

**Фармацевтическая разработка  
дозированных аэрозолей для  
ингаляций на основе пропеллента  
HFC-134a**

***Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П.***

***ГП «Государственный научный  
центр лекарственных средств»  
(Харьков)***

# Качество путем разработки (*quality design – QbD*)

- Системный подход к разработке, основанный на надежных научных данных и управлении рисками для качества, который начинается с предварительного определения целей и уделяет особенное внимание пониманию продукции и процесса, а также контролю процесса.

# Цель доклада

**во-первых**, рассмотреть современный методологический подход к фармацевтической разработке и стандартизации дозированных аэрозолей для ингаляций;

**во-вторых**, привести результаты некоторых исследований, полученные при разработке аэрозолей на основе пропеллента HFC-134a.

# Регистрационное досье в формате CTD

## Модуль 3 «Качество»

### 3.2.P. Лекарственный препарат

3.2.P.1. Описание и состав препарата.

3.2.P.2. Фармацевтическая разработка.

3.2.P.3. Производство.

3.2.P.4. Контроль вспомогательных веществ.

3.2.P.5. Контроль препарата.

3.2.P.6. Стандартные образцы и вещества.

3.2.P.7. Система упаковка/укупорка.

3.2.P.8. Стабильность.

# **Фармацевтическая разработка**

## **ICH Q8 “Pharmaceutical Development”**

### **1. Компоненты препарата:**

- лекарственные вещества;**
- вспомогательные вещества.**

### **2. Лекарственный препарат:**

- разработка состава;**
- избытки;**
- физико-химические и биологические свойства.**

### **3. Разработка производственного процесса.**

### **4. Система контейнер / укупорочное средство.**

### **5. Микробиологические свойства.**

### **6. Совместимость.**

# Фармацевтическая разработка и спецификации

- ***EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr.***  
***«Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products»***  
***«Руководство по фармацевтическому качеству ингаляционных и назальных препаратов»***

# Разработка аэрозолей для ингаляций

- физические свойства лекарственных веществ;
- обоснование минимального наполнения;
- экстрагируемые и выделяемые вещества;
- **однородность доставляемой дозы и количество мелкодисперсных частиц при опорожнении баллона;**
- **количество мелкодисперсных частиц при использовании спейсера;**
- **количество мелкодисперсных частиц в одной дозе;**
- **распределение частиц/капель по размерам;**
- осаждение лекарственного вещества на насадке-ингаляторе;
- **требования к встряхиванию (для суспензий);**
- **требования к использованию впервые и после перерыва;**
- **требования к очистке;**
- **функционирование при низкой температуре;**
- **функционирование при смене температур;**
- **влияние воды и влажности окружающей среды;**
- **устойчивость;**
- **разработка устройства доставки.**



# Испытания, включаемые в спецификацию

- *Описание.*
- *Идентификация.*
- **Количественное определение (в отмеренной дозе).**
- **Однородность доставляемой дозы.**
- **Средняя доставляемая доза (если необходимо).**
- **Количество мелкодисперсных частиц.**
- *Количество извлекаемых доз.*
- *Уровень утечки (герметичность).*
- **Содержание влаги (если необходимо).**
- **Выделяемые вещества.**
- **Посторонние примеси.**
- *Микробиологическая чистота.*



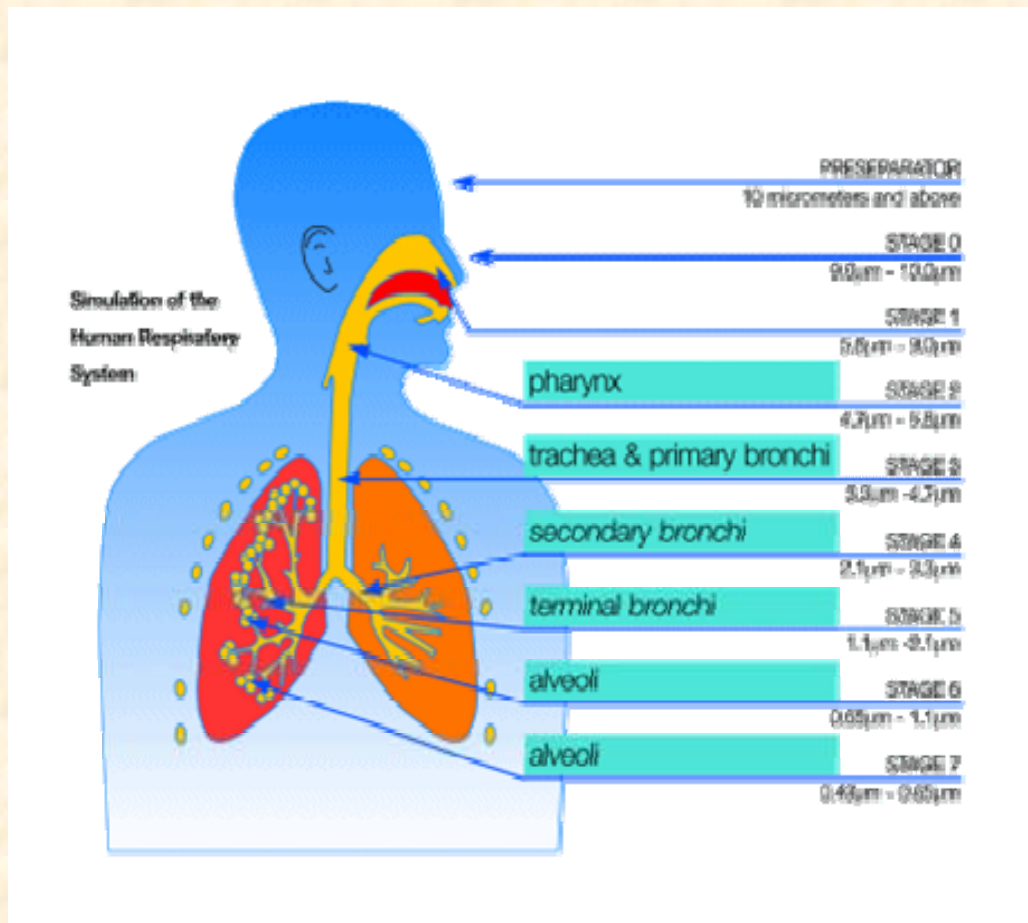
# НД: Препараты для ингаляций

- **Общие статьи ведущих фармакопей:**
  - *EP «Preparations for Inhalation»*
  - *EP 2.9.18 «Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles»*
  - *EP «Pressurised Pharmaceutical Preparations»*
  - *USP «Pharmaceutical Dosage Forms»*
  - *USP «Aerosols, Metered-Dose Inhalers, and Dry Powder Inhalers»*
- **Руководства по качеству:**
  - *EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. «Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products»*
  - *EMA/CVMP/205/04 «Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials»*
- **Монографии ведущих фармакопей:**
  - *BP «Beclometasone Pressurised Inhalation»*
  - *BP «Salbutamol Pressurised Inhalation»*
- **Спецификации на референтные препараты**

