

УДК 615.47

DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-356-361

**РАСПАДАЕМОСТЬ АГЛОМЕРАТОВ  
В ПРОЦЕССЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ ИНГАЛЯТОРА****DISAGGREGATION OF THE AGGLOMERATES DURING RELEASING  
FROM THE INHALER****Н.А. Иванов, В.В. Сорокин, А.В. Маркова  
N.A. Ivanov, V.V. Sorokin, A.V. Markova**Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет,  
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,  
14 Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, RussiaE-mail: [nikita.ivanov@pharminnotech.com](mailto:nikita.ivanov@pharminnotech.com)**Аннотация**

В статье представлены результаты экспериментальных исследований фракционного состава микронизированной активной фармацевтической субстанции *Сальметерола ксинафоат* при выходе из однодозового порошкового ингалятора. Установлено, что в капсуле ингаляционного устройства исследуемая фармацевтическая субстанция образует агломераты. В ходе исследований обнаружено, что дифференциальное распределение частиц порошка по размерам существенно изменяется в зависимости от расхода воздуха. С увеличением расхода инспирационного потока происходит монотонное уменьшение размеров агломератов, что свидетельствует об их постепенном разрушении. Начиная с некоторого значения расхода воздуха наблюдается практически полное дезагрегирование агломератов. Распадаемость агломератов характеризует когезионную активность микронизированного порошка и служит показателем качества распыления. Разрушение происходит в результате междофазного взаимодействия частиц, величина которого зависит от относительной скорости их движения и максимальна в начале движения. Полученные экспериментальные результаты можно использовать при конструировании нового ингаляционного устройства или создании новой порошковой композиции.

**Abstract**

The air velocity is directly related to the flow rate of the inspiratory flow, which on the one hand characterizes the inhalation device, on the other hand – the capabilities of the patient. Considering that the inhaler channel has a complex geometric shape, it is the flow that is the most important parameter of the inhalation process, which is used in practice.

An experimental study of the dependence of degradability of the micronized active pharmaceutical ingredient – *Salmeterol xinafoate*, agglomerates from the air flow rate was carried out. It is established that all the investigated pharmaceutical ingredients forms agglomerates. Monotonic decrease of the agglomerates size occurs with an increase of air flow rate, which indicates their gradual destruction. Almost complete disaggregation of the agglomerates takes place beginning from a certain air flow rate. It is shown that the interfacial interaction force caused the decay of agglomerates depends on the relative speed of their movement and is maximum at the beginning of the particle motion. The obtained experimental results can be used when designing a new inhalation device or creating a new powder composition.

**Ключевые слова:** порошковый ингалятор, активные фармацевтические субстанции, дезагрегирование агломератов, сила междофазного взаимодействия, *Сальметерола ксинафоат*.

**Keywords:** dry powder inhaler (DPI), active pharmaceutical substances, disaggregation of the agglomerates, interfacial interaction force, *Salmeterol xinafoate*.

## Введение

Дозированные порошковые ингаляторы занимают важное место среди мобильных ингаляционных устройств, доступных пациенту в любое время в любом месте, и являются перспективным средством доставки лекарственной субстанции непосредственно в очаг поражения [Terzano, Colombo, 1999; Telko, Hickey, 2005; Newman, 2009]. Однако в настоящее время на отечественном рынке преобладают дозированные порошковые ингаляторы зарубежного производства [Chrystyn, 2007; Nazrul Islam, Ellen Gladk, 2008; Kanabuchi, 2011; Иванов, Маркова, 2016]. В связи с реализацией государственной программы «Фарма-2020», которая нацелена на импортозамещение, а также на разработку инновационных лекарственных средств, создание отечественных устройств подобного типа становится чрезвычайно актуальным [Ivanov и др., 2016].

