



УДК 615.451.35.015.3

**ОБОСНОВАНИЕ НОВОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА
ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ НА ЭТАПЕ ИХ РАЗРАБОТКИ**
**RATIONALE FOR A NEW APPROACH TO QUALITY EVALUATION OF PRESSURISED
METERED-DOSE PREPARATIONS FOR INHALATION AT
THE DEVELOPMENT STAGE**

Н.А. Ляпунов, В.А. Бовтенко, Е.П. Безуглая, Ю.М. Столпер
N.A. Lyapunov, V.A. Bovtenko, E.P. Bezuglaya, Yu.M. Stolper

*Государственное научное учреждение «Научно-технологический комплекс
«Институт монокристаллов» Национальной академии наук Украины»
Украина, 61001, г. Харьков, проспект Ленина, 60*

*State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine
Ukraine, 61001, Kharkov, Lenin Av., 60*

E-mail: lyapunov_na@mail.ru

Ключевые слова: аэрозоль для ингаляций дозированных, отмеренная доза, доставляемая доза, масса дозы, доза мелкодисперсных частиц, однородность.

Key words: pressurised metered-dose preparations for inhalation, metered dose, delivered dose, dose mass, fine particle dose, uniformity.

Аннотация. Теоретически и экспериментально обоснован новый подход к разработке и оценке качества дозированных аэрозолей для ингаляций, связанный со стандартизацией и определением такой функциональной характеристики, как однородность дозы мелкодисперсных частиц, а также количественного содержания действующих веществ в отмеренной дозе и однородности массы дозы. Эти показатели характеризуют соответственно потенциальное терапевтическое действие каждой дозы препарата, состав препарата и качество работы дозирующего клапана. Для экспериментального обоснования данного подхода разработана новая методика количественного определения сальбутамола методом жидкостной хроматографии и проведено сравнительное исследование дозированных аэрозолей сальбутамола с разным составом вспомогательных веществ. Сопоставлены и обсуждены результаты определения однородности массы дозы, однородности доставляемой дозы и однородности дозы мелкодисперсных частиц. Показано влияние состава вспомогательных веществ на однородность дозы мелкодисперсных частиц при хранении препаратов.

Resume. A new approach to the quality evaluation of the pressurised metered-dose inhalers (pMDI) is substantiated theoretically and experimentally. This approach involves the standardization and determination of such functional characteristic as the uniformity of fine particle dose, as well as the amount of active substances in metered dose and uniformity of dose mass. These attributes characterize the potential therapeutic effect of each dose of pMDI, the content of drug and the quality of the metering valve respectively. A new analytical procedure for the assay of salbutamol by liquid chromatography method was developed for the experimental justification of this approach. A comparative study of salbutamol preparations (pMDI) with different formulations of excipients was conducted. The results of determination of uniformity dose mass, uniformity of the delivered dose and uniformity of fine particle dose were compared and discussed. Effect of the excipients composition on the uniformity of fine particle dose during storage of medicinal products was shown.

Введение

От качества и эффективности дозированных аэрозолей для ингаляций при лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких зависит здоровье и жизнь больных людей [Чучалин, 2004]. Эти препараты должны быть надежными и высококачественными. Основные подходы к фармацевтической разработке и стандартизации препаратов для ингаляций изложены в руководстве ICH Q8 [Note for Guidance on Pharmaceutical Development, 2009], руководстве по фармацевтическому качеству ингаляционных и назальных препаратов [Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products, 2006], соответствующих общих статьях Европейской Фармакопеи [European Pharmacopoeia, 2013], а также в ряде монографий ведущих фармакопей [British Pharmacopoeia, 2015].

Понятие дозы применительно к дозированным аэрозолям для ингаляций является многоплановым [Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products, 2006]. Различают сле-



дующие понятия:

- отмеренная доза (metered dose) – количество лекарственного вещества, содержащееся в дозирующей камере устройства доставки;

- доставляемая доза (delivered dose) – количество лекарственного вещества, которое получает потребитель в расчете на одну дозу (без учета количества лекарственного вещества, осевшего на устройстве доставки).

Кроме того, оценивают массу дозы – массу препарата (действующих и вспомогательных веществ), содержащуюся в дозирующей камере клапана.

При вдохе пациентом аэрозольной струи частицы/капли с диаметром более 4.7 мкм оседают во рту и глотке, от 4.7 мкм до 0.4 мкм – в трахее, бронхах и альвеолах, а частицы с диаметром <0.4 мкм могут покидать дыхательные пути с потоком воздуха при выдохе [Lippmann M., 2011]. Терапевтическое действие оказывает только часть доставляемой дозы, которая называется дозой мелкодисперсных частиц (ДМДЧ), то есть частиц размером от 4.7 мкм до 0.4 мкм.

В соответствующих нормативных документах [British Pharmacopoeia, 2015; European Pharmacopoeia, 2013; Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products, 2006] для оценки качества дозированных аэрозолей для ингаляций предусмотрено определение:

- количественного содержания действующего вещества из расчета на одну отмеренную или доставляемую дозу [European Pharmacopoeia, 2013];

- однородности доставляемой дозы; по требованиям общей статьи «Preparations for Inhalation» Европейской Фармакопеи содержание действующего вещества в 9 из 10 доставляемых доз, получаемых по мере опорожнения баллона, должно быть в пределах от 75% до 125% от среднего значения, а все полученные результаты должны быть в пределах от 65% до 135% [European Pharmacopoeia, 2013];

- дозы мелкодисперсных частиц, которую определяют по методикам общей статьи «2.9.18. Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles» Европейской Фармакопеи с помощью одного из приборов: прибора А (двухкамерного стеклянного импиджера), прибора С (многоступенчатого жидкостного импиджера), прибора D или прибора E (каскадных импакторов) [European Pharmacopoeia, 2013].

