

Т. Н. Гаркавая², Н. П. Петругова¹, С. Я. Скачилова¹, В. М. Павлов²,
А. С. Соколов³, Ю. А. Ершов⁴, Е. В. Шилова¹

БЕТА-2 АГОНИСТЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ В ВИДЕ СУХИХ ПОРОШКОВ

¹ Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ (ОАО "ВНЦ БАВ"),
Старая Купавна, Московская обл., e-mail: vnc@pc-club.ru;

² ЗАО "ПУЛЬМОМЭД" (Россия), Москва;

³ НИИ Пульмонологии МЗ РФ, Москва;

⁴ Московская Медицинская Академия им. И. М. Сеченова

Представлены данные о популярной в последние годы лекарственной форме β_2 -агонистов, в частности, сальбутамола в виде дозированных порошков для ингаляции. Приведены примеры приготовления лекарственных порошков для ингаляции, отмечены специфические особенности физико-химических и структурно-механических свойств сухих порошков для ингаляции. Отмечено влияние вспомогательных веществ; приведены примеры применения нового вспомогательного вещества бензоата натрия вместо лактозы.

Возможность применения β_2 -агонистов как для снятия бронхоспазма, так и для профилактики и лечения бронхолегочных заболеваний, их высокая эффективность и популярность обусловили интенсивное развитие исследований по созданию разнообразных лекарственных форм.

Наиболее популярным, доступным и давно применяемым в зарубежной медицинской практике является β_2 -агонист сальбутамол [1 – 3]. Отечественные ученые также высоко оценивают этот препарат и применяют его в виде основания сальбутамола или его солей (сульфат, гемисукцинат) [4 – 6].

Ведущие фирмы выпускают целый ряд лекарственных форм, содержащих сальбутамол: аэрозоли, растворы для ингаляции, таблетки, порошки для ингаляции, инфузии и др. Так, фирма "Глаксо" производит 16 препаратов сальбутамола, предназначенных для орального, парентерального применения, ингаляций. Одна из форм является комбинированной с бекламетазона дипропионатом. Известны 8 препаратов сальбутамола финской фирмы "Лейрас". Польская фирма "Польфа" выпускает 6 препаратов: аэрозоли, порошки для ингаляции, таблетки простые 2 и 4 мг, таблетки пролонгированного действия, растворы для ингаляции и др.

Индийская фирма "Сипла" выпускает 10 препаратов на основе сальбутамола, 3 из них с теofilлином, одна с бекламетазона дипропионатом.

По объему продаж на мировом рынке среди бронходилататоров сальбутамол в конце прошлого столетия занимал первое место, объем продаж составил более 800 млн. долларов.

Известно, что максимальная быстрота действия (снятие бронхоспазма) сальбутамола, как и других β_2 -агонистов, достигается при ингаляционном пути их введения.

Существует несколько ингаляционных составов β_2 агонистов. В промышленном масштабе выпускаются три ингаляционные формы препаратов на основе β_2 агонистов: дозированные аэрозоли, растворы для ингаляции через небулайзеры и дозированные порошки для ингаляции [7]. Каждая из этих форм находит свое

место в терапии бронхиальной астмы. Для дозирования и генерации аэрозоля из порошка применяются специальные порошковые ингаляторы, основанные на энергии вдоха пациента и поэтому не требующие координации "вдох – выделение дозы" [8, 9].

В данном обзоре рассматривается в основном наиболее распространенная лекарственная форма в виде дозированных порошков для ингаляции [10, 11].

Впервые возможность использования сальбутамола в виде сухого порошка для ингаляции упоминается в 1980 г [12]. Благодаря высокой эффективности препарата и, следовательно, низкой терапевтической дозе использование сальбутамола в виде сухого порошка в чистом виде затруднено, требует специальных сложных устройств, поэтому, как правило, эта лекарственная форма помимо сальбутамола содержит биологически приемлемый и неактивный наполнитель, разбавитель или носитель. В последние годы было предложено несколько десятков устройств для дозирования и доставки порошков, проведены исследования по оптимизированию состава и физического состояния порошковых смесей, разработаны методы контроля эффективности порошковых ингаляторов [13, 14].