Конструирование отечественных ингаляторов сухого порошка немыслимо без выявления основных закономерностей внутреннего движения двухфазной среды, состоящей из транспортируемой воздушным потоком порошковой композиции. Известно, что микронные частицы обладают высокой когезионной активностью, вследствие чего могут формироваться прочные агломераты [Anthony et al., 2007]. Агломерированная лекарственная субстанция по причинам, указанным выше, непригодна для терапевтических целей: крупные частицы не достигают легких, оседая в верхних дыхательных путях [Скачилова и др., 2013; Иванов, Маркова, 2013]. Однако под воздействием воздушного потока (вдоха пациента) распад образовавшихся агломератов теоретически возможен. В связи с этим представляет интерес экспериментальное исследование гранулометрического состава порошков лекарственных субстанций при выходе из ингалятора.

Процесс дезагрегации агломератов происходит в результате воздействия на них воздушного потока. Отрыв мелких частиц от крупного комка осуществляется в результате сдвиговых (касательных) напряжений, действующих по поверхности комка. Если напряжение сдвига превысит силу взаимодействия между частицами, произойдет разрыв связей между ними. Так как расчет касательных напряжений является довольно сложной задачей, то в качестве оценки динамического взаимодействия частицы с воздушным потоком можно использовать силу межфазного взаимодействия [Баранов и др., 2000; Островский, 2000].

Величина силы межфазного взаимодействия определяется не абсолютной скоростью частицы, а скоростью движения частицы относительно воздушного потока. Заметим, что сила межфазного взаимодействия пропорциональна локальной относительной скорости ( $F \sim w^n$ , где  $n$  меняется от единицы до двух в зависимости от режима движения частицы) [Губанов и др., 1985; Ashmawu, 2012; Симаков, 2013].

В начальный момент времени, когда порошок находится в капсуле и неподвижен, а затем резко приходит в движение под действием приложенной разности давлений внутри и снаружи вскрытой каким-либо способом капсулы (вдох), сила межфазного взаимодействия максимальна. Скорость воздушного потока в зоне высвобождения из капсулы довольно значительна и составляет десятки метров в секунду [Martin et al., 2012]. Это приводит к инжектированию в воздушный поток агломератов и движению их вместе с воздухом, в результате чего частицы начинают ускоряться от нулевой скорости до скорости воздушного потока. Относительная скорость частицы будет уменьшаться от максимального значения, равного скорости потока в начальный момент времени (частица неподвижна), до нуля (частица движется вместе с потоком).

Расчеты показывают, что агломерат достигает скорости воздушного потока за 20–30 мс [Иванов и др., 2016]. Заметим, что время пребывания твердой частицы в ингаляторе невелико и составляет менее секунды. Таким образом, максимальное воздействие воздушного потока на частицу происходит именно внутри устройства. Учитывая, что начало движения соответствует местонахождению частицы в зоне непосредственной близости к капсуле (зоне высвобождения), можно полагать, что основной распад агломератов происходит именно там. Однако это приводит к нежелательному осаждению части высвобожда-

емой респираторной фракции в результате столкновения с внутренними стенками ингалятора, так как локальная скорость у стенки мала.

Сила межфазного взаимодействия определяет степень дезагрегации порошкового агломерата, разрывая когезионные связи микронизированных частиц. Понятно, что для полной дезагрегации необходимо воздействовать на агломерат с силой определённой величины (что возможно при определённой скорости газового потока, назовем её предельной). В свою очередь, величина предельной скорости потока должна характеризовать когезионную активность различных лекарственных субстанций, что позволит проводить качественное сравнение их друг с другом.

Необходимо иметь в виду, что скорость воздуха напрямую связана с расходом инспираторного потока, который, с одной стороны, характеризует ингаляционное устройство, с другой – возможности пациента. Учитывая, что канал ингалятора имеет сложную геометрическую форму, можно сделать вывод, что именно расход является важнейшим параметром процесса ингаляции, который используется на практике.

**Цель исследования** – изучение когезионной активности микронизированной лекарственной субстанции и аэродинамического поведения её в инспираторном потоке.

#### **Задачи исследования:**

1) экспериментальное изучение фракционного состава микронизированной активной фармацевтической субстанции в зависимости от расхода воздушного потока на выходе из однократного порошкового ингалятора;

2) оценка возможности получить необходимое качество распыления *Сальметерола ксинафоата* без добавок инертного носителя.