В монографиях Британской Фармакопеи для рутинного контроля предусмотрен прибор А, при использовании которого вся ДМДЧ попадает в нижнюю камеру импиджера. При этом регламентируют нижний предел ДМДЧ, например, 35% от номинального значения для аэрозолей сальбутамола [British Pharmacopoeia, 2015].

На этапе фармацевтической разработки обязательным является определение распределения частиц по размерам с помощью приборов С, D или E [Note for Guidance on Pharmaceutical Development, 2009; Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products, 2006]. При этом можно определять и ДМДЧ. Так, при использовании прибора D ДМДЧ определяют как сумму фракций со ступеней 3–7, что соответствует фракции частиц размером от 4.7 мкм до 0.4 мкм.

Фактически качество препарата оценивают на основании комплексного подхода. Следует критически рассмотреть комплекс этих тестов. Так, количественное содержание действующего вещества в одной дозе определяют как среднее значение из его суммарного содержания в нескольких дозах. То же относится к ДМДЧ. В общей статье 2.9.18 Европейской Фармакопеи в методиках определения ДМДЧ на всех 4-х типах приборов указано, что «число выпущенных доз должно быть сведено к минимуму и, как правило, не превышать 10» [European Pharmacopoeia, 2013].

Отмеренная доза характеризует состав препарата по содержанию действующего вещества, а доставляемая доза – количество действующего вещества, попадающего в дыхательные пути пациента. Однако они не характеризуют ту часть дозы, которая оказывает терапевтическое действие.

По инструкции пациент применяет 1 дозу аэрозоля для ингаляций и при необходимости через короткий отрезок времени еще 1 дозу, которая(ые) должна(ы) оказать терапевтический эффект, обусловленный вдыханием фракции мелкодисперсных частиц. В то же время ДМДЧ определяют как среднее значение из 10 доз. Если вариабельность значений ДМДЧ очень велика, то пациент может не получить при однократном вдохе требуемую для терапевтического эффекта дозу, в то время как средняя ДМДЧ будет соответствовать норме. Особенно критичной такая ситуация может быть для препаратов, содержащих действующие вещества в виде суспензии.

Исходя из вышеизложенного, для характеристики качества препарата более целесообразно определять однородность ДМДЧ с установлением критериев приемлемости в отношении нижнего предела для единичной ДМДЧ и однородности ДМДЧ. Эти критерии должны основываться на требованиях ведущих фармакопей [British Pharmacopoeia, 2015; European Pharmacopoeia, 2013], а также на результатах экспериментальных исследований. Поскольку при таком подходе необходимо обеспечить количественное определение действующего вещества, содержащегося в части всего лишь одной доставляемой дозы, рационально в методике определения однородности ДМДЧ предусмотреть использование прибора А. При использовании приборов С, D и E часть одной доставляемой дозы будет распределяться между несколькими ступенями, что повысит ошибку определения и



неопределенность результатов анализа. Порядок отбора доз для теста «Однородность дозы мелкодисперсных частиц» должен соответствовать порядку отбора доз для теста «Однородность доставляемой дозы» в общей статье «Preparations for Inhalation» [European Pharmacopoeia, 2013].

Для проведения указанного теста необходима валидированная методика количественного определения действующего вещества, соответствующая критериям правильности, прецизионности (сходимости) и линейности в требуемом диапазоне применения [Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, 1995]. При определении ДМДЧ с использованием одной дозы концентрация действующего вещества в растворе будет на порядок меньше, чем при определении среднего значения ДМДЧ для 10 доз.

Цель работы

Теоретическое и экспериментальное обоснование подхода к оценке качества дозированных аэрозолей для ингаляций на этапе их разработки, связанного со стандартизацией и определением такой функциональной характеристики, как однородность дозы мелкодисперсных частиц, а также изучение влияния состава вспомогательных веществ на этот показатель.

Объекты и методы исследования

Объектом исследований был препарат Сальбутамол аэрозоль для ингаляций дозированных, содержащий в одной отмеренной дозе 100 мкг сальбутамола сульфата микронизированного (в пересчете на 100% сухое вещество сальбутамол), с разным составом вспомогательных веществ:

– Сальбутамол аэрозоль № 1: этанол (96%) – 1.36 мг/доза, 1,1,1,2-тетрафторэтан – 58.52 мг/доза;

– Сальбутамол аэрозоль № 2: олеиловый спирт – 0.0625 мг/доза, этанол (96%) – 2.02 мг/доза, 1,1,1,2-тетрафторэтан – 56.91 мг/доза;

– Сальбутамол аэрозоль № 3: 1,1,1,2-тетрафторэтан – 74.43 мг/доза.

Для изготовления образцов препаратов использовали микронизированную субстанцию сальбутамола сульфата («Lusochimica SpA», Италия), соответствующую требованиям Европейской Фармакопеи [European Pharmacopoeia, 2013]. Степень микронизации этой субстанции соответствовала общепринятым требованиям к лекарственным веществам, используемым в составе препаратов для ингаляций под давлением. Основная масса частиц (97.40%) имела размер менее 4.936 мкм, а размер 99,99% частиц не превышал 9.219 мкм; вероятность присутствия частиц размером более 10 мкм была очень незначительна (рис. 1). То есть респираторная фракция составляла 97.40%.

