Таблица
Среднее фракционное отложение + стандартная ошибка для ^{99m}Tc — меченных частиц динатрия хромогликата после приема дозы сухого порошка с использованием четырех различных ингаляторов ($n=7$)

Ингалятор	Фракция дозы, %		
	Легкие	Верхние дыхательные пути	Устройство
«Спинхалер»	11,5±3,8	30,9±10,1	57,6±10,2
«Ай-Эс-Эф»	16,4±2,6	44,0±2,5	39,6±3,9*
«Беротек»	16,0±2,1	59,0±2,8**	25,0±3,5**
«Ротакхалер»	6,2±2,9*	50,1±4,4*	43,8±4,5

Примечание: Звездочка — $p<0,05$, две звездочки — $p<0,01$ по сравнению со «Спинхалером» (тест Kruskal — Wallis).

в данном исследовании, не подходил для ингалирования с помощью порошкового ингалятора «Спинхалер». При использовании трех других типов ингаляторов испытуемые были способны достаточно хорошо опорожнять капсулы. Наименьший объем дозы препарата задерживался в порошковом ингаляторе «Беротек». В этом ингаляторе проколота капсула помещается в узкую трубку, где вдыхаемый воздух эффективно проникает через неподвижную капсулу. Сухой порошок высвобождается из капсулы прямо в воздушный канал и непосредственно следует за вдыхаемым потоком воздуха. Все прочие ингаляторы имеют более широкие воздушные каналы и устройство камеры с большей поверхностью стенок. Тем самым прилипание частиц лекарственного вещества к пластиковым стенкам становится более вероятным. Химическая и физическая природа пластиковых стенок также может быть различной, и в связи с этим частицы могут обладать разной способностью к налипанию на стенки ингалятора.

Хорошо документирован тот факт, что более 80 % дозы, ингалируемой с помощью дозирующих аэрозолей, откладывается на слизистой верхних дыхательных путей [12, 15, 16]. Это может вызывать серьезные местные побочные эффекты, такие как кандидоз. При заглатывании лекарственного вещества могут также развиваться системные побочные эффекты. При использовании всех типов ингаляторов для сухого порошка фракция дозы лекарственного вещества, откладывавшаяся в верхних дыхательных путях, была значительно меньше, чем такая же в ранее опубликованных работах, где применялись аэрозоли, находящиеся под давлением. Введение дозы аэрозоля с помощью высокого давления придает частицам очень высокую скорость, что ведет к инерционному вдавлению частиц в поверхность слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Кроме того, недостаточное испарение жидкого пропеллента вызывает образование относительно больших капель на увлажненной слизистой оболочке [10]. Хотя для активации дозы лекарства в порошковом ингаляторе также необходима относительно большая скорость тока вдыхаемого воздуха, представляется, что частицы лекарственного вещества обладают большей способностью следовать за потоком вдыхаемого воздуха без столкновения с поверхностью дыхательных путей.

Природа воздушного потока может быть описана с помощью числа Рейнольдса [1].

$$\text{Число Рейнольдса} = \frac{dv\sigma}{\eta},$$

где d — диаметр трубки, v — скорость воздуха, σ — плотность воздуха и η — вязкость воздуха.

Используя численные параметры, можно различить ламинарный и турбулентный типы потоков. Большие значения числа Рейнольдса указывают на турбулентный, а малые значения — на ламинарный ток воздуха.

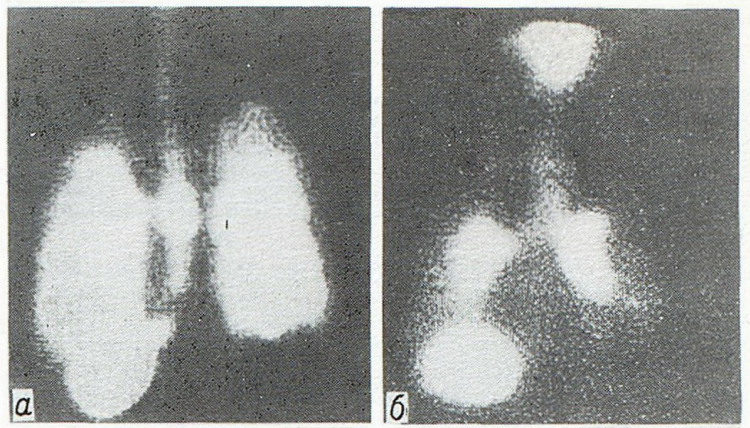


Рис. 2. Типичное фотографическое изображение, полученное на гамма-камере при отложении ^{99m}Tc -меченных частиц динатрия хромогликата в дыхательных путях после приема дозы сухого порошка с использованием ингаляторов «Беротек» (а) и «Роталер» (б).

Точные расчеты чисел Рейнольдса для потока воздуха, проходящего через ингаляторы, очень трудны из-за сложности конструкции воздушных каналов в этих устройствах. Однако в соответствии с уравнением (см. выше) возможно сделать заключение, что чем меньше диаметр воздушного канала, тем больше турбулентность тока воздуха. Ингаляторы «Ай-Эс-Эф» и особенно «Беротек» имеют значительно более узкие воздушные каналы по сравнению с ингаляторами «Спинхалер» и особенно «Роталер». Результаты, приведенные в таблице, подтверждают эти предположения. Лекарственные частицы, введенные с помощью устройств «Ай-Эс-Эф» или «Беротек», в большей степени приводили к отложению лекарственного вещества во всех областях легких. Таким образом, доля освобождаемого частицами первично действующего вещества, которое может отложиться в терапевтически важных нижних отделах дыхательных путей, значительно больше при применении этих устройств, чем при применении устройств «Роталер» и «Спинхалер». Более того, при использовании ингаляторов «Ай-Эс-Эф» и «Беротек» лекарственные частицы, по-видимому, распределяются более эффективно в периферических отделах легких (рис. 2). При применении устройств «Спинхалер» и «Роталер» откладывающаяся в области легких фракция дозы меньше и лекарственные частицы, как представляется, образуют скопления на слизистой главных бронхов (см. таблицу и рис. 2). В настоящем исследовании использовалась относительно низкая активность около 200 мкКю, в связи с чем не представилось возможным точно рассчитать активность отдельно в бронхиальных и альвеолярных отделах дыхательных путей.

Таким образом, конструкция ингалятора для сухого порошка влияет как на опорожнение желатиновых капсул, так и на распыление порошковой смеси лекарство-носитель. В связи с этим от-

ложение лекарственных частиц в дыхательных путях в значительной степени зависит от конструкции воздушных каналов, а также от механизма, используемого для опорожнения капсул.

- Int. J. Pharmacol.— 1987.— Vol. 37.— P. 239—244.
16. Vidgren M., Paronen P., Kärkkäinen A., Karjalainen P. // Ibid.— P. 107—112.
17. Vidgren M., Kärkkäinen A., Paronen P., Karjalainen P. // Ibid.— P. 101—105.