#### **Объекты и методы исследования**

Объектом экспериментального исследования служила лекарственная субстанция – порошок *Сальметерола ксинафоат*. (Производитель субстанции «AARTI INDUSTRIES LIMITED», Индия. Размер частиц порошка по спецификации производителя составляет  $d_{95} < 5$  мкм,  $d_{100} < 10$  мкм).

Измерение гранулометрического состава *Сальметерола ксинафоата* проводилось на лазерном дифракционном анализаторе частиц HELOS BR («Sympatec», Германия) с установленным на нем модулем INHALER. Для распыления препарата использовался однократный капсульный ингалятор (Plastiape 239700002AA, Италия).

Одинаковые навески порошка (массой 25 мг) загружали в капсулы. Далее капсулу с препаратом без предварительного выдерживания помещали в ингалятор, после чего прокачивали с двух сторон. В процессе измерений модуль INHALER создавал заданный перепад давления в ингаляторе и соответствующий ему расход воздушного потока. Исследования гранулометрического состава производились при различных расходах воздуха, лежащих в диапазоне от  $0.5 \times 10^{-3}$  м<sup>3</sup>/с до  $1.5 \times 10^{-3}$  м<sup>3</sup>/с. Указанный диапазон соответствует тем расходам инспираторного потока, которые могут создавать различные группы людей: от младенцев и ослабленных до молодых и здоровых. Для каждого значения расхода было проведено по три параллельных опыта.

#### **Результаты и их обсуждение**

Результаты экспериментального исследования воздействия воздушного потока на агломерированную лекарственную субстанцию представлены на рисунке.

Из рисунка видно, что дифференциальное распределение частиц порошка по размерам существенно меняется в зависимости от расхода воздуха.

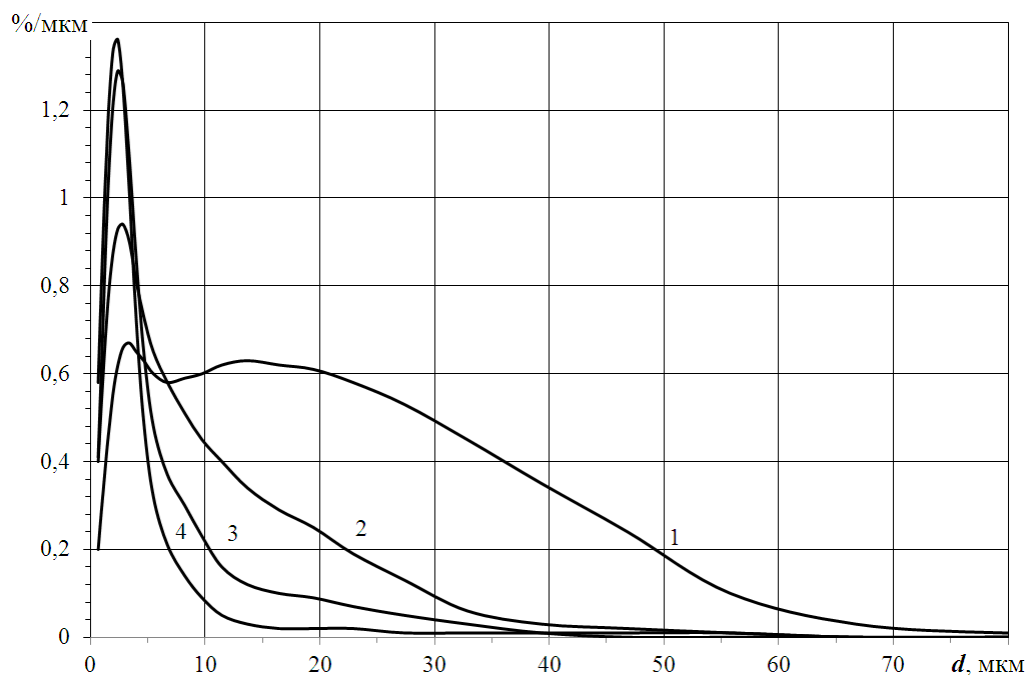


Рис. Дифференциальное распределение частиц порошка *Сальметерола ксинафоата* по размерам при различном расходе воздуха: 1 –  $0.58 \times 10^{-3} \text{ м}^3/\text{с}$ ; 2 –  $0.78 \times 10^{-3} \text{ м}^3/\text{с}$ ; 3 –  $1.13 \times 10^{-3} \text{ м}^3/\text{с}$ ; 4 –  $1.75 \times 10^{-3} \text{ м}^3/\text{с}$