Shimadzu SALD-2201(WingSALD II:Version 2.1.0)						Batch Cell	
File Name	Salbutamol sulfate				Meas Date	14/12/02 12:52:02	
Sample ID	Lusochimica SALM 113			Sample No.			
Comment							
Median D	1,454			Mean V	1,454		
Modal D	1,413			Std Dev	0,288		
10% D _{0.1}	20% D _{0.2}	30% D _{0.3}	40% D _{0.4}	50% D _{0.5}	60% D _{0.6}	70% D _{0.7}	80% D _{0.8}
0.622	0.830	1.027	1.226	1.454	1.723	2.062	2.539
90% D _{0.9}	4.429						

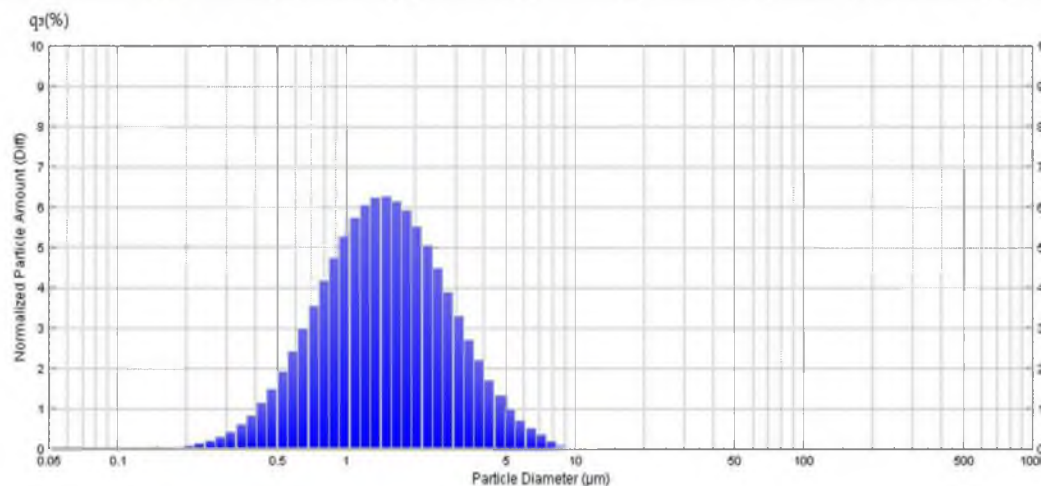


Рис. 1. Распределение частиц по размерам в микронизированной субстанции сальбутамола сульфата
Fig. 1. Particle size distribution of the salbutamol sulfate micronized

В качестве первичной упаковки использовали баллоны алюминиевые моноблочные с эпоксифенольным покрытием («Linhard GmbH&Co KG», Германия). Баллоны герметизировали дозирующими клапанами с объемом дозирующей камеры 50 мкл (препараты № 1 и № 2) и 62 мкл (препарат № 3) и комплектовали насадкой-ингалятором с диаметром выходного отверстия 0,35 мкм («Coster Technologie Speciali S.p.a.», Италия).

Массу единичной дозы препарата рассчитывали как разницу в массе баллона без насадки-ингалятора до выпуска дозы и после ее выпуска. Дозу мелкодисперсных частиц определяли с использованием прибора А по методике общей статьи «2.9.18. Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles» [European Pharmacopoeia, 2013], а однородность доставляемой дозы – по методике общей статьи «Preparations for Inhalation» [European Pharmacopoeia, 2013] с помощью устройства для сбора доз ERWEKA DUSA-MDI. Для обоих тестов использовали вакуумный насос ERWEKA HVP 1000 и расходомер типа DMF 2 («Erweka», Германия). При проведении испытаний после двух нажатий на клапан учитывали массу или проводили отбор следующих 10 доз: № 1, № 2, № 3, № 99, № 100, № 101, № 102, № 198, № 199, № 200.

Количественное содержание сальбутамола сульфата в растворах определяли методом жидкостной хроматографии на хроматографе фирмы «Shimadzu» (Япония) в следующей комплектации: насос LC-20AD, автосамплер SIL-20A, детектор SPD-20AV, термостат CTO-20AC, системный контролер CBM-20Alite. При проведении теста «Однородность доставляемой дозы» использовали методику, изложенную в монографии «Salbutamol Pressurised Inhalation» Британской Фармакопеи [British Pharmacopoeia, 2015] и описанную также в литературе [Бовтенко В.А. и др., 2009] (далее – методика 1). При проведении теста «Однородность дозы мелкодисперсных частиц» использовали разработанную нами методику, предусматривающую следующие хроматографические условия: колонка размером 125×4,0 мм и предколонка размером 10×4,0 мм, заполненные сорбентом «LiChroSpher 60 RP-Select B» с размером частиц 5 мкм («Agilent», США); подвижная фаза – смесь ацетонитрила и 0,25% раствора натрия гептансульфоната, доведенного до pH 3,2, (25:75); скорость потока подвижной фазы – 1 мл/мин; детектирование при длине волны 276 нм; температура колонки 30°C; объем вводимой пробы 20 мкл (далее – методика 2). Хроматограммы, полученные по этой методике, представлены на рис. 2.

