

University of Groningen

Optimisation of dry powder inhalation

Boer, Anne Haaije de

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2005

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Boer, A. H. D. (2005). *Optimisation of dry powder inhalation: The application of air classifier and laser diffraction technology for the generation and characterisation of aerosols from adhesive mixtures*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting voor leken

De longen zijn het gasuitwisselingsorgaan dat zuurstof uit de lucht haalt en het verbrandingsgas CO₂ uit het bloed verwijdert. Omdat de ingeademde lucht waaruit de zuurstof wordt opgenomen verontreinigingen bevat, zoals fijn organisch en mineraal stof, micro-organismen en pollen, zijn de luchtwegen geëvolueerd in een systeem van zich continu vertakkende luchtkanalen. Deze vertakkingen (in totaal 23 tot 26 keer) en de daaruit resulterende exponentiële toename in de doorsnee voor luchttransport, vormen een geavanceerd filtersysteem dat erop gericht is om deze in de lucht zwevende deeltjes uit de longen te houden en te verwijderen. In de bovenste luchtwegen, die alleen voor transport zijn bedoeld, is de luchtsnelheid hoog, waardoor meegevoerde deeltjes letterlijk uit de bocht kunnen vliegen en in een mucuslaag worden afgezet (impactie door traagheid, ook wel *inertiële impactie* genoemd). Deze mucuslaag wordt door trilhaartjes omhoog getransporteerd en via de slokdarm afgevoerd naar het maagdarmkanaal waarmee de longen zich ontdoen van het opgevangen stof. Het zijn vooral de grotere deeltjes die uit de bocht vliegen, waardoor alleen de kleinere deeltjes (kleiner dan 0.005 mm) tot in de diepste luchtwegen kunnen doordringen waar de eigenlijke gasuitwisseling plaatsvindt. Hier is de luchtsnelheid gering door de grote doorsnee voor transport. In dit gebied zakken deeltjes tussen (globaal) 0.001 en 0.005 mm langzaam uit (*sedimentatie*) zoals stof in de huiskamer zich afzet op het meubilair. Alleen de allerkleinste deeltjes blijven zweven; hun bewegingen in de praktisch stilstaande lucht worden voornamelijk bepaald door botsingen met gasmoleculen (*diffusie*). Verplaatsing via *sedimentatie en diffusie* gaat echter langzaam, waardoor het percentage deeltjes in dit bereik tussen 0.001 en 0.005 mm dat in contact wordt gebracht met de wanden van de luchtwegen betrekkelijk gering is en afhangt van de verblijftijd in de diepe long. Bij normale ademhaling is die tijd maar kort, waardoor de meeste deeltjes weer worden uitgeademd, wat onderdeel is van het afweermechanisme.

Ondanks dit effectieve beschermingsmechanisme zijn er goede redenen om toch geneesmiddelen aan of via de longen te willen toedienen (*pulmonale toediening*). Bij aandoeningen van de luchtwegen zelf (bijvoorbeeld astma, COPD, taaislijmziekte of infecties) kan het geneesmiddel specifiek en exclusief op de plaats van werking worden afgezet. Dit is meestal (globaal) tussen de 6^e en 15^e vertakking van de luchtwegen. Hierdoor is een veel geringere dosis noodzakelijk dan bij toediening van bijvoorbeeld een tablet waarbij het geneesmiddel over het gehele lichaam wordt verdeeld. De longblaasjes die zich aan het einde van het zich vertakkende stelsel van luchtwegen bevinden, vormen een goede en snelle toegangsweg tot de bloedbaan voor geneesmiddelen die wel elders in het lichaam werkzaam moeten zijn maar via het maagdarmkanaal niet goed kunnen worden opgenomen (*geabsorbeerd*) en daarom nu bijvoorbeeld via injectie worden toegediend. Bij pulmonale toediening wordt gebruik gemaakt van de ademplucht als transportmiddel voor het geneesmiddel dat, zoals hierboven is uitgelegd, in druppeltjes of deeltjes tussen 0.001 en 0.005 mm moet worden aangeboden om het gebied van werking of van absorptie te kunnen bereiken.