Размер, плотность, форма, электрический заряд частиц порошка определяют возможность доставки препарата к нижним отделам легких.

Экспериментальными исследованиями установлено, что частицы "респираторной" фракции должны иметь размер не более 5 мкм [15].

Лекарственное вещество с биологически приемлемым носителем может представлять собой простую механическую смесь или смесь, в которой частицы порошка организованы в агломераты силами Ван-дер-Ваальса. Агломераты разрушаются специальным устройством ингалятора и частицы носителя (как правило, имеющие большие размеры) оседают в ротоглотке, частицы лекарственного вещества достигают нижних отделов легкого [16].

Порошки для ингаляций получают смешением заранее подготовленных ингредиентов, путем их одновременного смешивания и измельчения, или с приме-

нением распылительной сушки раствора компонентов смеси.

В первых работах описано получение простых смесей активного вещества с наполнителем [17, 18]. Вещества измельчают (микронизируют) до необходимых размеров частиц (не более 10 мкм) и тщательно перемешивают с наполнителем, также предварительно измельченным. В качестве наполнителя используют лактозу, маннит, арабинозу, декстрозу.

Более сложные технологические приемы позволяют получить порошок с заданными свойствами.

В патенте [19] описан порошок для ингаляции, состоящий из микронизированного лекарственного вещества (средний размер менее 10 мкм) и смеси вспомогательных веществ (средний размер от 20 до 150 мкм). Соотношение активного вещества к смеси наполнителей от 0,01:5 до 0,1:5. Такой порошок обладает высокой текучестью, необходимой для точного дозирования.

При измельчении или смешении веществ на струйной мельнице можно получить порошок, в котором отдельные частицы имеют овальную или сферическую форму [17]. Этим способом получены следующие составы порошков: сальбутамола сульфата 1,6 %, лактозы до 100 %; или сальбутамола сульфата 0,522 %, кромогликата натрия до 100 %.

Кроме того, в работе [17] описано получение лекарственного порошка путем распыления 10 % водного раствора компонентов через специальное сопло в сушильную камеру, из которой сухой порошок улавливается в циклонах по фракциям в зависимости от размера частиц.

С целью уменьшения агломерации и увеличения текучести порошков в их состав вводят различные вспомогательные вещества. В патентах [20, 21] приведен метод получения наполнителей, пригодных для приготовления фармацевтических композиций, которые состоят из микрогранул конгломерата одного или нескольких водорастворимых разбавителей и “смазывающего” вещества. Например, рекомендуется использовать конгломераты следующего состава: лактозы 1000 г, стеарата магния 10 г; лактозы 1000 г, бензоата натрия 20 г; лактозы 955 г, сахарозы 45 г, стеарата магния 10 г; ксилитола 1000 г, бензоата натрия 10 г.

Микрогранулы конгломерата готовят из части твердого разбавителя, взятого в виде 30–40 % водного раствора, в который добавляют “смазку”, тщательно перемешивают до растворения или получения суспензии. Приготовленные таким образом растворы или суспензии смешивают с остальной частью разбавителя, направляются на гранулирование и последующее просеивание с отбором частиц менее 30 мкм.

Полученные наполнители используют для приготовления следующих фармацевтических композиций (содержание веществ в мг на 1 дозу):

- I. Сальбутамол микронизированный 0,4
Беклометазона дипропионат
микронизированный 27,1
Конгломерат лактозы и стеарата магния 0,2

II. Сальбутамол микронизированный 0,4

Конгломерат лактозы и стеарата магния 26,9

Активное вещество и наполнитель тщательно перемешивают и гомогенизируют в специальном смесителе. Полученный лекарственный порошок используют для заполнения ингаляторов, каждый из которых содержит 100 доз препарата.