Валидацию методик количественного определения сальбутамола проводили в соответствии с принятым методологическим подходом [Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, 1995]. Правильность, сходимость и линейность исследовали в диапазоне концентраций сальбутамола от 0,2 мкг/мл до 2,8 мкг/мл. Раствор сравнения содержал 2 мкг/мл сальбутамола (2,4 мкг/мл сальбутамола сульфата EP CRS). Критерии приемлемости рассчитывали для допусков (В) содержания сальбутамола в растворе ±5% (В=5%). Для оценки сходимости использовали относительный доверительный интервал (Δ_Z), который должен быть меньше максимально допустимой неопределенности результатов анализа (Δ_{As}), определяемой по уравнению:

$$\Delta_{As} = B \times 0,32$$

При $B=5,0\%$ $\Delta_Z \leq 1,6\%$. В указанном диапазоне применения методика 1 по сходимости не корректна при допусках ±5%, так как найденная величина относительного доверительного интервала $\Delta_Z = 2,2833\% > 1,6\%$. При оценке правильности в данном диапазоне применения методика 1 также не соответствует критерию статистической незначимости, так как величина систематической погрешности ($\delta = 2,4364\%$) статистически отличается от нуля: $\delta \leq \Delta_Z : \sqrt{n} = 2,2833\% : \sqrt{9} = 0,7611\% < 2,4364\%$.

Результаты валидации методики 2 представлены в таблице 1, на рисунках 2 и 3.

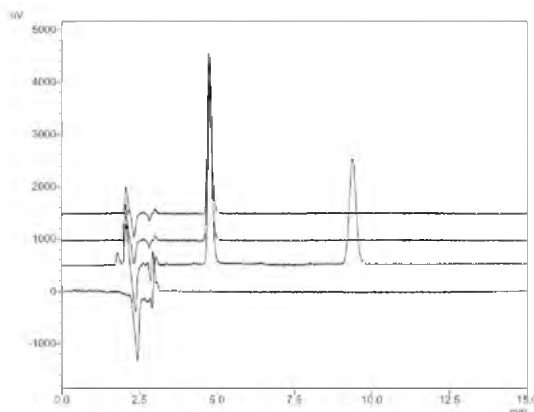


Рис. 2. Хроматограммы (сверху вниз) испытуемого раствора, стандартного раствора сальбутамола сульфата EP CRS, раствора для проверки пригодности хроматографической системы и раствора «пlacebo»

Fig. 2. The chromatograms (downwards) of the test solution, reference solution of the salbutamol sulphate EP CRS, solution for the system suitability and placebo solution

Таблица 1
Table. 1

Результаты анализа модельных растворов, содержащих от 10% до 140% салбутамола (от 0.2 мкг/мл до 2.8 мкг/мл), их статистическая обработка и оценка
The results of the model solutions analysis containing from 10% to 140% of salbutamol (0.2 µg/ml to 2.8 µg/ml), their statistical processing and evaluation

№ раствора (n = 9)	Введено в % от концентрации раствора сравнения (X _i , %)	Найдено в % к концентрации раствора сравнения (Y _i , %)	Найдено в % к введенному Z _i = 100 × (Y _i /X _i)
1	10.00	9.83	98.30
2	30.00	29.89	99.63
3	50.00	49.99	99.98
4	65.00	65.50	100.77
5	80.00	80.37	100.46
6	95.00	95.34	100.36
7	110.00	110.51	100.46
8	125.00	124.63	99.70
9	140.00	139.75	99.82
Среднее значение (n=9) (Z _{cp})			99.94%
Относительное стандартное отклонение (RSD _z)			0.7301%
Относительный доверительный интервал, Δ _z =t(95%, n-1)×RSD _z =1.8595×0.7301% =			1.3576%
Критическое значение для сходимости результатов (Δ _{As})			1.6%
Оценка сходимости (при V=5 %):			1.3576% < 1.6% Соответствует
Систематическая погрешность δ = Z _{cp} - 100 % =			0.0564%
Оценка правильности: Критерий статистической незначимости систематической погрешности: δ ≤ Δ _z : √n = 1.3576: √9 = 0.45% > 0.0564% Критерий практической незначимости систематической погрешности: δ ≤ 0.32 × 1.6% = 0.512% > 0.0564%			Соответствует по обоим критериям

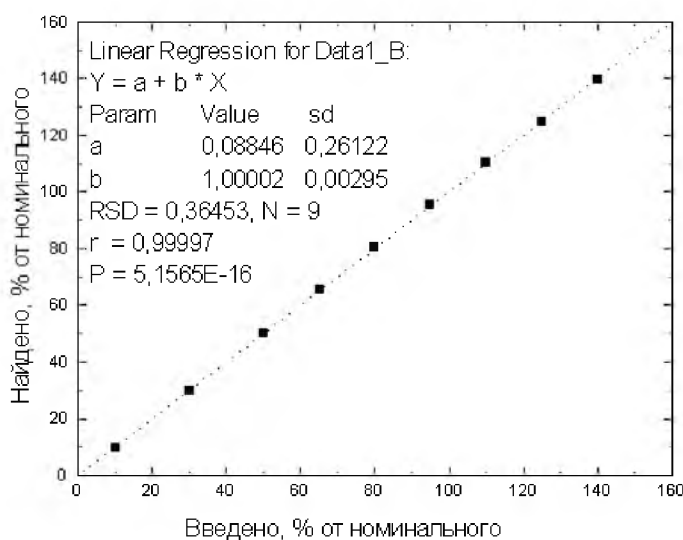


Рис. 3. Линейная зависимость найденной концентрации салбутамола от его введенной концентрации в нормализованных координатах

