

Производство сухих порошковых ингаляторов с инженерной точки зрения

Пьетро Пирера (Pietro Pirera), продакт-менеджер, IMA Active

Стефано Кривелларо (Stefano Crivellaro), технолог R&D лаборатории процессов IMA Active

В данной статье Пьетро Пирера, продакт-менеджер, и Стефано Кривелларо, технолог R&D лаборатории по разработке технологических процессов (подразделение IMA Active компании IMA), анализируют причины возрастающего внимания к использованию сухих порошковых ингаляторов (DPI) для ингаляционной доставки лекарственных средств. Этому способствовало применение производственных технологий наполнения, а также дозаторов, обеспечивающих высокоточное наполнение в промышленных масштабах.

Введение

Первый коммерческий сухой порошковый ингалятор (dry powder inhaler – DPI) был выпущен в 1948 г. Первая технология, когда при глубоком вдохе шарик ударяет по картриджу с порошком, который затем попадает в воздушный поток, сегодня кажется устаревшей по сравнению с современными стандартами. За прошедшее время прогресс на рынке устройств доставки лекарственных средств, а также изменения в нормативной базе существенно стимулировали развитие DPI-ингаляторов. Вследствие использования капсул стандартные технологии наполнения могут быть внедрены в производственный процесс, что удовлетворит потребность в наполнении этих устройств в промышленном производстве. Благодаря высокоточному наполнению стало возможным крупносерийное производство DPI для удовлетворения потребностей в этих устройствах, имеющих доступную стоимость, во всем мире. Следует также отметить, что Монреальский протокол 1987 г., обязыва-

ющий минимизировать использование хлорфторуглеродов (CFC), способствовал переориентации рынка с производства дозированных ингаляторов, содержащих CFC, на выпуск DPI. К этому также привели реформы в системе здравоохранения быстро развивающихся стран. Доступность недорогих, удобных для пациентов DPI-устройств способствовала росту их использования в странах Азии и Латинской Америки, где дозируемые ингаляторы по-прежнему являются более предпочтительными, поскольку считаются более экономически выгодными.

По оценкам ВОЗ, во всем мире около 300 млн человек страдают бронхиальной астмой, а 240 млн – хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), но только 50 % из них используют DPI. По результатам недавно проведенных исследований с участием пациентов, пользующихся DPI, установлено, что ожидания от этой технологии изменились – сегодня пациенты и пульмонологи все больше внимания уделяют удобству и простоте применения устройств, отдавая предпочтение компактной конструкции.

Действительно, DPI-устройства имеют большие перспективы благодаря способности доставлять лекарства надежно и эффективно, а новые конструкционные особенности позволяют сократить затраты в буду-

«DPI-устройства имеют большие перспективы благодаря способности доставлять лекарства надежно и эффективно. Новые конструкционные особенности позволяют сократить затраты в будущем, а также соответствовать требованиям, предъявляемым к комплаенсу и безопасности».



Рис. 1. Настольный капсулятор Minima производства компании IMA

щем, а также соответствовать требованиям по комплаенсу и безопасности. Некоторые очень важные характеристики DPI-устройств зависят от доставляемой дозы, фракции мелких частиц (FPF) и параметров эффективности при различных потоках воздуха. На эти характеристики влияет состав порошка, а для достижения оптимальной эффективности могут потребоваться определенные изменения в устройстве, составе порошка или их смесей.

Для устройств DPI для микродоз эта проблема очень важна. Основываясь на своем опыте, компания IMA Group предоставляет наиболее передовые решения для производства и сборки устройств DPI.

**Конкретный пример:
исследование оптимальных**

технологических параметров DPI для низких доз

Цель данного исследования – определить оптимальные параметры для получения дозы 5,5 мг порошковой смеси, состоящей из одного типа лактозы в качестве носителя и второго типа лактозы сверхтонкого помола в качестве имитатора АФИ (4 % концентрация). В первом приближении процесс был проведен с использованием настольной капсулозаполнительной машины Minima производства компании IMA (рис. 1) и затем промасштабирован на промышленной капсулозаполнительной машине модели Adapta компании IMA, со 100 % гравиметрическим контролем наполнения по массе (рис. 2 и 3). В ходе исследования сравнивали два типа лактозы различных производителей – Inhalac 251 (Meggler, Германия) и Respitose SV 003 (DFE, Германия). В табл. 1 приведены некоторые технологические характеристики двух типов порошковых смесей.

Поэтапно на машине Minima была достигнута целевая доза 5,5 мг, начиная с 25 мг, и затем 15 мг для обоих продуктов. В табл. 2 и 3 представлены результаты первого тестирования, включая настройки параметров машины, достигнутую массу



Рис. 2. Промышленная капсулозаполнительная машина Adapta производства компании IMA

«Во всем мире устройствам DPI принадлежит 50 % рынка решений для лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ».