В патенте [22] описывается способ изготовления лекарственного порошка для ингаляции с использованием в качестве наполнителей эфиров целлюлозы методом распылительной сушки и имеющего размеры частиц от 0,5 до 10 мкм.

Новая разработка по сухим порошкам для ингаляции посвящена специальному изготовлению лекарственного порошка в виде агломератов [23]. Известно, что идеальный размер частиц для ингаляции — менее 5 мкм (2–3 мкм) [15]. Однако микронизированный порошок с частицами этого размера не “вытекает” свободно из-за адгезионных и электростатических эффектов. Поток лекарственного порошка является критической функцией для специально разработанного ингалятора — твистхалера [24]. Необходимая однородность дозы достигается тем, что микронизированный порошок с применением различных добавок и особой технологии изготовления может агломерироваться, увеличивая легкость потока, и минимизировать адгезию. Агломераты в процессе ингаляции способны деагломерироваться в респираторные частицы [25, 26]. Агломераты являются увеличенными сферическими кластерами (около 500 мкм в диаметре), состоящими из свободно “собираемых” микрочастиц, специально стабилизированных, чтобы выдержать транспортировку. В отличие от существующих лекарственных форм в виде порошков для ингаляции, в которых традиционно активные субстанции составляют 2–5 %, в новой разработке содержание активной субстанции увеличено до 15 %, что позволяет таким образом снизить ошибки дозирования и увеличить выход респираторной фракции [27]. Эта новая разработка со сложной технологией изготовления лекарственного порошка и специального ингалятора пока не нашла широкого применения, и большинство препаратов для ингаляции в виде сухих порошков являются физическими смесями активной субстанции и наполнителя.

Следует отметить, что лекарственная форма сальбутамола, полученная простым смешением компонентов, имеет продолжительность действия 4–5 ч. Последние разработки этой лекарственной формы направлены на создание композиций пролонгированного действия, что очень существенно для больных бронхиальной астмой.

Пролонгированность действия лекарственного вещества достигают различными способами, например, созданием композиций на основе липосом [28–30]. Лекарственная форма в этом случае представляет собой сухой порошок, содержащий микронизированные частицы активного вещества размером не более 10 мкм. Частицы состоят из двухслойного липида или липидной мембраны и фармакологически пригодного

инертного наполнителя. Лекарственное вещество, например сальбутамол, может быть диспергировано в липосомах или распределено между липосомами и наполнителями [31]. В качестве липидной мембраны используют природный или гидратированный лецитин, гликолипид, длинноцепочные диалкильные соединения аммония, диэфиры фосфатидилхолина с миристиновой, пальмитиновой или стеариновой кислотами [32]; инертным носителем служат микронизированные глюкоза, лактоза, декстран или крахмал, а также сахароза [28, 29]. В отдельных патентах для стабилизации используют производные стерола, например холестерол, в количестве от 0,1 до 50 % от общей массы липидов. В состав липосом входят также вещества, являющиеся донорами положительного или отрицательного зарядов, среди которых фосфорная, диацетилфосфорная кислоты, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин, стеариламин, хлорид цетилпиридина и их смеси в количестве от 0,01 до 30 % от массы липидов [28, 29].

Соотношение липидной мембраны и носителя лежит в области от 1:1 до 1:25. Весовое соотношение биологически активного соединения и липида составляет от 1:0,5 до 1:25 [31]; оптимальным является соотношение от 0,1 до 10. Микронизированный порошок липосом с активным веществом получают с помощью лиофильной или распылительной сушки дисперсии липосом в подходящем растворителе (вода или водорастворимые органические растворители), затем полученный порошок тщательно смешивают с мелкоизмельченным (микронизированным) наполнителем и используют для ингаляции.

Эффективность действия такой лекарственной формы составляет 24 ч; а в отдельных случаях — 48 ч.

