

УДК 615.457

**ПРИНЦИПЫ КОНСТРУИРОВАНИЯ ДОЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ****DESIGN PRINCIPLES OF NEW GENERATION DRY POWDER INHALERS****Н.А. Иванов, А.В. Маркова  
N.A. Ivanov, A.V. Markova***Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия  
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14**St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy  
Russia, 197022, St. Petersburg, Popova St., 14**E-mail: ivanovbliznikita@gmail.com*

*Ключевые слова:* дозированные порошковые ингаляторы, аэродинамическое сопротивление, скорость воздушного потока.

*Key words:* dry powder inhalers, aerodynamic resistance, flow rate.

*Аннотация.* Проведено сравнительное исследование конструктивных особенностей и аэродинамических свойств известных порошковых ингаляторов: однодозового («Хэндихалер») и многодозового («Дискус») с недавно разработанным многодозовым ингалятором. Установлено, что гидравлическое сопротивление оригинального ингалятора ненамного превышает сопротивление «Дискус», но значительно меньше «Хэндихалера». Средние по сечению скорости в различных функциональных камерах ингаляторов «Дискус» и «Хэндихалера» сравнимы между собой. На основании полученных результатов сделан прогноз о подобии блистерных ингаляторов «Дискус» и разработанного порошкового ингалятора и возможной их терапевтической эквивалентности.

*Resume.* Comparative research of structural features and aerodynamic properties of known dry powder inhalers: single dose («Handihaler») and multidose («Discus») with recently developed multidose inhaler have been conducted. It has been established that the aerodynamic original inhaler resistance marginally exceeds the resistance of «Discus», but it is far less than «Handihaler». The averages on speeds section in various functional inhalers cameras of «Discus» and «Handihaler» are comparable among themselves. On the basis of the obtained results the prediction has been made about similarity of blister inhalers «Discus» and the developed dry powder inhaler and their possible therapeutic equivalence.

Дозированные порошковые ингаляторы занимают особое место среди мобильных ингаляционных устройств, доступных пациенту в любое время в любом месте. В настоящее время на отечественном рынке представлены дозированные порошковые ингаляторы лишь зарубежного производства. В связи с осуществлением стратегии «Фарма-2020» разработка отечественных устройств подобного типа становится чрезвычайно актуальной.

Принцип работы порошковых ингаляторов основан на вдыхании пациентом микронизированного порошка лекарственного препарата. Как известно, размер частиц препарата, доставляемого в легкие (респиральной фракции), должен лежать в интервале 1÷5 мкм. Для предотвращения когезии респиральную фракцию смешивают с более крупными (порядка 100 мкм) частицами инертного носителя, в качестве которого чаще всего выступает лактоза.

Одним из важнейших показателей работы ингалятора является сопротивление дыханию пациента (аэродинамическое сопротивление)  $R$ . На практике его можно оценить, измерив перепад давления ( $\Delta p$ ) в ингаляторе в зависимости от расхода инспирационного потока ( $V$ ). Эти величины связаны известным соотношением [Айнштейн и др. 1999.]:

$$\Delta p = RV^2,$$

причем  $R$ , в свою очередь, может зависеть как от режима течения потока (критерия  $Re$ ), так и от геометрии канала  $\Gamma$ :  $R = f(Re, \Gamma)$ .

В ингаляционной практике это соотношение принято записывать в виде:

$$V = \frac{\sqrt{\Delta p}}{R},$$

где  $\sqrt{\Delta p}$  в данном случае выступает как добавочный потенциал инспирационного потока, создаваемый диафрагмой пациента при вдохе. Дополнительную мощность, которую необходимо при этом затратить, можно оценить по соотношению:

$$N = V \Delta p. (1)$$

Согласно «Европейской Фармакопее» [Издание Европейской Фармакопеи на русском языке, издание 7.0. 2011], порошковые ингаляторы тестируются на перепаде давления 4 кПа. Это означает, что при расходе 60 л/мин (0.001 м<sup>3</sup>/с) дополнительная мощность равна  $N = 4$  Вт.

Известно, что взрослый здоровый человек создает инспирационный поток 100 л/мин, взрослый человек с ослабленным дыханием 60 л/мин, ребенок около 30 л/мин. Понятно, что для пациентов с ослабленным дыханием и детей необходимы ингаляторы с низким сопротивлением.

Сопротивление ингалятора зависит от его внутреннего устройства. Чем больше узких каналов и поворотов воздушного потока внутри ингалятора, тем выше его сопротивление. Однако следует отметить, что при сужении сечений увеличивается скорость воздушного потока, что способствует дезагрегации частиц лекарственного вещества от инертного носителя. Нахождение оптимального соотношения этих параметров – одна из важнейших задач при разработке ингаляционных устройств.

В настоящее время находят применение ингаляторы самых различных конструкций. Проанализируем конструктивные особенности некоторых из них.

Пассивные капсульные однодозовые ингаляторы («Хэндихалер», «Твистхалер», «Аэролайзер» [Virginia Biotechnology Research Park, 2009]) имеют довольно простое устройство, однако необходимость смены капсулы после каждого применения создает неудобства в эксплуатации. Высвобождение порошка осуществляется за счет воздействия на капсулу вдыхаемого потока, что вызывает ее вибрацию или вращение. Понятно, что на это необходимо затратить дополнительную энергию. Вдобавок, воздушный поток проходит через довольно узкий канал, образованный капсулой и стенкой устройства, а также, возможно, через отверстия в капсуле, что вызывает появление дополнительного аэродинамического сопротивления.

Использование пассивных многодозовых ингаляторов (блистерных лент) значительно усложняет конструкцию ингалятора («Дискус» [Virginia Biotechnology Research Park, 2009]) и увеличивает его размер за счет устройства, переводящего ленту и раскрывающего ячейку перед каждым применением. Высвобождение порошка из капсулы здесь происходит за счет инжектирования содержимого капсулы в канал с пониженным давлением воздушного потока и высокой скоростью. При этом поток минует капсулу, что является благоприятным фактором, снижающим общее аэродинамическое сопротивление устройства.

Подобным же образом происходит высвобождение порошка из блистера в недавно разработанном и запатентованном отечественном ингаляторе оригинальной конструкции [Балаев и др. 2013].

С целью сравнения аэродинамического сопротивления ингаляторов известных конструктивных типов с оригинальным ингалятором проводилось изучение их аэродинамического сопротивления. Измерения проводились на приборе фирмы «Copley» (рис. 1).

С помощью регулятора потока (3) устанавливается постоянный расход воздуха. Далее ингалятор присоединяется к адаптеру и измеряется перепад давления, создаваемый устройством. Результат измерения отображается на дифференциальном манометре (точка P1). Далее последовательно изменяется расход воздуха и процедура повторяется.

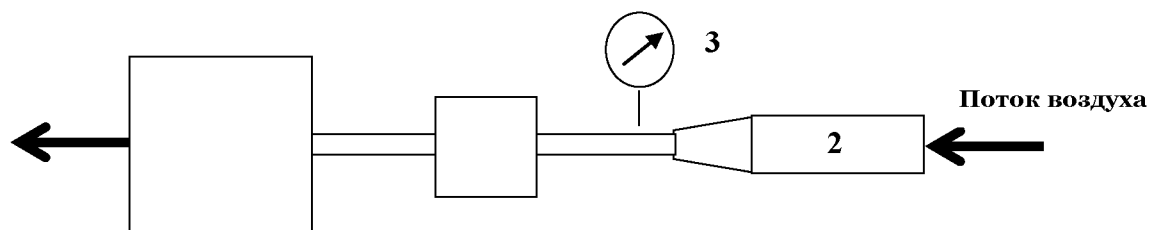


Рис. 1. Схема экспериментальной установки: 1 – вакуумный насос; 2 – ингалятор; 3 – датчик (измеритель) давления; 4 – блок измерения и регулирования расхода

Fig. 1. The experimental setup: 1 – vacuum pump; 2 – inhaler; 3 – sensor (meter) of the pressure; 4 – flow measurement and flow control

Установка работает следующим образом. Поток инспирационного воздуха создается вакуумным насосом 1 и проходит через испытуемый ингалятор 2. Перепад давления на ингаляторе измеряется датчиком 3. Измерение и стабилизация расхода осуществляется при помощи блока 4.

В каждой точке проводилось по три параллельных опыта. На основании статистической обработки результатов измерений опыты воспроизводимы.

Экспериментальные данные представлены на рисунке 2.

$\Delta p$ , кПа

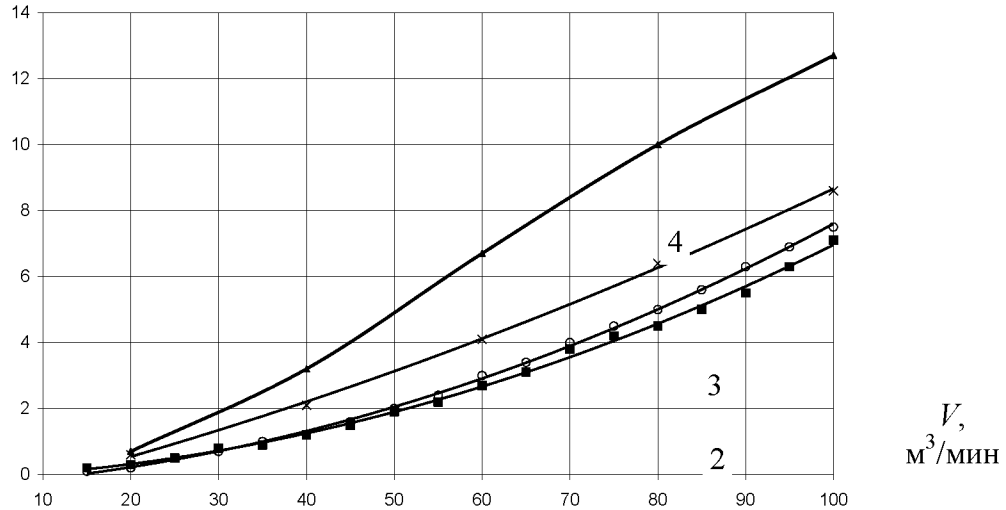


Рис. 2. Зависимость аэродинамического сопротивления ингаляторов различной конструкции от расхода воздуха: 1 – «Дискус»; 2 – «Лангхалер»; 3 – «Хэндихалер»: без капсулы; 4 – «Хэндихалер»: с капсулой  
 Fig. 2. The dependence of aerodynamic drag inhalers of various designs of air flow: 1 – «Discus»; 2 – «Lunghaler»; 3 – «Handyhaler»: without capsule; 4 – «Хэндихалер»: with capsule

Анализируя полученные результаты, можно отметить сравнительно невысокое сопротивление «Дискус» – кривая 1, и практически в два раза выше (кривая 4) сопротивление «Хэндихалер». Как и предполагалось, повышенное сопротивление «Хэндихалер» обусловлено проходом воздушного потока через капсулу. Кривая 3 характеризует сопротивление «Хэндихалер» без капсулы. Сопротивление «Лангхалер» несколько выше чем «Дискус», однако это различие не критично.

Точки на кривых 1 и 2 являются среднеарифметическими значениями из трех параллельных измерений. Сплошные линии 1 и 2 представляют собой параболическую регрессию экспериментальных данных с погрешностью аппроксимации соответственно 0.9975 и 0.9983. Необходимо заметить, что при расходах инспирационного потока менее 40 л/мин выраженного линейного участка на кривой 1 вопреки наблюдениям [Kanabuchi et al. 2011] не наблюдается. В связи с этим предположение о ламинарности воздушного потока в канале сложной геометрической формы и гидродинамически неустановившемся течением вызывает сомнение.

На рисунке 2 представлена рассчитанная по формуле 1 допустимая (менее 4 кПа) мощность, которую необходимо дополнительно затратить при вдыхании микронизированного порошка.

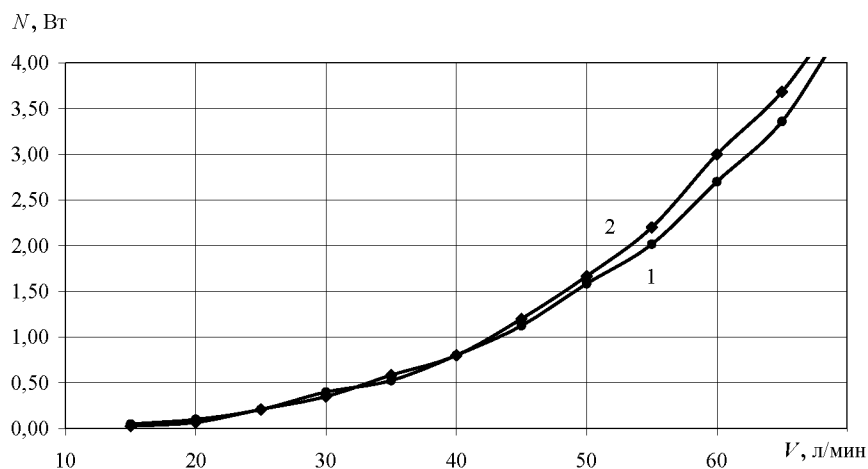


Рис. 3. Дополнительная мощность вдоха: 1 – «Дискус»; 2 – «Лангхалер»  
 Fig. 3. The extra power of inspiration: 1 – «Discus»; 2 – «Lunghaler»



Рисунок 2 по-существу может служить показателем области рабочих расходов ингалятора данного типа. Анализируя построенные кривые, можно сделать вывод, что диапазон рабочих расходов обоих ингаляторов, как «Дискус», так и «Лангхалер», составляет менее 65 л/мин, что позволяет использовать их для пациентов с ослабленным дыханием. В диапазоне расходов менее 40 л/мин дополнительная мощность при вдохе практически одинакова, что свидетельствует о хороших показателях работы оригинального ингалятора «Лангхалер» в сравнении с «Дискус».

Следует иметь в виду, что дезагрегация микронизированного порошка внутри ингалятора определяется отнюдь не его гидравлическим сопротивлением, но полем локальных скоростей в «определяющих» каналах ингалятора [Островский 2000]. Эти каналы располагаются вблизи местонахождения капсулы или блистерной ячейки. В таблице представлены скорости воздушного потока, усредненные по сечению некоторых каналов и вычисленные по ним значения критерия Re. Сравнение производилось для двух многодозовых ингаляторов: «Дискус» как эталонного и «Лангхалер» как исследуемого. Учитывая различие внутреннего устройства ингаляторов, сравнивались подобные по своему функциональному назначению каналы.

Таблица 1  
Table. 1

**Средние скорости и критерий Re в различных каналах ингаляторов  
при расходе воздуха 60 л/мин**  
**Average rate and Re criterion in various design inhalers with in flow rate 60 l/min**

Условное название канала	Средняя по сечению скорость, м/с	Re
«Дискус»		
Канал подвода воздуха к ячейке	141	28 289
Канал выхода порошка	141	28 289
Расширитель	12	11 136
«Лангхалер»		
Канал подвода воздуха к ячейке	179	31 894
Канал выхода порошка	135	39 910
Расширитель	8	6 657

Из данных, представленных в таблице, следует, что скорости в определяющих каналах обоих ингаляторов сравнимы между собой. Существенное падение скорости при переходе из канала выхода порошка в расширитель может порождать (в зависимости от его формы) эффект затопленной струи и значительную неоднородность локальных скоростей по сечению расширителя.

Полученные результаты позволяют наметить направления совершенствования элементов камеры для разработки конструкций нового поколения порошковых ингаляторов.

### Список литературы References

- Айнштейн В.Г., Захаров. М.К., Носов Г.А. и др. 1999. Общий курс процессов и аппаратов химической технологии: учебник для вузов под общей редакцией Айнштейна В.Г. В 2 кн. М.: Химия, 1: 887.
- Ajnshtejn V.G., Zakharov. M. K. Nosov G. A. i dr. 1999. Obshhij kurs processov i apparatov himicheskoi tehnologii [General course of processes and devices of chemical technology]: uchebnik dlja vuzov pod obshhej redakciej Ajnshtejna V.G. V 2 kn. M.: Himija, 1: 887. (in Russian)
- Издание Европейской Фармакопеи на русском языке, издание 7.0. 2011. М.: ООО «Ремедиум», 401.
- Izdanie Evropejskoj Farmakopei na russkom jazyke, izdanie 7.0. 2011] M.: ООО «Remedium», 401. (in Russian)
- Пахомов Д.И., Бирюков Н.П., Балаев Т.А., Дуклер А.Н. 06.12.2013. Ингалятор для порошковых лекарственных форм со съёмным мундштуком. Заявка 2013154263/14 Российская Федерация.
- Pahomov D.I., Birjukov N.P., Balaev T.A., Dukler A.N. 06.12.2013. Ingaljator dlja poroshkovyh lekarstvennyh form so s'emnym mundshtukom [Inhaler for powder dosage forms with a removable mouthpiece]. Zajavka 2013154263/14 Rossijskaja Federacija. (in Russian)
- Островский Г.М. 2000. Прикладная механика неоднородных сред. СПб. Наука, 359.
- Ostrovskij G.M. 2000. Prikladnaja mehanika neodnorodnyh sred [Applied mechanics of non-uniform environments]. SPb. Nauka, 359. (in Russian)
- Virginia Biotechnology Research Park 2009. [Электронный ресурс]. Stephen Newman. Respiratory Drug Delivery: Essential Theory & Practice. RDD Online. Richmond, Virginia, US, 388. – Режим доступа: <http://www.rddonline.com>, ограниченный.
- 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. J. Exp. Clin Med., 36 (1), 1–4.