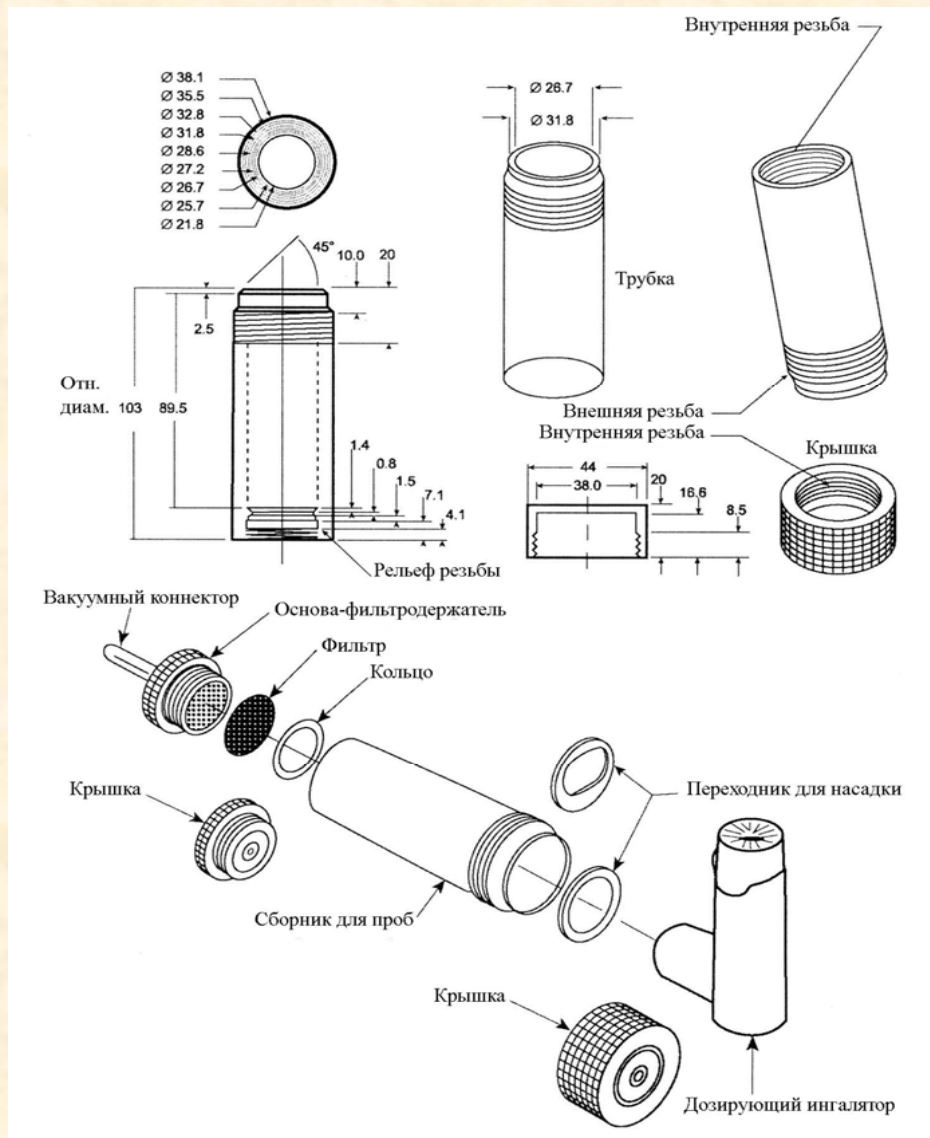


# Корреляция между размером частиц ингаляции, их осаждением в дыхательных путях и в камерах импактора

*Eur. Pharm.: импиджер С; импактор D; импактор E*



# Прибор для сбора доз при определении однородности доставляемой дозы



# Компоненты аэрозолей для ингаляций

- **Действующие вещества:**

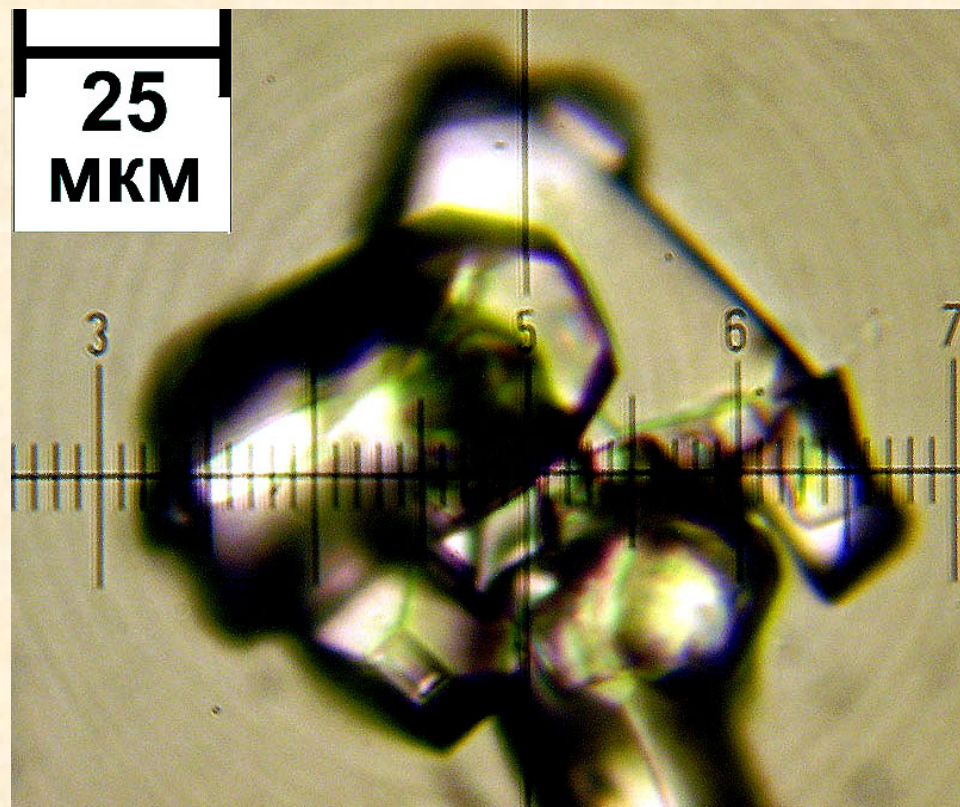
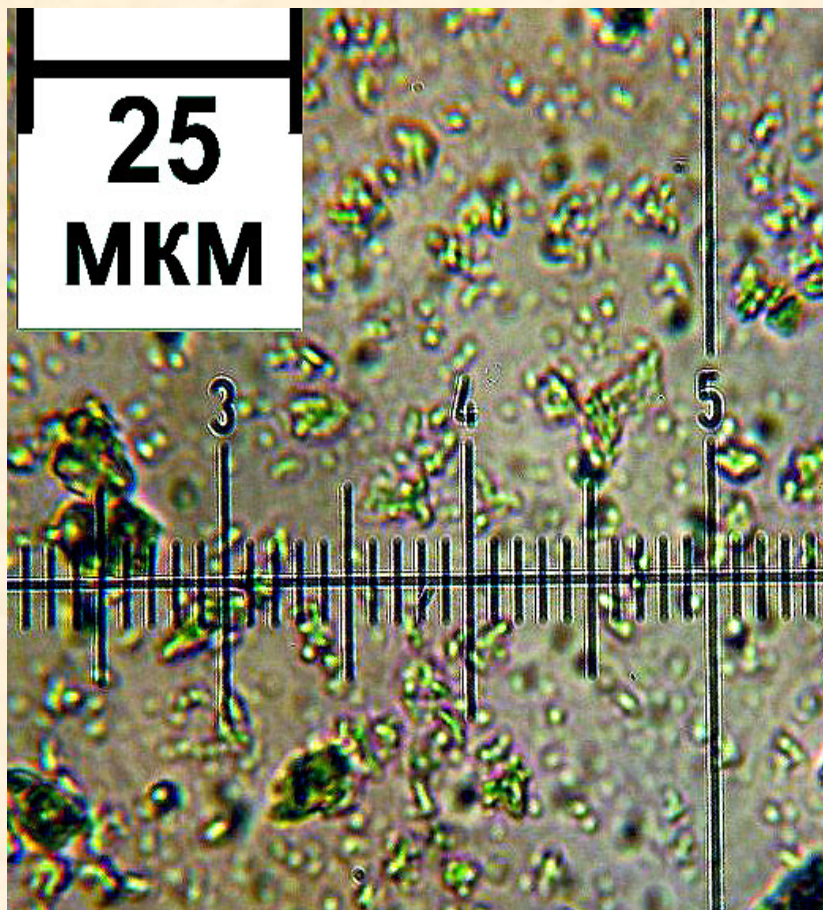
1. Сальбутамола сульфат