нетто, допустимые значения, разницу между минимальной и максимальной полученной массой образца и относительное стандартное отклонение. Оба продукта показали

хорошие результаты в отношении технологичности и допустимых значений. Оператор не отметил существенной разницы при использовании обоих продуктов.

Таблица 1. Inhalac 251 (Meggler, Германия), Respitose SV 003 (DFE, Германия)

Порошковая смесь	Насыпная плотность, г/мл	Плотность после утряски, г/мл	Индекс Карра, %	Потери массы при высушивании, %
Inhalac 251 + 4 % лактоза сверхтонкого помола	0,593	0,780	23,9 (плохая текучесть)	0,04
Respitose SV 003 + 4 % лактоза сверхтонкого помола	0,658	0,812	18,9 (хорошая текучесть)	0,08

Таблица 2. Inhalac 251 + 4 % лактоза сверхтонкого помола, испытания на Minima

Средняя масса нетто, мг	Внутренний диаметр дозатора, мм	Мин. / макс. отклонение массы образца, мг*	Полученные допустимые отклонения, % *	Относительное стандартное отклонение, %*
25,9	3,0	1,48	+3,3 / -2,3	2,03
14,6	2,5	0,74	+1,6 / -3,4	1,48
5,4	2,0	0,70	+8,0 / -6,1	3,0

*Значения рассчитаны для гравиметрического наполнения по массе для 100 % капсул.



Рис. 3. Система 100 % гравиметрического контроля наполнения по массе капсулонаполнительной машины Adapta

Таблица 3. Respitose SV 003 + 4 % лактоза сверхтонкого помола, испытания на Minima

Средняя масса нетто, мг	Внутренний диаметр дозатора, мм	Мин. / макс. отклонение массы образца, мг*	Полученные допустимые отклонения, % *	Относительное стандартное отклонение, %*
25,5	3,0	1,75	+3,4 / -3,4	2,24
14,6	2,5	0,46	+1,5 / -1,6	0,90
5,5	2,0	0,67	+4,8 / -8,1	2,9

*Значения рассчитаны для гравиметрического наполнения по массе для 100 % капсул.

Таблица 4. Испытания различных смесей порошков на капсулонаполнительной машине Adapta

Тип лактозы	Средняя масса нетто, мг	Внутренний диаметр дозатора, мм	Относительное стандартное отклонение, %	Скорость машины, капс. / ч
Inhalac 251 + 4 % лактоза сверхтонкого помола	5,5	2,0	2,52	85 000
Respitose SV 003 + 4 % лактоза сверхтонкого помола	5,5	2,0	2,52	85 000

Вторым этапом исследования было масштабирование полученных результатов с настольной версии машины до производственного оборудования. Поскольку целью была доза 5,5 мг, то основная работа в обоих случаях была сконцентрирована на данном значении. При этом оба продукта показали хорошие результаты без возникновения каких-либо проблем (например, отсутствие отбраковки и производства пустых капсул). Это подтверждают результаты, приведенные в табл. 4, в которой для простоты анализа сведены настройки параметров машины в зависимости от использован-

ного продукта, включая показатели достигнутой массы нетто и относительного стандартного отклонения.

Установлено, что для дозы 5,5 мг разница между минимальным и максимальным значением массы при использовании настольной капсулонаполнительной машины всегда оставалась ниже 1 мг. Результаты, полученные на промышленной капсулонаполнительной машине, были еще лучше. Для обоих продуктов относительное стандартное отклонение было ниже 3 %. На рис. 4 и 5 приведена масса нетто всех 24 дозаторов капсульной машины модели Adapta.

О компании

IMA Active, будучи одним из трех фармацевтических подразделений компании IMA Group, является идеальным партнером для любого технологического процесса при производстве твердых лекарственных форм: грануляции, таблетирования, наполнения и бандажирования капсул, контроля массы, нанесения покрытия, транспортировки и мойки.

«Ключевым преимуществом использования технологии дозирования для производства DPI низких доз является то, что система может дозировать с высокой точностью чрезвычайно низкие дозы порошков в капсулы».