Fig. The differential size distribution of Salmeterol of xinafoate when the air flow is: 1 –  $0.58 \times 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}$ ; 2 –  $0.78 \times 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}$ ; 3 –  $1.13 \times 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}$ ; 4 –  $1.75 \times 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}$

При малых расходах воздуха кривая распределения имеет два несильно выраженных пика: около 5 мкм (респирабельная фракция) и 16 мкм (кривая 1). Обнаружено присутствие крупных частиц до 70 мкм и более. Увеличение крупности частиц по сравнению с данными производителя свидетельствует о том, что исследуемая лекарственная субстанция склонна к образованию агломератов. Известно, что размер агломератов определяется не только химическим составом субстанции, но и условиями её приготовления и хранения. Несмотря на то, что выдержки (хранения) заполненной капсулы не производилось, агломерация, тем не менее, имела место.

С увеличением расхода инспираторного потока наблюдается уменьшение доли крупных частиц и увеличение доли мелкодисперсной респирабельной фракции (кривые 2–4). Понятно, что это возможно только за счет распада образовавшихся агломератов.

Наблюдаемое монотонное уменьшение размеров частиц с увеличением скорости (расхода) воздуха свидетельствует о том, что разрушение агломератов происходит не мгновенно или скачкообразно, а постепенно. Скорее всего, в первую очередь отрываются частицы, расположенные на поверхности агломерата и слабо связанные между собой, а затем – частицы, которые находились ранее в глубине агломерата либо сильно связанные друг с другом, к примеру, силами механического зацепления. Отрыв частиц от поверхности агломерата приводит к уменьшению его размера, а следовательно, к уменьшению силы воздействия на него воздушного потока. Поэтому при данном расходе воздуха распад агломератов происходит только до определенного размера.

Действительно, сравнивая кривые 1 и 2, можно заметить, что крупные агломераты исчезают при увеличении расхода воздуха, однако всё ещё наблюдается присутствие мелких агломератов. Постепенное увеличение расхода воздуха (кривые 3 и 4) приводит к продолжению дезагрегации уже мелких агломератов. Кривые 3 и 4 расположены ближе друг к другу, чем кривые 2 и 3. Можно предположить, что при дальнейшем увеличении расхода воздуха расположение кривых не будет меняться, что соответствует практически полному распаду агломератов. Для данной лекарственной субстанции и конкретного ингаляционного устройства значение предельного расхода воздуха, выше которого грануло-

метрический состав порошка не меняется, можно использовать в качестве оценки величины когезионного взаимодействия сильно- и слабосвязанных микрочастиц.

Для субстанции *Сальметерола ксинафоат* в исследуемом устройстве полный распад агломератов наблюдается при расходе воздушного потока, соответствующего дыханию здорового человека. Для больных и ослабленных пациентов следует использовать устройство с меньшим проходным сечением, создающим большую скорость воздушного потока.

### Выводы

1. Микронизированная субстанция *Сальметерола ксинафоат* легко образует агломераты разного размера.

2. Распад агломератов активной фармацевтической субстанции *Сальметерола ксинафоат* происходит во внутренних каналах ингалятора.

3. Разрушение агломератов происходит постепенно. Вероятно, в первую очередь отрываются частицы, расположенные на поверхности агломерата и слабо связанные между собой, а затем – частицы, находящиеся в глубине агломерата либо сильно связанные друг с другом.

4. При данном расходе воздуха распад агломератов происходит только до определенного размера.

5. Существует предельный расход (предельная скорость) воздуха, при котором происходит практически полное разрушение агломератов.