2. Фенотерола бромид
3. Сальметерола ксинафоат
4. Формотерола фумарат
5. Ипратропия бромид
6. Орципреналина сульфат
7. Беклометазона дипропионат
8. Будесонид
9. Флутиказона пропионат
10. Кромогликат натрия

- **Вспомогательные вещества:**

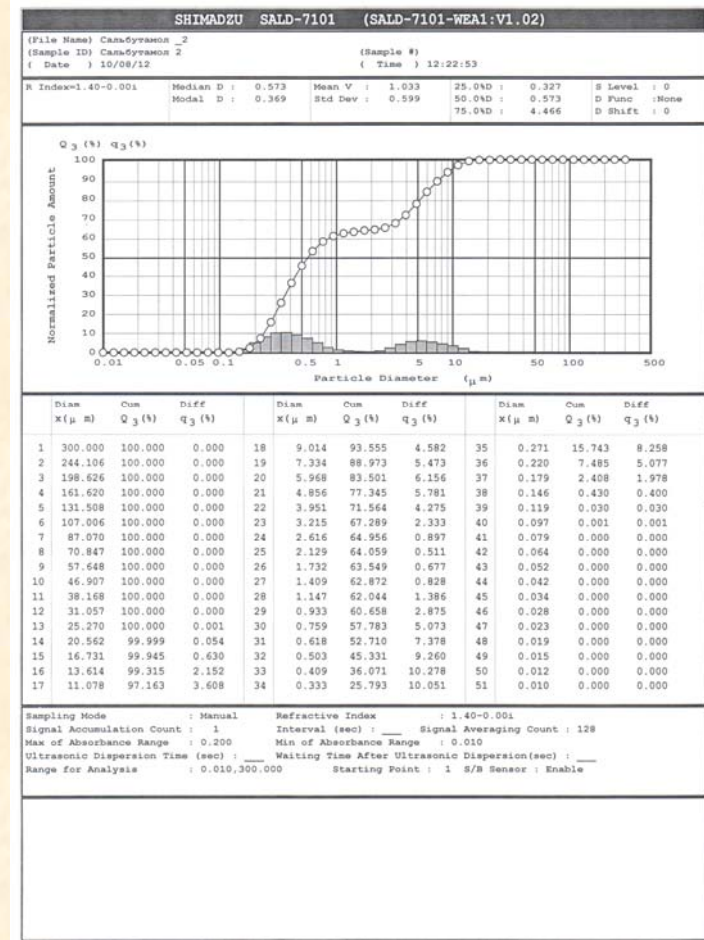
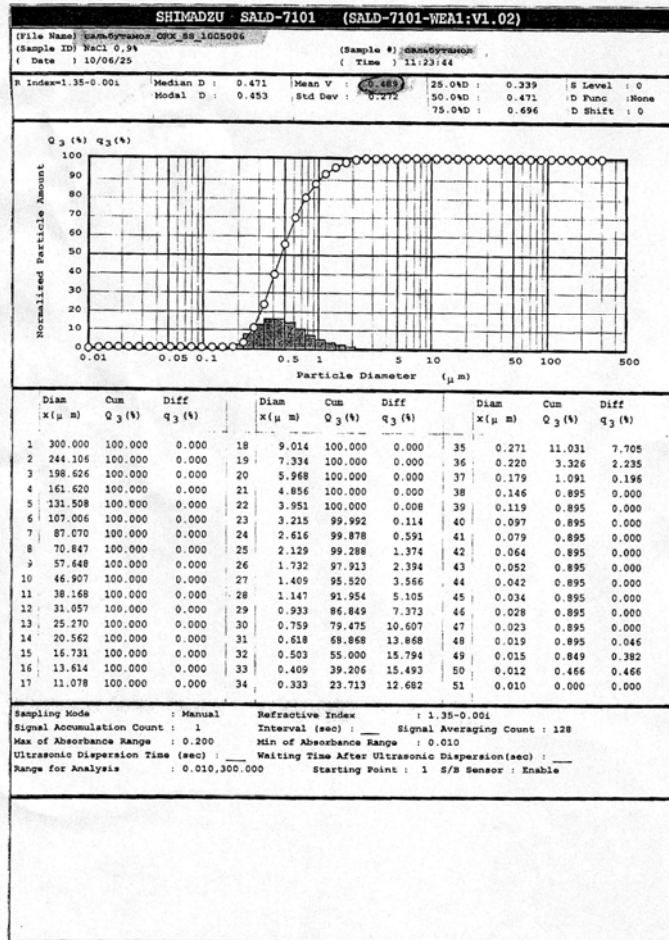
1. Пропеллент HFC-134a (1,1,1,2-тетрафторэтан)
2. Этанол безводный
3. Этанол 96 %
4. Олеиловый спирт