Fig. 3. The linear relationship between the determined salbutamol concentration and the input salbutamol concentration in normalized coordinates

Специфичность методики 2 подтверждается тем, что время удерживания пика салбутамола сульфата на хроматограмме испытуемого раствора (4.786 мин) и на хроматограмме стандартного раствора салбутамола сульфата EP CRS (4.750 мин) совпадает с точностью 0.76% (критерий приемлемости ≤2.0%); на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы коэффициент разделения пиков салбутамола сульфата и 2-трет-бутиламино-1-(4-гидрокси-3-



метилфенил) этанола сульфата BP CRS составляет около 14.151 (критерий приемлемости ≥ 1.5) [British Pharmacopoeia, 2015]; на хроматограмме раствора «плацебо» отсутствуют пики со временем удерживания, совпадающим со временем удерживания салбутамола сульфата на хроматограмме испытуемого раствора (см. рис. 2).

В указанном диапазоне применения методика 2 по сходимости корректна при допусках $\pm 5\%$, так как найденная величина относительного доверительного интервала $\Delta_z = 1.3576\% < 1.6\%$ (см. табл. 1). Методика 2 характеризуется достаточной правильностью, так как систематическая погрешность ($\delta = 0.0564\%$) соответствует критериям статистической и практической незначимости (табл. 1).

Для методики 2 в диапазоне от 0.2 мкг/мл до 2.8 мкг/мл выполняются требования к параметрам линейной зависимости между взятой и найденной концентрацией салбутамола (см. рис. 3), что подтверждается высоким значением коэффициента корреляции $r = 0.99997$, а также тем фактом, что в регрессионном уравнении ($Y_i = a + b \times X_i$) свободный член (a) не превышает свой доверительный интервал и статистически неотличим от нуля:

$$a = 0.08846 \leq t(95\%, n-2) \times S_a = |1.8946 \times S_a| = |1.8946 \times 0.26122| = 0.4949$$

Таким образом, методика 2 корректна для количественного определения салбутамола сульфата в растворах в диапазоне концентраций от 0.2 мкг/мл до 2.8 мкг/мл и может быть использована для теста «Однородность дозы мелкодисперсных частиц».

Результаты и их обсуждение

В таблице 2 приведены результаты исследования однородности массы дозы аэрозолей салбутамола, в таблице 3 – однородности доставляемой дозы, а в таблицах 4 и 5 – однородности дозы мелкодисперсных частиц.

Таблица 2
Table. 2

Однородность массы дозы Uniformity of dose mass

№ п/п	№ дозы	Салбутамола аэрозоль № 1		Салбутамола аэрозоль № 2		Салбутамола аэрозоль № 3	
		Масса дозы, мг	Δ , %	Масса дозы, мг	Δ , %	Масса дозы, мг	Δ , %
1	1	60.96	+1.03	58.72	-1.62	73.74	+0.08
2	2	60.66	+0.53	59.46	-0.38	73.28	-0.54
3	3	61.16	+1.36	59.70	+0.02	74.06	+0.52
4	99	60.26	-0.13	59.55	-0.23	73.97	+0.39
5	100	60.26	-0.13	60.33	+1.08	74.56	+1.19
6	101	60.06	-0.46	59.44	-0.41	72.15	-2.08
7	102	60.06	-0.46	59.19	-0.83	73.55	-0.18
8	198	60.36	+0.03	60.35	+1.11	74.05	+0.50
9	199	60.36	+0.03	60.11	+0.71	72.78	-1.22
10	200	59.26	-1.79	60.01	+0.54	74.66	+1.33
Среднее значение (Z_{cp})		60.34		59.69		73.68	
RSD _z , %		0.87		0.87		1.05	
Δ_z , %		1.59		1.59		1.92	

Примечание: Δ – отклонение от среднего значения; Δ_z – относительный доверительный интервал

Установлено, что используемые дозирующие клапаны обеспечивают точность дозирования препаратов по массе. Максимальные отклонения от средней массы дозы составили -1.79% и $+1.36\%$ для препарата Салбутамола аэрозоль № 1; -1.62% и $+1.11\%$ для препарата Салбутамола аэрозоль № 2, -2.08% и $+1.33\%$ для препарата Салбутамола аэрозоль № 3 (см. табл. 2). Клапаны обеспечивают однородность массы дозы, о чем свидетельствуют значения относительных стандартных отклонений (RSD_z) и относительных доверительных интервалов (Δ_z) (табл. 2).

Показатели «Средняя масса дозы» и «Однородность массы дозы» характеризуют объем дозирующей камеры и качество работы клапана. Поэтому эти показатели следует включать в спецификации на препараты, хотя они не предусмотрены в общей статье «Preparations for Inhalation» Европейской Фармакопеи [European Pharmacopoeia, 2013] и руководстве по фармацевтическому качеству ингаляционных и назальных препаратов [Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products, 2006]. Однако следует признать неадекватным принятое нормирование средней массы дозы для дозированных аэрозолей в пределах $\pm 20\%$ от номинального значения.