6. Полученные результаты можно использовать при конструировании нового ингаляционного устройства или создании новой порошковой композиции. Предельная скорость воздуха достигается проектированием ингаляционного устройства с соответствующим проходным сечением потока. Если по конструктивным причинам это невозможно, необходимо уменьшить сильное взаимодействие микронизированных частиц и предотвратить образование крупных агломератов введением инертного носителя.

### Список литературы References

1. Губанов А.М., Жихарев А.С., Кутепов А.М. 1985. Уравнение движения твердой частицы в турбулентном потоке вязкой жидкости. ТОХТ, 19 (5): 637–643.

Gubanov A.M., Zhiharev A.S., Kutepov A.M. 1985. Uravnenie dvizhenija tverdoj chasticy v turbulentnom potoke vjazkoj zhidkosti [The equation of motion of a solid particle in a turbulent flow of a viscous fluid]. TOHT, 19 (5): 637–643. (in Russian)

2. Баранов Д.А., Вязьмин А.В., Гухман А.А. 2000. Процессы и аппараты химической технологии. Явления переноса, макрокинетика, подобие, моделирование, проектирование. Т. 1: Основы теории процессов химической технологии / Под ред. А.М. Кутепова. М., Логос, 480 с.

Baranov D.A., Vjaz'min A.V., Guhman A.A. 2000. Processy i apparaty himicheskoj tehnologii. Javlenija perenosa, makrokinetika, podobie, modelirovanie, proektirovanie. T. 1: Osnovy teorii processov himicheskoj tehnologii [Processes and apparatus of chemical technology. Transport phenomena, macrokinetics, similarity, modeling, design. Volume 1: Fundamentals of the Theory of Processes of Chemical Technology] / Pod red. A.M. Kutepova. M., Logos, 480 s. (in Russian)

3. Островский Г.М. 2000. Прикладная механика неоднородных сред. СПб., Наука, 359  
Ostrovskij G.M. 2000. Prikladnaja mehanika neodnorodnyh sred [Applied mechanics of inhomogeneous environment]. SPb., Nauka, 359 s. (in Russian)

4. Иванов Н.А., Маркова А.В. 2013. Создание композиций для порошковых ингаляторов. В кн.: Сборник материалов I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 20 ноября 2013 г.). СПб., Изд-во СПХФА: 134–135.

Ivanov N.A., Markova A.V. 2013. Sozdanie kompozicij dlja poroshkovyh ingal'jatorov. In: Sbornik materialov I Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii» [Creation of compositions for powder inhalers] (Sankt-Peterburg, 20 nojabrja 2013 g.). SPb., Izd-vo SPHFA: 134–135. (in Russian)

5. Симаков Н.Н. 2013. Расчет обтекания и сопротивления шара в ламинарном и сильнотурбулентном потоках. Журнал технической физики, 83 (4): 16–20.

Simakov N.N. 2013. Raschet obtekanija i soprotivlenija shara v laminarnom i sil'noturbulentnom potokah [Calculation of the flow past and resistance of a sphere in laminar and strongly turbulent flows]. Zhurnal tehnicheckoj fiziki, 83 (4): 16–20. (in Russian)

6. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Шилова Е.В., Балаев Т.А., Караваева А.Н. 2013. Факторы, влияющие на респирательную фракцию ингаляционных препаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств, 1 (2): 30–38.

Skachilova S.Ja., Chuchalin A.G., Shilova E.V., Balayev T.A., Karavayeva A.N. 2013. Faktory, vlijajushhie na re-spirabel'nuju frakciju ingaljacionnyh preparatov [Factors affecting the respirable fraction of inhaled drugs]. Raz-rabotka i registracija lekarstvennyh sredstv, 1 (2): 30–38. (in Russian)

7. Иванов Н.А., Маркова А.А., Маркова А.В. 2014. Оценка силы межфазного взаимодействия в порошковых ингаляторах. В кн.: Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации». Санкт-Петербург, Изд-во СПХФА: 451–454.