# Перекристаллизация действующего вещества в аэрозольном баллоне

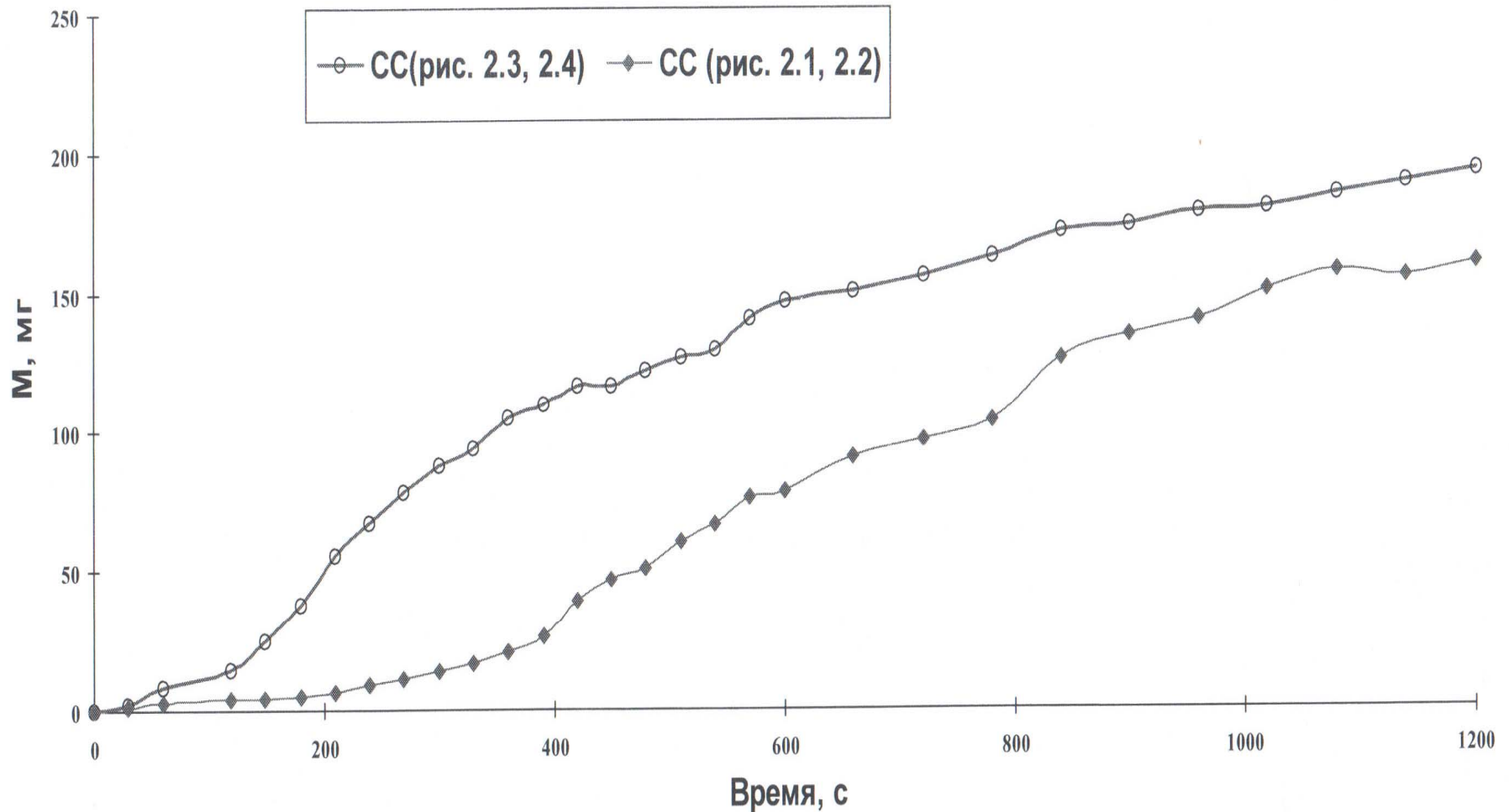


# Дифрактограммы двух серий сальбутамола сульфата

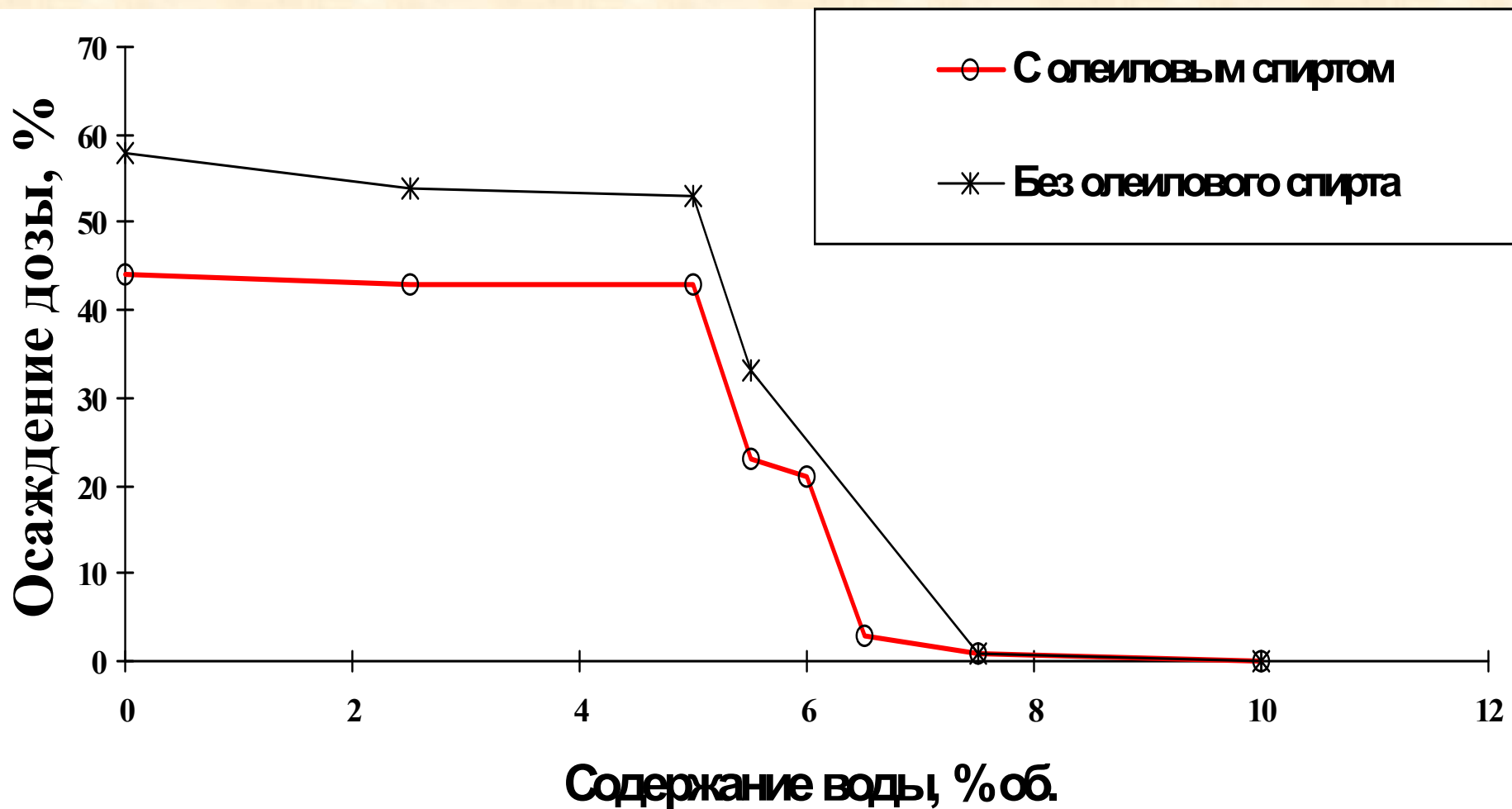




# Кинетика седиментации дисперсной фазы суспензии сальбутамола сульфата в этаноле



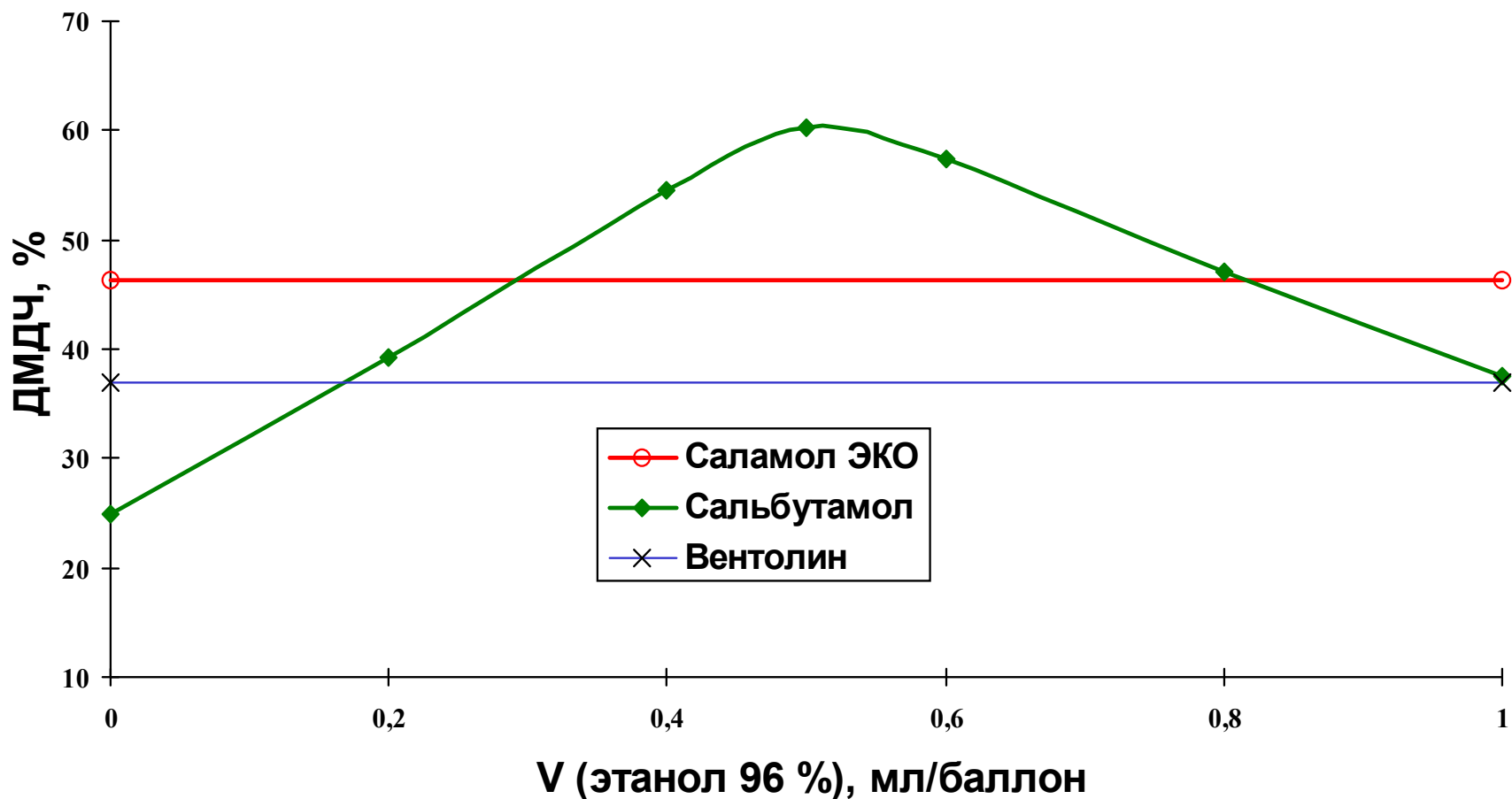
# Влияние влаги на дозу мелкодисперсных частиц сальбутамола сульфата



# Влияние содержания воды в этаноле на дозу мелкодисперсных частиц препарата Беклометазон аэрозоль 250 мкг/доза

Содержание воды в этаноле, % об/об	Номера испытуемых доз	Доза мелкодисперсных частиц, %
0,2 % воды	10-20 доза	58,35
2,2 % воды	10-20 доза	62,21
4,2 % воды	10-20 доза	60,97
4,7 % воды	10-20 доза	62,05
5,2 % воды	10-20 доза	63,75
5,2 % воды	90-100 доза	63,51
5,2 % воды	190-200 доза	64,02

# Влияние содержания этанола на дозу мелкодисперсных частиц сальбутамола



# Отчет о фарм. разработке

## 4. Система контейнер / укупорочный элемент

- Обоснование выбора системы контейнер / укупорочный элемент с учетом ее функциональных характеристик и назначения препарата, а также пригодности для хранения.
- Выбор первичных упаковочных материалов:
  - целостность системы контейнер / укупорочный элемент;
  - совместимость и возможное взаимодействие между упаковкой и препаратом (постоянство функциональных характеристик, сорбция и выделение);
  - защита от влаги и света, срок годности;
  - безопасность материалов первичной упаковки.
- Обоснование вторичной упаковки.
- Исследование дозирующего устройства.