Другой вариант пролонгированной лекарственной формы сальбутамола заключается в получении композиций, представляющих собой микрокапсулы, которые состоят из биосовместимых полимерных материалов с включением в них сальбутамола и поверхностно-активных веществ (ПАВ) [30]. ПАВ может быть смешано с микрокапсулами или включено внутрь, или может покрывать стенки микрокапсул. В качестве ПАВ используют эфиры сорбитана и жирных кислот, например, триолеат сорбитана в количестве от 1 до 10 % от всей массы микрокапсул. Полимерами служат полигликолевая кислота, поли-D, L-молочная кислота и ее сополимеры, сополиоксалаты, поликапролактон, поли- (молочная кислота-капролактон) и подобные материалы. Лекарственную форму получают путем растворения полимерного материала в подходящем растворителе, например в хлористом метиле, при добавлении спен 80 и сальбутамола сульфата, гомогенизации этой суспензии и сушки гомогенизата в распылительной сушилке. Показано, что выделение сальбутамола из такой лекарственной формы *in vitro* происходит в течение 48 ч.

Следует отметить, что данная пролонгированная лекарственная форма сальбутамола в виде сухих по-

рошков для ингаляции является, по-видимому, пока только перспективной научной разработкой.

В последние годы в медицинской практике начали применять β_2 -агонисты пролонгированного действия (сальметерол, формотерол и др.) индивидуально или в комбинированных композициях с глюкокортикостероидами (будесонид, флексотид и др.) в виде аэрозолей и сухих порошков для ингаляции [33, 34]. В качестве носителя активных компонентов в сухих порошках, как отмечалось, наиболее часто используют лактозу [11, 16, 18].

Известно, что сахара и, в частности лактоза, могут приводить к развитию кандидозов слизистых оболочек как дыхательного, так и пищеварительного тракта. Так, L. Knight и др. [35, 36] с помощью специальных исследований установили, что степень роста *Candida albicans* в слюне зависит от концентрации в ней глюкозы. Добавление глюкозы стимулировало рост этого гриба даже при нормальной бактериальной флоре полости рта.

Исследованиями отечественных ученых получены данные о возможности использования в качестве носителя вместо лактозы других биологически приемлемых веществ, не имеющих недостатков лактозы. Для предотвращения развития кандидозов был предложен состав порошковой смеси, состоящий из лекарственного препарата и наполнителя, в качестве которого используется бензоат натрия [37]. Предложенный бензоат натрия применяется в качестве наполнителя в следующих лекарственных препаратах в виде сухих порошков для ингаляции, выпускаемых в настоящее время отечественной фирмой “Пульмомед”:

- Сальбен (сальбутамол основание);
- Сальгим (сальбутамола гемисукцинат);
- Биастен (сальбутамола гемисукцинат, будесонид).

ЛИТЕРАТУРА

1. D. Bellamy, *Why is salbutamol such a popular drug?* 12, 33 – 35 (1991).
2. M. Johnson, *Lung. Suppl.*, 2, 115 – 119 (1990).
3. A. E. Tattersfield, *Br. Med. Bull.*, 48, 190 – 204 (1992).
4. А. И. Синопальников, И. Л. Клячкина, *Рос. мед. ж.*, 10(5), 34 – 41 (1997).
5. И. Д. Апульцина, А. С. Соколов, Т. Л. Пашкова и др., *Пульмонология*, 9(2), 59 – 65 (1999).
6. С. Л. Бабак, А. Г. Чучалин, *Рос. мед. ж.*, 6(17), 27 – 36 (1998).
7. *European Pharmacopoeia. Preparations for Inhalation. European Pharmacopoeia Supplement.*, 2001:2.9.18.
8. С. Н. Авдеев, *Рос. мед. ж.*, 10(5), 13 – 19 (2002).
9. H. Chrystyn, *Respir Med.*, 91, 17 – 19 (1997).
10. Патент Великобритании 2107715, *Chem. Abst.*, 95, 1234 (1983).
11. U. V. Patel, *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 108 – 111 (1985).
12. Заявка ФРГ 2943658, *Chem. Abst.*, 90, 9861 (1980).
13. М. Видгрэн, А. Кяркяйнен, П. Каррайлайн и др., *Пульмонология*, 1(4), 37 – 43 (1991).
14. J. Karpel, *Adv. Therapy*, 17, 283 – 287 (2000).
15. “Workshop on Medical Aerosol”, *Medical Way*, 1(9), 158 – 159 (1984).
16. Патент США 6,053,960(2003).
17. Патент Великобритании 2008725, *Chem. Abst.*, 92, 13241(1981).