Исследованные препараты характеризуются примерно одинаковой средней доставляемой дозой на уровне 82–85% (табл. 3), несмотря на то, что они отличаются по составу вспомогательных веществ и массе дозы (табл. 2). По однородности доставляемой дозы все исследованные препараты соответствуют установленным требованиям [European Pharmacopoeia, 2013]; ни одна доставляемая доза не выходит за пределы $\pm 25\%$ от среднего значения (табл. 3). Максимальные отклонения от среднего значения и показатели однородности доставляемой дозы (RSD_z и Δ_z) для препаратов Сальбутамол аэрозоль № 3 и Сальбутамол аэрозоль № 1 сопоставимы (табл. 3). В случае препарата Сальбутамол аэрозоль № 2 по мере опорожнения баллона доставляемые дозы характеризуются наиболее близкими значениями; значения RSD_z и Δ_z оказались в 3.8 и 3.9 раза меньше, чем для препаратов Сальбутамол аэрозоль № 2 и Сальбутамол аэрозоль № 3 соответственно. Эти отличия, видимо, обусловлены наличием в составе препарата Сальбутамол аэрозоль № 2 этанола (96%) и олеилового спирта, снижающего седиментационную неустойчивость суспензий сальбутамола сульфата за счет предотвращения агрегации его частиц [Ляпунов Н.А. и др., 2008].

Таблица 3
Table. 3

Однородность доставляемой дозы (ДД)
Uniformity of delivered dose

№ п/п	№ дозы	Сальбутамол аэрозоль № 1		Сальбутамол аэрозоль № 2		Сальбутамол аэрозоль № 3	
		ДД, мкг	Δ , %	ДД, мкг	Δ , %	ДД, мкг	Δ , %
1	1	97.02	+14.61	84.18	-0.11	94.50	+15.15
2	2	88.54	+4.60	86.56	+2.71	78.36	-4.52
3	3	91.03	+7.54	82.46	-2.15	84.60	+3.08
4	99	89.30	+5.49	83.21	-1.26	90.72	+10.54
5	100	78.62	-7.12	84.12	-0.18	87.84	+7.03

Продолжение таблицы 3

6	101	80.24	-5.21	85.75	+1.75	75.31	-8.60
7	102	75.77	-10.49	81.14	-3.72	73.52	-14.41
8	198	85.61	+1.13	85.55	+1.51	81.14	-1.13
9	199	86.87	+2.62	87.12	+3.38	82.20	+0.16
10	200	73.50	-13.17	82.66	-1.92	72.51	-11.65
Среднее значение (Z_{cp})			84.65		84.28		82.07
RSD_z , %			8.76		2.31		9.03
Δ_z , %			16.06		4.24		16.55

Примечание: Δ – отклонение от среднего значения; Δ_z – относительный доверительный интервал

Максимальные отклонения от средней величины доставляемой дозы составили -13.17% и +14.61% для препарата Сальбутамол аэрозоль № 1; -3.72% и +3.38% для препарата Сальбутамол аэрозоль № 2, -14.41% и +15.15% для препарата Сальбутамол аэрозоль № 3 (см. табл. 3). Вариабельность доставляемой дозы по мере опорожнения баллона гораздо больше вариабельности массы дозы (см. табл. 2 и 3). То есть по параметрам однородности доставляемой дозы нельзя оценить качество работы дозирующего клапана, которое характеризуют параметры однородности массы дозы.

Доза мелкодисперсных частиц (ДМДЧ) – функциональный показатель, определяющий эффективность терапевтического действия аэрозолей для ингаляций [Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products, 2006]. Британская Фармакопея нормирует нижний предел ДМДЧ сальбутамола в нижней камере прибора А не менее 35% от номинального значения [British Pharmacopoeia, 2015]. Как следует из таблицы 4, для всех трех препаратов в начале срока хранения средняя величина ДМДЧ превышает установленный предел 35%. Состав вспомогательных веществ оказывает влияние как на среднюю величину ДМДЧ, так и на однородность ДМДЧ. В случае аэрозолей № 1 и № 2, в состав которых входит этанол, средняя величина ДМДЧ в 1.65 и 1.60 раза превышает нижний предел 35%, а в случае аэрозоля № 3, содержащего только пропеллент HFC-134a, она находится на уровне нижнего предела, установленного Британской Фармакопеей (см. табл. 4). Вариабельность ДМДЧ уменьшается в ряду: 1) аэрозоль № 3, содержащий пропеллент HFC-134a, 2) аэрозоль № 1, содержащий HFC-134a и этанол (96%), 3) аэрозоль № 2, содержащий HFC-134a, этанол (96%) и олеиловый спирт. Об этом свидетельствуют значения относительных стандартных отклонений (RSD_z) и относительных доверительных интервалов (Δ_z) (табл. 4).