# Стабильность при хранении

- **CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products, 2003**  
*(Руководящие указания по испытаниям стабильности: испытания стабильности новых лекарственных веществ и препаратов, 2003)*
- **CPMP/QWP/122/02 Rev 1 corr. Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products, 2003**  
*(Руководство по испытаниям стабильности: испытания стабильности существующих действующих веществ и соответствующих готовых препаратов, 2003)*



# Система упаковки ингаляций

- **Баллоны** алюминиевые моноблочные (типа D 22.0 DDG – 28) с внутренней защитой «Gold tubalac EP» пр-ва фирмы «**Linhardt GmbH & Co KG**» (Германия).
- **Клапаны дозирующие** типа:
  - 20 DR 376/50 и 20 DR **226/50**
  - 20 DR 376/75 и 20 DR **226/75**
  - 20 DR 376/100
  - **20 DPH 6376/25**
  - **20 DPH 6376/50**
  - **20 DPH 6376/60**
  - **20 DPH 6376/100**
- **Насадки-ингаляторы** типа V05.1227 с диаметром выходного отверстия 0,25 мм, 0,35 мм и 0,55 мм пр-ва фирмы «**Coster Technologie Speciali S.p.a.**» (Италия).



# Потеря в массе препарата Сальбутамол аэрозоль при хранении

$m_1$ , мг	$m_2$ , мг	$(m_1 - m_2)$ , мг	$\Delta m$ (год), мг	% утечки / год
23159,5	23141,1	18,4	197,77	1,32 %
23011,6	23006,9	4,7	50,52	0,34 %
23099,2	23094,4	4,8	51,59	0,34 %
23135,2	23131,1	4,1	44,07	0,29 %
22922,6	22904,9	17,7	190,25	1,27 %
22939,8	22935,1	4,7	50,52	0,34 %
22838,4	22833,9	4,5	48,37	0,32 %
23104,5	23100,4	4,1	44,07	0,29 %
23026,8	23006,1	20,7	222,49	1,48 %
23048,5	23043,8	4,7	50,52	0,34 %
23078,3	23074,1	4,2	45,14	0,30 %
23140,4	23136,1	4,3	46,22	0,31 %
<b>Среднее:</b>				<b>0,58 %</b>

Примечания. 1. T = 815 ч. Масса препарата в баллоне 15000 мг.

2. Норма: для 12 контейнеров за год допускается в среднем утечка не более 3,5 %, не должно быть ни одного контейнера с утечкой более 5 % за год.

## Однородность массы дозы препарата Беклометазон аэрозоль 50 мкг/доза, 100 мкг/доза, 250 мкг/доза

№	№ дозы	Масса дозы (мг)		
		50 мкг/доза	100 мкг/доза	250 мкг/доза
1	6	95,03	92,10	85,12
2	7	95,11	92,64	85,00
3	8	94,97	93,16	85,62
4	99	95,05	92,49	85,33
5	100	95,01	93,28	85,16
6	101	94,92	93,08	86,39
7	197	94,96	92,81	85,35
8	198	94,89	93,30	84,97
9	199	95,03	93,02	86,02
10	200	95,06	93,12	85,55
<i>Среднее</i>		95,00	92,90	85,45
<i>RSD, %</i>		0,07	0,42	0,54
<i>Макс. отклонения от среднего</i>		-0,11 мг, +0,11 мг	-0,80 мг, +0,40 мг	-0,48 мг, +0,94 мг

# Однородность доставляемой дозы (ДД) аэрозолей с сальбутамола сульфатом

№ п/п	№ до- зы	Вентолин аэрозоль		Саламол ЭКО аэрозоль		Сальбутамол аэрозоль	
		ДД, мкг/доза	Δ, %	ДД, мкг/доза	Δ, %	ДД, мкг/доза	Δ, %
1	3	94,50	+15,15	93,60	+13,52	84,18	-0,11
2	4	78,36	-4,52	71,03	-13,85	86,56	+2,71
3	5	84,60	+3,08	74,60	-9,52	82,46	-2,15
4	101	90,72	+10,54	95,26	+15,54	83,21	-1,26
5	102	87,84	+7,03	89,54	+8,60	84,12	-0,18
6	103	75,31	-8,60	81,45	-1,21	85,75	+1,75
7	104	73,52	-14,41	86,12	+4,45	81,14	-3,72
8	198	81,14	-1,13	74,52	-9,62	85,55	+1,51
9	199	82,20	+0,16	78,73	-4,51	87,12	+3,38
10	200	72,51	-11,65	79,65	-3,40	82,66	-1,92
<b>Среднее</b>		<b>82,07</b>		<b>82,45</b>		<b>84,28</b>	
<b>RSD<sub>S</sub></b>		<b>9,03</b>		<b>10,15</b>		<b>2,31</b>	



# Доза мелкодисперсных частиц препарата Беклометазон аэрозоль

Тип клапана	Тип насадки	Доза мелкодисперсных частиц, %		
		50 мкг/доза	100 мкг/доза	250 мкг/доза
<b>Требования ВР</b>		<b><math>\geq 35</math> %</b>	<b><math>\geq 35</math> %</b>	<b><math>\geq 25</math> %</b>
20 DR 376/75	V05.1227; D = 0,55 мм	45,38	39,04	19,06
20 DR 376/75	V05.1227; D = 0,35 мм	52,38	55,45	38,78
<b>20 DR 376/75</b>	<b>V05.1227; D = 0,25 мм</b>	<b>64,87</b>	<b>62,18</b>	<b>59,48</b>
<b>Беклазон ЭКО аэрозоль</b>		<b>61,35</b>	<b>55,36</b>	<b>49,48</b>