Geneesmiddelen voor pulmonale toediening worden gegeven in doseringen variërend van enkele microgrammen tot enkele honderden milligrammen. Hoge doseringen (in het milligrambereik) kunnen tot nog toe eigenlijk alleen maar effectief met behulp van vernevelaars worden geïnhaleerd. Een gemiddelde droog poederdosis van 400 microgram (µg) heeft de grootte van een enkel suikerkristal. Om hieruit deeltjes van 0.001 tot 0.005 mm te krijgen moet het kristal tot globaal 2 tot 8 miljoen kleinere deeltjes worden vermalen (*gemicroniseerd*). Door de kleine deeltjesgrootte ontstaat een sterk klonterig (*cohesief*) en plakkerig (*adhesief*) poeder (erger dan poedersuiker), dat zonder toevoegingen van hulpstoffen niet in de juiste hoeveelheid en deeltjesgrootte aan de patiënt kan worden toegediend. De hulpstoffen verdunnen het geneesmiddel waardoor de gewenste dosering beter

kan worden afgemeten. Ze verbeteren ook de stromingseigenschappen van het poeder. In de meeste gevallen worden de farmacondeeltjes aan het oppervlak van relatief grote, en daardoor goed stromende melksuiker (*lactose*) kristallen gehecht. Dit hechten gebeurt op basis van de natuurlijke adhesieve eigenschappen van het gemicroniseerde poeder, en daarom spreekt men van *adhesieve mengsels*. De grote lactosekristallen in deze adhesieve mengsels worden de *dragerdeeltjes* voor het farmacon genoemd. Het is duidelijk dat dragerdeeltjes de diepe luchtwegen niet kunnen bereiken. Daarom moeten tijdens het inhaleren de afzonderlijke farmacondeeltjes in de grootte van 0.001 tot 0.005 mm weer worden losgemaakt van de dragerdeeltjes en dat proces wordt met *desintegratie* aangeduid. De fractie aan losgemaakte deeltjes van deze grootte uit een enkelvoudige dosis wordt de *fijne deeltjesfractie* genoemd. Zolang deze deeltjes zich nog in de lucht(stroom) bevinden en nog niet zijn neergeslagen spreekt men van een *aërosol*; letterlijk een suspensie van fijne deeltjes in lucht.

Dit proefschrift begint, na een algemene inleiding (hoofdstuk 1) met de beschrijving van een analysemethode waarmee de effectiviteit van de desintegratie van adhesieve mengsels kan worden bepaald. Voordat de ontwikkeling van een inhalatiesysteem kan plaatsvinden, moet eerst de meetapparatuur beschikbaar zijn waarmee de werking van het systeem adequaat kan worden getest. Bij dit onderzoek is vooral gebruik gemaakt van *laser diffractie*, een lichtverstrooiingstechniek waarmee de deeltjesgrootteverdeling in de door de inhalator geproduceerde aërosol kan worden gemeten. Laser diffractie is niet de standaardtechniek in het inhalatie-onderzoek en daarom wordt in hoofdstuk 2 een kritische vergelijking gemaakt tussen deze analysemethode en de meer gangbare methode van cascade impactor analyse. Voor het kunnen toepassen van de laser diffractie techniek is ook een speciale inhaler adapter ontwikkeld, waarvan de werking en diverse toepassingen worden uitgelegd in hoofdstuk 3.

Voor de desintegratie van adhesieve mengsels wordt meestal gebruik gemaakt van de in de ademlucht aanwezige energie. Om deze energie efficiënt te kunnen benutten is *air classifier technologie* in verschillende uitvoeringsvormen voor verschillende inhalatortypen ontwikkeld. De toepassing van deze technologie in inhalatoren is nieuw en verhoogt de effectiviteit van desintegratie van alle soorten formuleringen voor inhalatie. In hoofdstuk 4 wordt de werking van de meest basale uitvoeringsvorm van een classifier uitgelegd, bestaande uit een cilindrische (schijfvormige) kamer waarin tangentiale toevoerkanalen een rondgaande beweging van de inhalatielucht veroorzaken. De inhalatielucht wordt in de inhalator achtereenvolgens door het doseersysteem en de classifier geleid. De lucht verlaat de kamer via een uitstroomkanaal in het centrum van één van de vlakke eindschotten van de kamer. De poederdeeltjes die door de lucht uit het doseersysteem worden meegevoerd gaan mee rond in de classifier onder de invloed van twee krachten: de wrijvingskracht van de lucht die hen voortstuwt en de centrifugaalkracht die hen in een baan langs de cilindrische wand van de classificierkamer laat voortbewegen. De verhouding tussen de beide krachten op een deeltje hangt af van de snelheid en de massa (grootte) van het deeltje. Alleen voor kleine deeltjes is de wrijvingskracht groter dan de centrifugaalkracht; deze deeltjes kunnen weggelaten van de wand van de classifier en met de lucht worden afgevoerd. Grotere deeltjes blijven circuleren zolang de patiënt inhaleert. Tijdens de circulatie botsen dragerdeeltjes tegen de wand van de classifier en tegen elkaar. Daarbij, en door de hoge centrifugaalkrachten, kunnen farmacondeeltjes loskomen van de dragerkristallen. Een classifier kan zodanig worden ontworpen dat de dragerdeeltjes achterblijven en alleen de farmacondeeltjes met de lucht naar de longen worden getransporteerd. Er vindt dan een scheiding (classificatie) op de deeltjesgrootte plaats, het principe waaraan een air classifier zijn naam ontleend.