Таблица 4
Table. 4

**Однородность дозы мелкодисперсных частиц (ДМДЧ)
Uniformity of fine particle dose**

№ п/п	№ дозы	Сальбутамол аэрозоль № 1		Сальбутамол аэрозоль № 2		Сальбутамол аэрозоль № 3	
		ДМДЧ, %	Δ , %	ДМДЧ, %	Δ , %	ДМДЧ, %	Δ , %
1	1	52.62	-8.85	55.33	-1.06	27.85	-25.68
2	2	56.36	-2.37	52.21	-6.63	35.13	-6.26
3	3	62.02	+7.43	57.14	+2.18	42.86	+14.37
4	99	50.16	-13.11	59.63	+6.63	41.39	+10.45
5	100	57.92	+0.33	57.64	+3.08	49.51	+32.11
6	101	58.30	+0.99	52.41	-6.28	32.41	-13.52
7	102	51.70	-10.45	60.11	+7.49	32.33	-13.73
8	198	64.12	+11.07	52.14	-6.76	45.71	+21.97
9	199	59.25	+2.63	55.08	-1.50	27.52	-26.56
10	200	64.82	+12.28	57.50	+2.83	40.04	+6.84
Среднее значение (Z_{cp})		57.73		55.92		37.48	
RSD _z , %		8.83		5.32		20.14	
Δ_z , %		16.19		9.75		36.92	

Примечание: Δ – отклонение от среднего значения; Δ_z – относительный доверительный интервал

В случае аэрозолей № 1 и № 2 каждая из 10 доз мелкодисперсных частиц была больше 35% от номинального содержания сальбутамола 100 мкг в отмеренной дозе. В случае аэрозоля № 3 три дозы мелкодисперсных частиц из 10 доз отклонялись от среднего значения более чем на 25%; максимальные отклонения от среднего значения ДМДЧ составили -26.56% и +32.11%. В случае аэрозоля № 2 максимальные отклонения от средней величины ДМДЧ составили -6.76% и +7.49%, а значения RSD_z и Δ_z оказались в 3.8 раза меньше, чем для аэрозоля № 3. Сальбутамол аэрозоль № 1 занимает по однородности ДМДЧ промежуточное положение между аэрозолями № 2 и № 3. В случае аэрозоля № 1 максимальные отклонения от средней величины ДМДЧ составили -13.11% и +12.28%, а значения RSD_z и Δ_z оказались в 2.3 раза меньше, чем для аэрозоля № 3.

Испытание на однородность ДМДЧ необходимо использовать на этапе фармацевтической разработки дозированных аэрозолей для ингаляций, которые являются суспензиями. Кроме того, этот тест можно использовать для их рутинного контроля, так как ДМДЧ является основной функциональной характеристикой препарата. В случае дозированных аэрозолей сальбутамола можно предложить следующие критерии приемлемости для этого испытания: «Содержание C₁₃H₂₁NO₃ (сальбутамола) в одной дозе мелкодисперсных частиц препарата, определяемой с помощью прибора А, для 10 полученных результатов должно быть от 75% до 125% от среднего значения, а все полученные результаты должны быть не менее 35% от номинального содержания сальбутамола в отмеренной дозе».

Тест по определению однородности ДМДЧ важен при исследовании стабильности препаратов при хранении, поскольку неудовлетворительные результаты такого испытания могут косвенно свидетельствовать о неустойчивости суспензии при хранении. Как следует из таблиц 4 и 5, для аэрозолей № 1 и № 2, которые хранились 2 года, имеет место незначительная тенденция к уменьшению средней величины ДМДЧ, которая остается на высоком уровне и составляет соответственно 53.83% и 51.77%. После двух лет хранения для аэрозолей № 1 и № 2 все 10 доз мелкодисперсных частиц были больше 35% от номинального значения (табл. 5), а по мере опорожнения баллона получали достаточно близкие значения ДМДЧ, отклонения которых от среднего значения не превышали рекомендуемый критерий $\pm 25\%$. Максимальные отклонения от среднего значения ДМДЧ составили -15.18% и +14.48% для аэрозоля № 1 и -9.39% и +10.72% для аэрозоля № 2. После двух лет хранения по сравнению с исходными данными для аэрозолей № 1 и № 2 имеется незначительная тенденция к увеличению значений RSD_z и Δ_z , свидетельствующая о небольшом повышении вариабельности ДМДЧ по мере опорожнения баллонов.

Таблица 5
Table. 5

**Однородность дозы мелкодисперсных частиц (ДМДЧ)
аэрозолей для ингаляций со сроком хранения 2 года
Uniformity of fine particle dose for pressurized metered dose inhalers after 2 years storage**

№ п/п	№ дозы	Сальбутамол аэрозоль № 1		Сальбутамол аэрозоль № 2		Сальбутамол аэрозоль № 3	
		ДМДЧ, %	Δ , %	ДМДЧ, %	Δ , %	ДМДЧ, %	Δ , %
1	1	57.81	+7.39	49.03	-5.29	21.04	-30.81
2	2	50.43	-6.32	46.91	-9.39	23.52	-22.66
3	3	60.91	+13.14	53.07	+2.51	35.77	+17.63
4	99	57.44	+6.70	54.99	+6.22	30.69	+0.92
5	100	61.63	+14.48	54.17	+4.64	25.12	-17.40
6	101	51.83	-3.72	54.25	+4.79	20.32	-33.18
7	102	49.23	-8.55	57.32	+10.72	43.34	+42.52
8	198	54.13	+0.55	47.65	-7.96	27.05	-11.05
9	199	49.27	-8.48	48.77	-5.79	48.40	+59.16
10	200	45.66	-15.18	51.50	-0.52	28.85	+5.13
Среднее значение (Z_{cp})		53.83		51.77		30.41	
RSD _z , %		10.06		6.81		30.97	
Δ_z , %		18.44		12.48		56.77	

Примечание: Δ – отклонение от среднего значения; Δ_z – относительный доверительный интервал