18. Патент Великобритании 2105189, *Chem. Abst.*, **95**, 24341(1983).
19. Патент США 5478578, *Chem. Abst.*, **122**, 2138(1995).
20. Европейский патент 0239798, *Chem. Abst.*, **115**, 19364(1987).
21. Патент Великобритании 4103174, *Chem. Abst.*, **134**, 17241(2001).
22. Патент США 5,972,388, *Chem. Abst.*, **130**, 24390(1999).
23. D. Kenyon, T. Yang, and A. Kaufman, in: *Respiratory Drug Delivery VII*, R. N. Dalby, P. R. Byron, and S. J. Farr (eds.), V. 1, Serentec Press, FL, USA (2000), pp. 495 – 498.
24. D. Kenyon, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **163**, A440(2001).
25. T. Yang and D. Kenyon in: *Respiratory Drug Delivery VII*, R. N. Dalby, P. R. Byron, and S. J. Farr (eds.), v. 2, Serentec Press, FL, USA (2000), pp. 503 – 506.
26. T. T. Yang, S. Li, B. Wyka, and D. Kenyon, *J. Aerosol Med.*, **14**, 487 – 494(2001).
27. B. Fan, T. Yang, and D. Kenyon, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161**, A456(2000).
28. Европейский патент 0260241, *Chem. Abst.*, **117**, **14213**(1988).
29. Международный патент 87/05803, *Chem. Abst.*, **115**, **9613**(1987).
30. Международный патент 87/07502, *Chem. Abst.*, **115**, **74251**(1987).
31. Международный патент 88/011657, *Chem. Abst.*, **117**, 3295 1988).
32. Европейский патент 0145240, *Chem. Abst.*, **97**, 47423(1984).
33. А. В. Емельянов, Т. Е. Елизарова, *Пульмонология*, **13**(1), 31 – 39(2003).
34. С. Н. Авдеев, *Рос. мед. ж.*, **9**(21), 75 – 81(2001).
35. L. Knight and J. Fletcher, *Infections diseases*, **123**, 371 – 377(1971).
36. C. Frank and M. D. Voest, *Annals of Allergy*, **43**(4), 205 – 210(1979).
37. Патент РФ № 2054932 (1992), *Бюл. Изобрет.*, № 6 (1996).

Поступила 25.05.04

BETA-2 AGONISTS FOR INHALATION IN THE FORM OF DRY POWDERS

T. N. Garkavaya¹, N. P. Petrugova², S. Ya. Skachilova², V. M. Pavlov¹,
A. S. Sokolov³, Yu. A. Ershov⁴, and E. V. Shilova²

¹ Pulmomed Company, Moscow, Russia;

² All-Russia Scientific Center for Safety Testing of Biologically Active Substances,
Ministry of Public Health of the Russian Federation, Staraya Kupavna, Moscow oblast, Russia;

³ Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

⁴ Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

Data about presently popular ready-to-use β_2 -agonist preparations (in particular, salbutamol) available in the form of dry powders for inhalation are presented. Examples of the preparation of drug powders for inhalation are given. The specific features of physicochemical, structural, and mechanical properties of dry powders for inhalation are considered. The role of auxiliary substances is discussed, and the examples of use of a new auxiliary substance (sodium benzoate) instead of lactose are described.