De mate van desintegratie van adhesieve mengsels tijdens inhalatie hangt niet alleen af van de effectiviteit van de gebruikte air classifier en het geïnhalede debiet (aantal liters per minuut door de classifier), maar ook van de adhesieve krachten in het poeder. De grootte van deze krachten tussen farmacon- en dragerdeeltjes wordt onder meer beïnvloed door de

eigenschappen van de dragerdeeltjes. Voor een maximale scheiding van farmacon en drager is dan ook niet alleen een effectieve desintegratie nodig, maar is ook een zekere controle over de adhesieve krachten tussen de beide componenten gewenst. Hiervoor is het nodig om de verschillende dragereigenschappen te kennen. Hoofdstuk 5 is gewijd aan de rol van de drager oppervlakteverontreinigingen en drager oppervlakteruwheid, die beide variëren met de deeltjesgrootte. Niet alleen de oppervlakte-eigenschappen veranderen echter met de deeltjesgrootte; ook de bulk- en stromingseigenschappen van het poeder worden er door bepaald. Deze bulkeigenschappen zijn vooral van belang tijdens het mengproces met het farmacon. Grotere dragerdeeltjes zijn zwaarder en stromen beter dan kleinere waardoor de krachten waarmee ze op elkaar botsen en langs elkaar wrijven (*de press-on forces*) eveneens groter zijn. De tussen de botsings- en wrijvingsvlakken ingeklemde farmacondeeltjes worden daardoor met een hogere kracht aangedrukt tegen het drageroppervlak. Hiermee kunnen ook de adhesieve krachten worden verhoogd, maar de mate waarin verhoging optreedt hangt af van meerdere factoren, zoals de hoeveelheid farmacon in het mengsel, de mengtijd en de oppervlakteruwheid van het dragerkristal. Farmacondeeltjes die zijn opgeborgen in oppervlakteporiën blijven buiten het bereik van de botsings- en wrijvingskrachten. Hoe al deze factoren in onderlinge samenhang de eigenschappen van adhesieve mengsels bepalen, maar ook de snelheid waarmee (en de wijze waarop) farmacondeeltjes tijdens inhalatie in een classifier worden losgemaakt van de dragerdeeltjes beïnvloeden, wordt in de hoofdstukken 6, 7 en 8 behandeld.

Specifieke uitvoeringsvormen van air classifiers, hun werking en effectiviteit zijn het onderwerp van de hoofdstukken 9 en 10. Door het ontwerp te wijzigen kunnen ook dragerdeeltjes met een gecontroleerde snelheid worden vrijgegeven en andere formuleringstypen dan adhesieve mengsels optimaal worden gedesintegreerd. De classifiers worden toegepast in de op de markt gebrachte *Novolizer*[®] multi-dose droog poeder inhalator. In deze hoofdstukken wordt eveneens uitgelegd hoe o.a. met behulp van een mantel van schone lucht rond de aërosol (*mantelstroom*) de inhalatorweerstand goed kan worden gecontroleerd en verlies van aërosol door depositie in de mond kan worden gereduceerd.

In hoofdstuk 11 tenslotte wordt een nieuw ontwikkelde inhalator (genaamd *Twincer*[®]) beschreven die is gebaseerd op multi-pele classifier technologie. Door gebruik te maken van twee parallel geschakelde classifiers kunnen hoge doseringen van een farmacon effectief worden toegediend. De inhalator desintegreert in vergelijking met de tot nog toe op de markt gebrachte inhalatoren een 10 tot 25 keer zo hoge dosis met dezelfde effectiviteit bij slechts een kwart van de inhalatie inspanning. De classifiers in deze inhalator verschillen van die in de *Novolizer*[®] onder meer door hun plaatsing ten opzichte van het mondstuk en hun platte uitvoering. De inhalator bestaat uit slechts enkele onderdelen die eenvoudig kunnen worden gestapeld, met de dosis daarin opgeslagen in een aluminium blister voor een goede vochtbescherming. Daardoor is de inhalator geschikt voor eenmalig gebruik. Toepassingen voor deze wegwerpinhalator worden bijvoorbeeld gezien in de toediening van hoog gedoseerde antibiotica bij taaislijmziekte (*Cystic Fibrosis: CF*) en vaccins (o.a. tegen influenza en mazelen). Doordat de inhalator slechts één keer wordt gebruikt, is er geen kans op bacteriële besmetting en resistentievorming tegen de gebruikte antibiotica die in geval van CF dodelijk kan zijn.