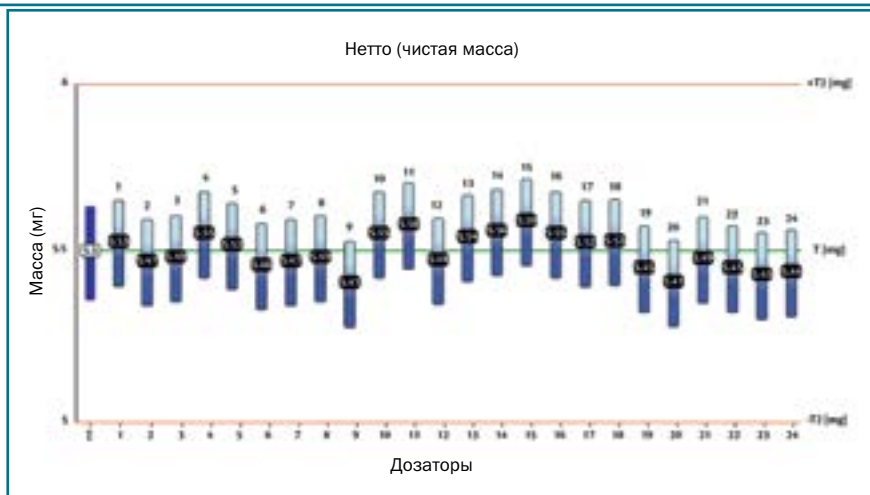


Рис. 4. Inhalac 251 + 4 % лактоза сверхтонкого помола под действием 24 дозирующих устройств капсулонаполнительной машины модели Adapta

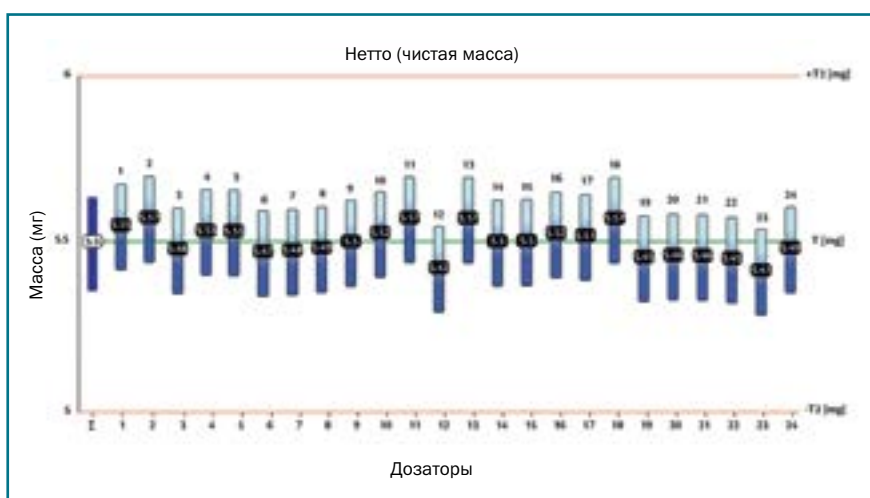


Рис. 5. Respitose SV 003 + 4 % лактоза сверхтонкого помола, поведение 24 дозирующих устройств капсулонаполнительной машины Adapta

Выводы

Ключевым преимуществом использования технологии дозирования для производства DPI низких доз является то, что система может дозировать с высокой точностью чрезвычайно низкие дозы порошков в капсулы. Данная технология дозирования порошков не требует прессования порошка для наполнения в капсулы, что исключает

вероятность его комкования внутри капсулы, благодаря чему порошок остается текучим. Поддержание свойств текучести дозируемого порошка внутри капсулы обеспечивает его высвобождение из капсулы в ингалятор при ее прокалывании, тем самым контролируя как высвобождаемую дозу, так и дозу микродисперсных частиц, выпускаемую из DPI. ■

Авторы

Пьетро Пирера – продакт-менеджер по капсулонаполнительным машинам подразделения IMA Active, получил диплом инженера-механика в Болонском университете (Италия) и уже более 20 лет работает в области технологий и производства твердых лекарственных средств. Г-н Пирера является экспертом в области разработки и производства DPI-устройств для микродоз.

Стефано Кривелларо – технолог лаборатории исследований и разработок процессов подразделения IMA Active. Получил диплом в области химических и фармацевтических технологий Болонского университета (Италия) и уже 5 лет работает в сфере автоматизированных машин. Г-н Кривелларо занимается тестированием продуктов для инкапсуляции порошков, DPI-устройств, минитаблеток, пеллет и жидкостей.



Контактная информация:

Подразделение IMA Active, IMA Group

Via I Maggio 14 – 16
40064, Ozzano dell'Emilia
Bologna, Italy
www.ima.it
www.inhalation.ima.it

Зоран Бубало

Тел.: +38 (063) 442-56-48
zoran@bubalo.rs



Используемая литература:

1. Edwards D. Applications of capsule dosing techniques for use in dry powder inhalers. *Ther Deliv.* Jul 2010, Vol. 1 (1), p. 195 – 201.
2. Rogueda P. Take a deep breath – Inhalable drug delivery. *World Pharmaceuticals*, Apr 2016.
3. Williams G. The future of DPIs: Aligning Design with Market Demands. *Drug Development & Delivery*, Nov/Dec 2012.