Ivanov N.A., Markova A.A., Markova A.V. 2014. Ocenka sily mezhfaznogo vzaimodejstvija v poroshkovykh ingal'jatorah [Evaluation of the strength of interfacial interaction in powder inhalers]. In: Sbornik materialov II Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii». Sankt-Peterburg, Izd-vo SPHFA: 451–454. (in Russian)

8. Иванов Н.А., Маркова А.В. 2016. Принципы конструирования нового поколения дозированных порошковых ингаляторов. Научные ведомости БелГУ. Медицина. Фармация, 5 (226), вып. 33, 145–149.

Ivanov N.A., Markova A.V. 2016. Principy konstruirovanija novogo pokolenija dozirovannykh poroshkovykh ingal'jatorov [Principles for designing a new generation of metered-dose powder inhalers]. Nauchnye vedomosti BelGU. Medicina. Farmacija, 5 (226), vyp. 33, 145–149. (in Russian)

9. Маркова А.В., Иванов Н.А. 2016. Взаимодействие агломерата с потоком воздуха во внутреннем канале порошкового ингалятора. В кн.: Математические методы в технике и технологиях – ММТТ-29 : сб. трудов XXIX Междунар. науч. конф.: в 12 т. Т. 1. Секция 3 / Под общ. ред. А.А. Большакова. Саратов, Саратов. гос. техн. ун-т: 37–41.

Markova A.V., Ivanov N.A. 2016. Vzaimodejstvie aglomerata s potokom vozduha vo vnutrennem kanale poroshkovogo ingal'jatora. In: Matematicheskie metody v tehnike i tehnologijah [Interaction of agglomerate with air flow in the internal channel of the powder inhaler. Mathematical Methods in Engineering and Technology – ММТТ-29] : sb. trudov XXIX Mezhdunar. nauch. konf.: v 12 t. Т. 1. Sekcija 3 / Pod obshh. red. A.A. Bol'shakova. Saratov, Saratov. gos. tehn. un-t: 37–41. (in Russian)

10. Иванов Н.А., Маркова А.В. 2014. Evaluation of respirable fraction during development of formulation for dry powder inhalers. High-Tech in Chemical Engineering-2014: Abstracts of XV International Scientific Conference (Zvenigorod, 22–26 september 2014). M., Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies (MITHT Publisher): 145.

11. Terzano C., Colombo P. 1999. State of the art and new perspectives on dry powder inhaler. European Review for Medical and Pharmacological Sciences; 3: 247–254

12. Martin J. Telko, Anthony J. Hickey. 2005. Dry Powder Inhaler Formulation. Respiratory care, 50 (9): 1209–1227.

13. Chrystyn H. 2007. The Diskus TM: a review of its position among dry powder inhaler devices. Int. J. Clin. Pract., 61 (6): 1022–1036.

14. Anthony J. Hickey, Heidi M. Mansour, Martin J. Telko, Zhen Xu, Hugh D. C., Smyth, Tako Mulder, Richard Mclean, John Langridge, Dimitris Papadopoulos. 2007. Physical Characterization of Component Particles Included in Dry Powder Inhalers. I. Strategy Review and Static Characteristics. Journal of pharmaceutical sciences, 96 (5): 1282–1301.

15. Nazrul Islam, Ellen Gladk. 2008. Dry powder inhalers (DPIs) – A review of device reliability and innovation. International Journal of Pharmaceutics, 360: 1–11

16. Newman S. 2009. Respiratory Drug Delivery: Essential Theory & Practice. RDD Online. Richmond, Virginia, 388.

17. Kanabuchi K., Kondo T., Tanigaki T., Tajiri S., Hayama N., Takahari Y., Iwao K. 2011. Minimal inspiratory flow from dry powder inhalers according to a biphasic model of pressure vs. flow relationship. Exp. Clin. Med., 36 (1): 1–4.

18. Donovan, Martin J.; Kim, Sin Hyen; Raman, Venkatramanan; Smyth, Hugh D. 2012. Dry powder inhaler device influence on carrier particle Performance. Journal Of Pharmaceutical Sciences, 101 (3): 1097–1107.

19. Ashmawy E.A. 2012. A general formula for the drag on a sphere placed in a creeping unsteady micropolar fluid flow. Meccanica, 47: 1903–1912.