Для аэрозоля № 3, хранившегося 2 года, 7 доз мелкодисперсных частиц из 10 доз оказались меньше 35% от номинального содержания сальбутамола в одной дозе (табл. 5). При этом по мере опорожнения баллона значения ДМДЧ были очень вариабельны; отклонения от среднего значения для 4 доз превысили ± 25 %, а максимальные отклонения составили -33.18% и $+59.16\%$. Значения $RSD_z=30.41\%$ и $\Delta_z=56.77\%$ оказались в 1.5 раза больше по сравнению со значениями RSD_z и Δ_z для этого препарата сразу после его изготовления (табл. 4), что косвенно свидетельствует об агрегативной неустойчивости суспензии сальбутамола после двух лет хранения. Значения RSD_z и Δ_z , характеризующие однородность ДМДЧ, в случае аэрозоля № 3 оказываются больше, чем величины RSD_z и Δ_z для аэрозолей № 1 и № 2 в 3.1 и 4.5 раза соответственно (табл. 5).

Результаты исследований свидетельствуют, что в составе аэрозолей сальбутамола для ингаляций, которые являются суспензиями, этанол (96%) и олеиловый спирт поддерживают в течение срока хранения такие функциональные характеристики, как ДМДЧ и однородность дозы мелкодисперсных частиц, что, видимо, связано с их стабилизирующим действием на суспензию сальбутамола сульфата в пропелленте HFC-134a. Использование в составе аэрозоля сальбутамола в качестве дисперсионной среды только пропеллента HFC-134a является фактором риска для стабильности суспензии сальбутамола сульфата при хранении препарата, а также для величины и однородности ДМДЧ.

Таким образом, с помощью оценки такого показателя как однородность дозы мелкодисперсных частиц на этапе фармацевтической разработки дозированных аэрозолей для ингаляций можно осуществить рациональный выбор вспомогательных веществ и разработать препарат, который сохраняет эту функциональную характеристику в течение срока хранения.

Выводы

1. Обоснован подход к оценке качества дозированных аэрозолей для ингаляций на этапе их фармацевтической разработки, связанный со стандартизацией и определением такой функциональной характеристики, как однородность дозы мелкодисперсных частиц.

2. Разработана новая методика количественного определения сальбутамола сульфата методом жидкостной хроматографии, проведена ее валидация по таким характеристикам, как специфичность, правильность, сходимость и линейность. Показана корректность разработанной методики в диапазоне применения, необходимом для определения однородности дозы мелкодисперсных частиц при использовании прибора А.

3. Проведено сравнительное исследование однородности дозы мелкодисперсных частиц трех аэрозолей сальбутамола с разным составом вспомогательных веществ. Показана необходимость этого теста на этапе фармацевтической разработки для выбора вспомогательных веществ, а также его значение для изучения стабильности и рутинного контроля аэрозолей для ингаляций в виде суспензий. Сопоставлены и обсуждены результаты определения однородности массы дозы, однородности доставляемой дозы и однородности дозы мелкодисперсных частиц.

4. Средняя доставляемая доза и однородность доставляемой дозы не являются функциональными характеристиками препарата, определяющими эффективность его терапевтического действия. Поэтому их рационально определять не при рутинном контроле, а на этапе фармацевтической разработки при выборе насадки-ингалятора, от конструкции которой зависит величина доставляемой дозы.

Список литературы References

- Бовтенко В.А., Безуглая О.П., Ляпунов М.О., Столпер Ю.М. 2009. Валидация методик анализа препарата «Сальбутамол, ингаляция под давлением, 100 мкг/доза». Фармаком. 1: 60–72.
- Бовтенко В.А., Безуглая О.П., Ляпунов М.О., Столпер Ю.М. 2009. Validatsiya metodik analiza preparata «Salbutamol, ingyalyatsiya pod davleniem, 100 mkg/doza» [Validation of techniques of the analysis of the preparation «Salbutamol, Inhalation under Pressure, 100 Mkg / a Dose»]. Farmakom. 1: 60–72. (in Russian)
- Ляпунов Н.А., Бовтенко В.А., Безуглая О.П., Столпер Ю.М. 2008. Аналитическое обеспечение фармацевтической разработки лекарственных средств для ингаляций под давлением. Выбор состава и упаковки. Фармаком. 3: 65–77.
- Ljapunov N.A., Bovtenko V.A., Bezuglaja O.P., Stolper Ju.M. 2008. Analiticheskoe obespechenie farmatsevticheskoy razrabotki lekarstvennykh sredstv dlya ingyalyatsiy pod davleniem. Vybora sostava i upakovki [Analytical ensuring pharmaceutical development of medicines for inhalations under pressure. Choice of structure and packing]. Farmakom. 3: 65–77. (in Russian)
- Чучалин А.Г. (ред.). 2004. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М.: «Литера», 873.
- Chuchalin A.G (Ed.). 2004. Ratsional'naya farmakoterapiya zabolevaniy organov dykhanija [Rational pharmacotherapy of diseases of respiratory organs]. M.: «Litera», 873. (in Russian)
- British Pharmacopoeia. 2015. London, 6024.
- European Pharmacopoeia, 8th edition. 2013. Strasbourg, 3655.
- Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. 2006. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf
- Lippmann M. 2011. Regional Deposition of Particles in the Human Respiratory Tract. Comprehensive Physiology. 213–232.
- Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q8). 2009. EMEA/CHMP/167068/2004(R2). Part I. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500059258.pdf
- Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (ICH Topic Q2). 1995. EMEA/ICH/381/95 (R1). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf