

AZ APSD VÁLTOZÁSÁNAK MÉRÉSE INHALÁCIÓS KÉSZÍTMÉNYEK ESETÉBEN MAGAS PÁRATARTALMÚ KÖRNYEZETBEN KÜLÖNBÖZŐ TARTÓZKODÁSI IDŐTARTAMOK MELLETT

Kerekes Attila, Kugler Szilvia, Nagy Attila, Oszetzky Dániel, Veres Miklós, Rigó István, Czitrovsky Aladár

Magyar Tudományos Akadémia Wigner Fizikai Kutatóközpont,
Alkalmazott és Nemlineáris Optikai Osztály
1121 Budapest, Konkoly-Thege M. 29-33., E-mail: kerekes.attila@wigner.mta.hu

Bevezetés

Az obstruktív légzőszervi megbetegedések terápiája során mára gyakorlatilag egyeduralgkódóvá vált az inhalációs úton történő hatóanyag bevitel. A módszernek bár számos előnyös tulajdonsága van, ennek ellenére akad néhány nem triviálisan értelmezhető sajátossága is. Az egyik ilyen probléma a légúti célterületen történő depozíció mértékének kiszámítása.

Az egyes inhalációs készítmények légúti depozícióját eszközoldalról leginkább befolyásoló tényező az adott gyógyszerre jellemző APSD (Aerodynamic Particle Size Distribution). A humán légzőrendszerben uralkodó környezeti viszonyok eltérnek attól, amely mellett az egyes gyártók mérni szokták saját készítményeik méreteloszlását, így az általuk szolgáltatott adatok is finomításra szorulnak annak érdekében, hogy növelni tudjuk az in vivo iv vitro korrelációt. A páras, meleg közegben különböző ideig tartózkodó inhalált részecskék méretváltozásának dinamikája alapvetően befolyásolja az APSD-t, így a tüdőben a depozíciós eloszlást is.

Módszerek

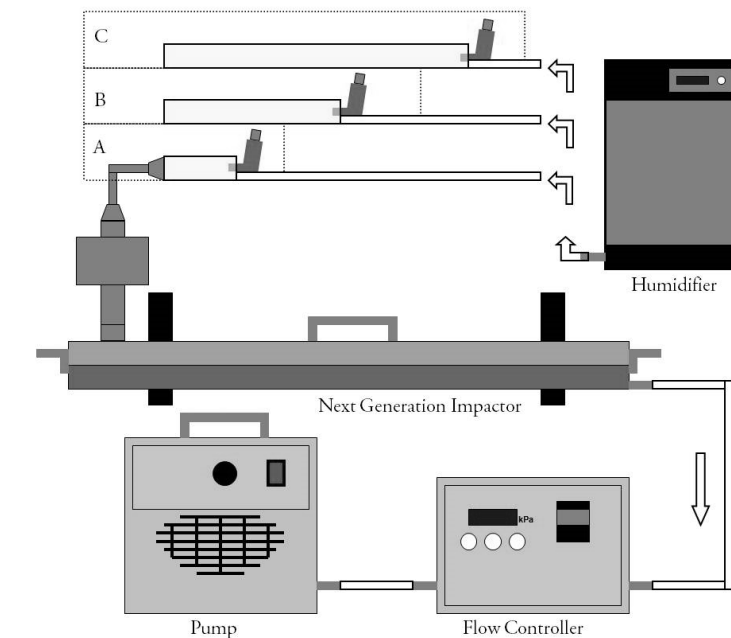
Az APSD meghatározására számos módszer ismert (M Takia *et al.* 2010; Sahib *et al.* 2010; Tzoul 1999; Frasel *et al.* 2004). Az általunk választott eljárás lényege, hogy az impaktor egyes tálcáin, a hozzájuk tartozó fűvókák alkalmasan választott lyukai alatt deponálódott részecskék által létrehozott foltok területének lefedettségét mérjük optikai képelemzés segítségével.

A mérésekehez a Copley Scientific Next Generation Impactor (NGI) – át használtuk. Az impaktor 8 db mintagyűjtő edényt tartalmaz, melyek mindegyikét úgy alakítottunk át, hogy az edény aljába szilícium lapkát vagy mikroszkóp tárgylemezt tudunk elhelyezni oly módon, hogy a behelyezett lapka vagy tárgylemez felszíne az edény eredeti aljának a síkjába essen. Az így előkészített mintagyűjtő összeállítás nem változtat az impaktor áramlási paraméterein, mivel a megengedett tartományon belül marad az impaktor fűvókáinak és a mintagyűjtő edénynek a távolsága. Az átalakításnak köszönhetően egyszerűen tudtuk előkészíteni a kísérleteket, mivel csak a mintavevő lapkákat cseréltük az egyes mérések után, a tálcák tisztítására nem volt szükség.

A mérési infrastruktúra kialakítása során arra törekedtünk, hogy a lehető legpontosabban szabályozni tudjuk az általunk tanulmányozni kívánt depozíciót befolyásoló paramétereket. A párasításról egy PEGO Easystem egység gondoskodott mely alkalmas arra, hogy az NGI-n maximálisan átszívható 100 l/min térfogatot 100%-ban párasítani tudja. Mivel az impaktoron 37 °C-ra fűtött 90% - os páratartalmú levegőt szívunk át, a vízgőz nem kívánt kicsapódásának az elkerülése érdekében a teljes kísérleti infrastruktúrát egy zárt, fűtött térbe helyeztük. A

mérést csak a teljes rendszer felfűtése után kezdtük el. A párás környezetben a részecskefelhő tartózkodási idejét az impaktor bemeneti pontjához kapcsolt, változtatható hosszúságú csővel szabályoztuk.

A mérési összeállítást az alábbi ábrán látható:



1. ábra Mérési összeállítás

Eredmények

Az első mérések egyértelműen igazolták, hogy a különböző készítmények méreteloszlása, így az abból számolt MMAD is megváltozik a párásított, fűtött környezetben.

Köszönetnyilvánítás

A projekt a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal KTIA_AIK_12-1-2012-0019 számú pályázata keretében valósult meg.

Irodalom

- Mohammed Takia, *et al.*, 2010. Aerodynamic deposition of combination dry powder inhaler formulations in vitro: A comparison of three impactors. *International Journal of Pharmaceutics*, 388 40–51.
- Mohanad Naji Sahib *et al.*, 2010. Aerodynamic characterization of marketed inhaler dosage forms: High performance liquid chromatography assay method for the determination of budesonide. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* Vol. 4(12), pp. 878-884.
- Tsi-Zong Tzou¹, 1999. Aerodynamic particle size of metered-dose inhalers determined by the quartz crystal microbalance and the Andersen cascade impactor. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 186, Issue 1, p 71–79.
- D. Fraser Steele *et al.*, 2004. The Potential Use of Raman Mapping To Investigate In Vitro Deposition of Combination Pressurized Metered-Dose Inhalers. *AAPS Journal*; 6 (4) Article 32.