Поступила 21.03.91

ЛИТЕРАТУРА

1. Barrow G. M. Physical Chemistry.— Tokyo, 1973.— P. 534.
2. Bell J. H., Hartley P. S., Cox I. S. G. // J. Pharm. Sci.— 1971.— Vol. 60.— P. 1559—1564.
3. Boner A. L., Niero E., Grigolini C. et al. // Europ. J. resp. Dis.— 1985.— Vol. 66.— P. 21—24.
4. Byron P. R. // Drug Develop. Ind. Pharm.— 1986.— Vol. 12.— P. 993—1015.
5. Cocozza S., Inhaler for powdered medicaments, U. S. Pat. N 3, 991, 761 (1976).
6. Crompton C. G. // Europ. J. resp. Dis.— 1982.— Vol. 63.— P. 101—104.
7. Davies P. J., Hanlon G. W., Molyneux A. J. // J. Pharm. Pharmacol.— 1976.— Vol. 28.— P. 908—911.
8. Harris R., Rothwell R. P. G. // N. Z. med. J.— 1981.— Vol. 94.— P. 421—425.
9. Hetzel M. R., Clark T. J. H. // Clin. Allergy.— 1977.— Vol. 7.— P. 563—566.
10. Moren F., Anderson J. // Int. J. Pharmacol.— 1980.— Vol. 6.— P. 295—300.
11. Moren F., Newhouse M. T., Dolovich M. B. Aerosols in Medicine — Principles, Diagnosis and Therapy.— Amsterdam, 1985.— P. 265.
12. Newman S. P., Pavia D., Moren F., et al. // Thorax.— 1981.— Vol. 36.— P. 52—55.
13. Power G. M., Dash C. H. // Pharmacotherapeutica.— 1985.— Vol. 4.— P. 98—100.
14. Steil E. Inhalator for pulverulent substances, U. S. Pat. No 3, 918, 451 (1975).
15. Vidgren M., Kärkkäinen A., Karjalainen P., Paronen P. //

EFFECT OF DRY POWDER INHALER DESIGN ON DRUG DEPOSITION IN THE RESPIRATORY TRACT

M. Vidgren, A. Karkainen, P. Karjalainen, P. Paronen, J. Nuutinen

Summary

Disodium chromoglycate particles were labelled with pure gamma-radiator, 99m Tc, using the co-precipitation technique based on spray drying. Radioactive drug particles were mixed with lactose carrier and filled into hard gelatin capsules. Seven healthy volunteers inhaled drug doses using Spinhaler, I. S. F., Berotec, and Rotahaler dry powder devices. The fractional deposition of drug particles in the upper airways and lung region were monitored using a gamma camera. The fraction of the dose retained in the powder inhaler was the smallest for I. S. F. and especially for Berotec inhalers. These devices have narrower air channel constructions with a smaller wall surface area than the Spinhaler and Rotahaler devices. Thus the sticking of the drug particles onto the plastic walls was less probable for the first mentioned devices. The drug particles from all the dry powder inhalers seemed to be more able to follow the inspired air stream without depositing in the upper airways than previously documented for pressurized metered dose aerosols. I. S. F. and Berotec inhalers with narrow air channels gave the greatest lung deposition of the inhaled drug particles. Thus the design of the dry powder inhaler was noticed to have a remarkable effect both on the emptying of the capsules as well as on the redispersion of the powder mixture.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК [616.24-036.12+616.248]-07

П. П. Горбенко, Н. А. Зильбер, М. Н. Игнатьева

ПРОВОКАЦИОННАЯ ПРОБА С ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИЕЙ ХОЛОДНЫМ ВОЗДУХОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Медико-инженерный центр профилактики заболеваний органов дыхания «Аэрозоль»
ВНИИ пульмонологии МЗ СССР (дир.— П. П. Горбенко), Ленинград

В диагностике бронхиальной астмы (БА) широкое распространение получили ингаляционные провокационные пробы. Чаще всего используются пробы с фармакологическими препаратами — ацетилхолином и его производными, гистамином и др. Обладая высокой чувствительностью, эти диагностические тесты не являются специфичными: положительная реакция наблюдается не только у больных БА, но и хроническим бронхитом (ХБ), аллергическим ринитом и даже у практически здоровых людей, родственников больных БА [3, 6]. В то же время, по имеющимся в литературе сведениям, у больных БА развивается бронхоспастическая реакция в ответ на гипервентиляцию холодным воздухом [11].

Провокационный стимул с холодным воздухом

используется для изучения гиперреактивности дыхательных путей в научно-исследовательских работах, выполненных на незначительном числе наблюдений с применением различных методических приемов и величин провокационного стимула (разные температурные режимы, объем и длительность вентилиции). Четких рекомендаций по практическому применению пробы и интерпретации ее результатов у больных до настоящего времени не существует. Поэтому целью настоящей работы было изучение диагностических возможностей провокационной пробы с гипервентиляцией холодным воздухом у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ).

Обследованная группа включала 308 здоровых