# Доза мелкодисперсных частиц препарата Сальбутамол аэрозоль

Тип клапана	Тип насадки	Доза мелкодисперсных частиц, %
		<i>Требования ВР <math>\geq 35</math> %</i>
		<i>Сальбутамол аэрозоль</i>
20 DR 376/50	V05.1227; <b>0,55</b> мм	<b>29,57 %</b>
20 DR 376/50	V05.1227; <b>0,35</b> мм	<b>42,21 %</b>
20 DR 376/50	V05.1227; <b>0,25</b> мм	<b>50,51 %</b>
		<i>Вентолин аэрозоль</i>
		<b>36,2 %</b>

# Доза мелкодисперсных частиц препарата Беклометазон аэрозоль в процессе выхода содержимого баллона

№№ доз	Доза мелкодисперсных частиц, %		
	50 мкг/доза	100 мкг/доза	250 мкг/доза
3-12	66,58	50,85	59,82
100-109	72,04	68,07	59,41
191-200	55,98	67,62	59,20
Среднее	<b>64,87</b>	<b>62,18</b>	<b>59,48</b>
Требования ВР	<b>≥35 %</b>	<b>≥35 %</b>	<b>≥25 %</b>

# Распределение массы дозы сальбутамола (100 мкг) по размерам (ED) на ступенях импактора D

Ступень	L	0	1	2	3	4	5	6	7	F
ED, мкм	>10	>9,0	9,0	5,8	4,7	3,3	2,1	1,1	0,7	0,4
Препарат	Вентолин аэрозоль 100 мкг/доза									
m, мкг	41,98	1,15	0,82	1,67	8,17	11,99	3,49	0,23	0,11	0,21
Препарат	Сальбутамола аэрозоль 100 мкг/доза									
m, мкг	26,10	0,70	0,79	3,06	17,75	23,89	9,10	0,22	0,17	3,55



# Средний аэродинамический диаметр массы (MMAD) и геометрическое стандартное отклонение (GSD)

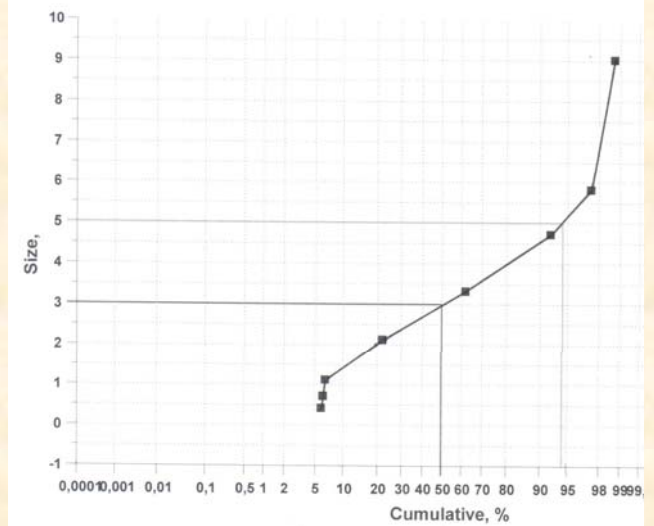
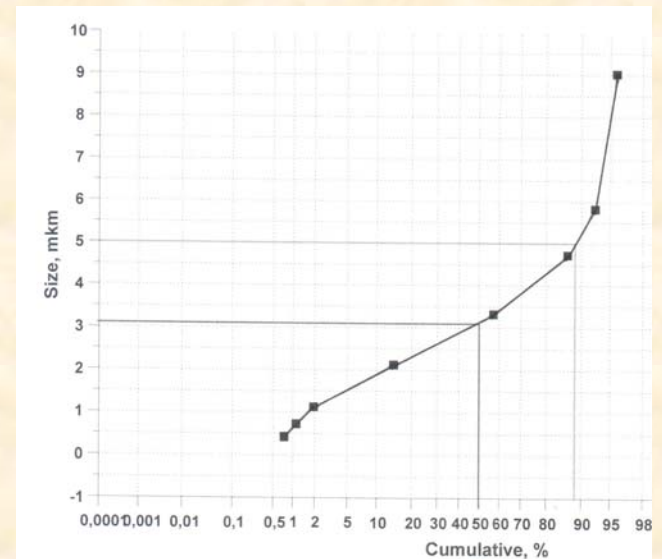
## 1. *Вентолин аэрозоль:*

- MMAD = 3,1 мкм
- GSD = 2,84

## 2. *Сальбутамол аэрозоль:*

- MMAD = 3,0 мкм
- GSD = 4,15

$$\text{GSD} = (\% D \leq \text{minD} : \% D \geq \text{minD})$$

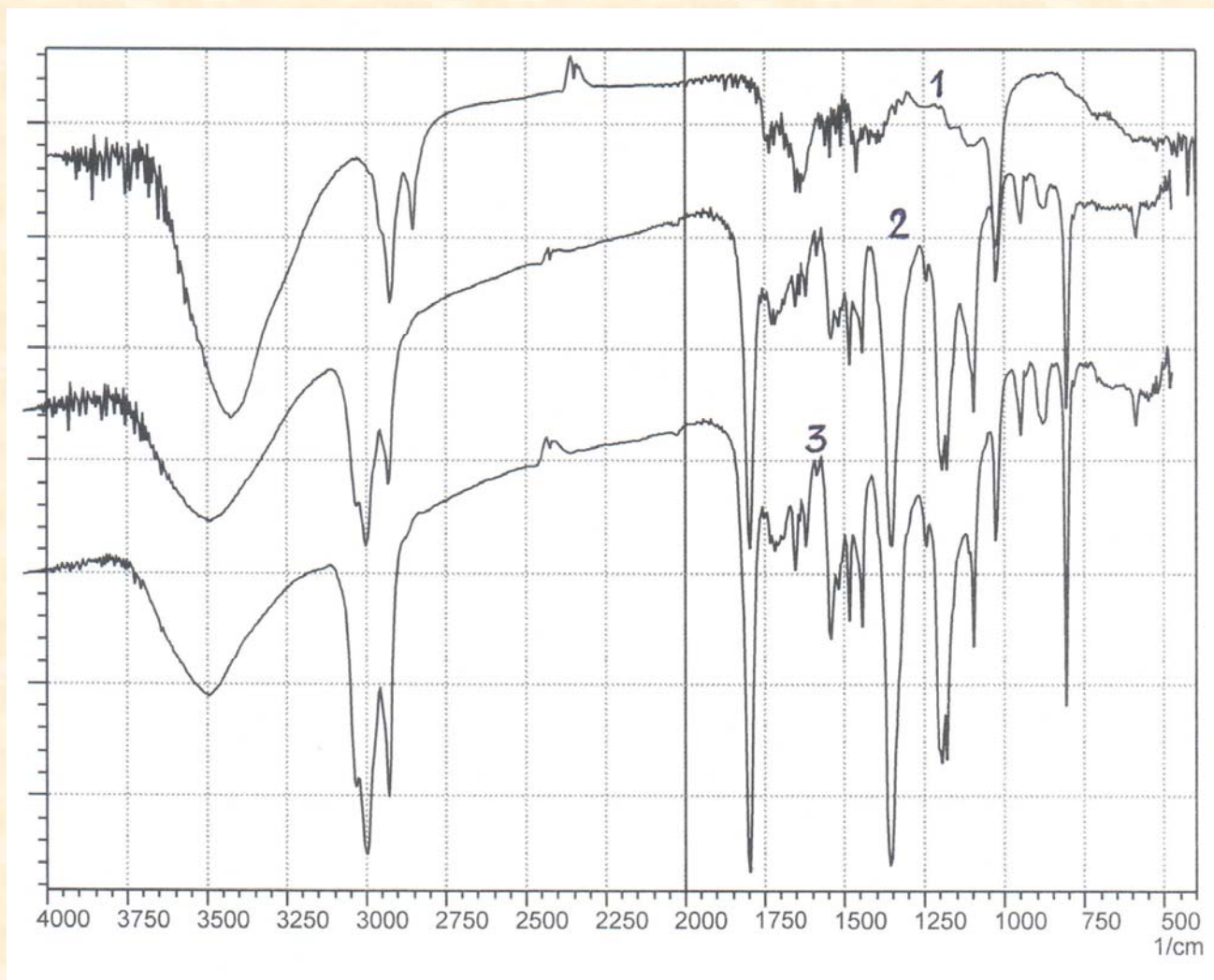


**Влияние смены температур  
на дозу мелкодисперсных частиц  
препарата Беклометазон аэрозоль  
50 мкг/доза, 100 мкг/доза, 250 мкг/доза**

<b>Дозировка</b>	<b>Доза мелкодисперсных частиц, %</b>		
	<b>Хранение: 25 °С</b>	<b>Охлаждение: 0 °С</b>	<b>Нагревание: 25 °С</b>
<b>50 мкг/доза</b>	<b>65,87</b>	<b>46,65</b>	<b>67,26</b>
<b>100 мкг/доза</b>	<b>62,18</b>	<b>52,75</b>	<b>64,93</b>
<b>250 мкг/доза</b>	<b>59,48</b>	<b>21,64</b>	<b>59,05</b>

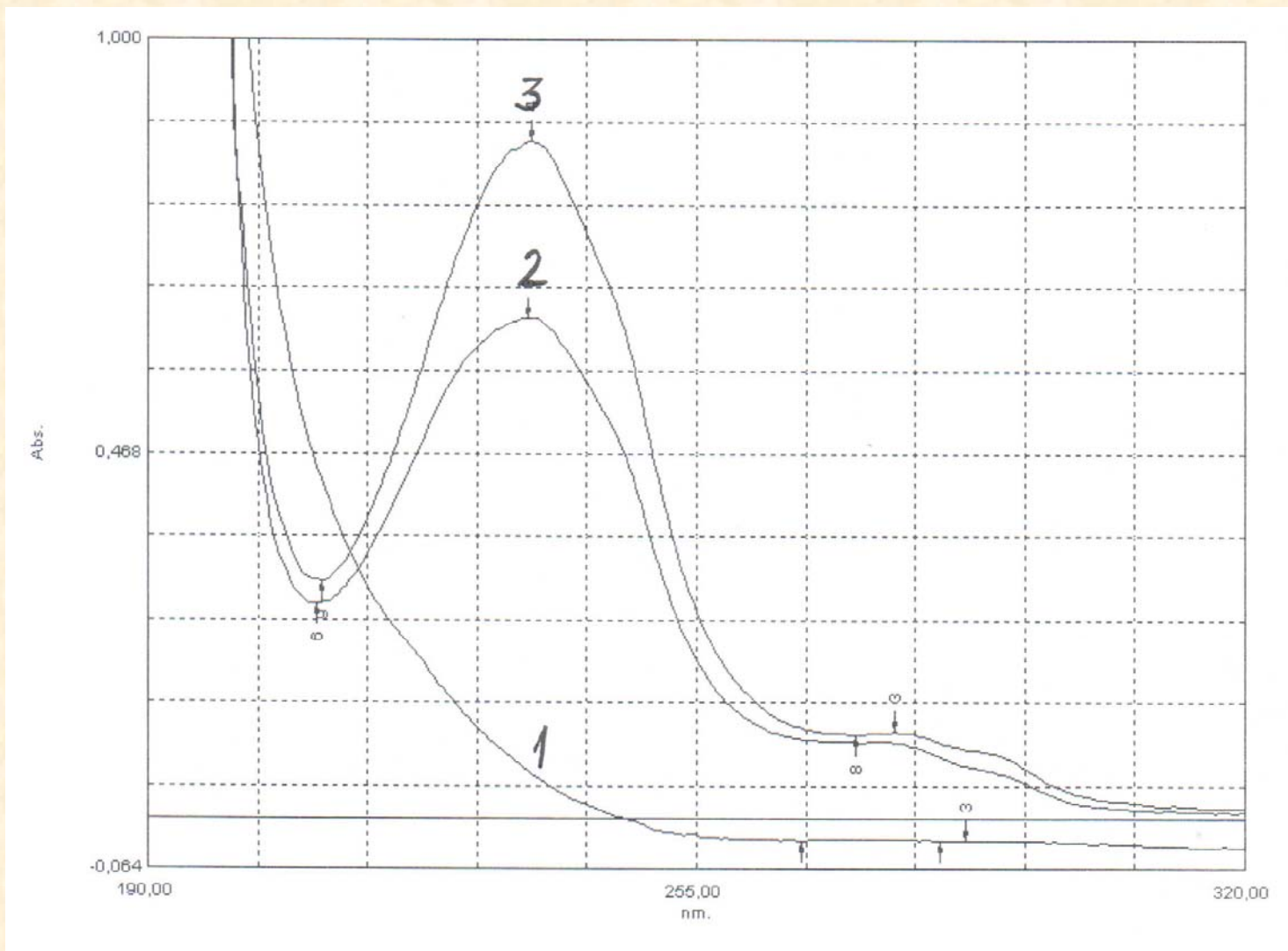
# ИК-спектры плацебо после 3 мес хранения:

1) растворителя; 2) плацебо 25 оС; 3) плацебо 40 оС

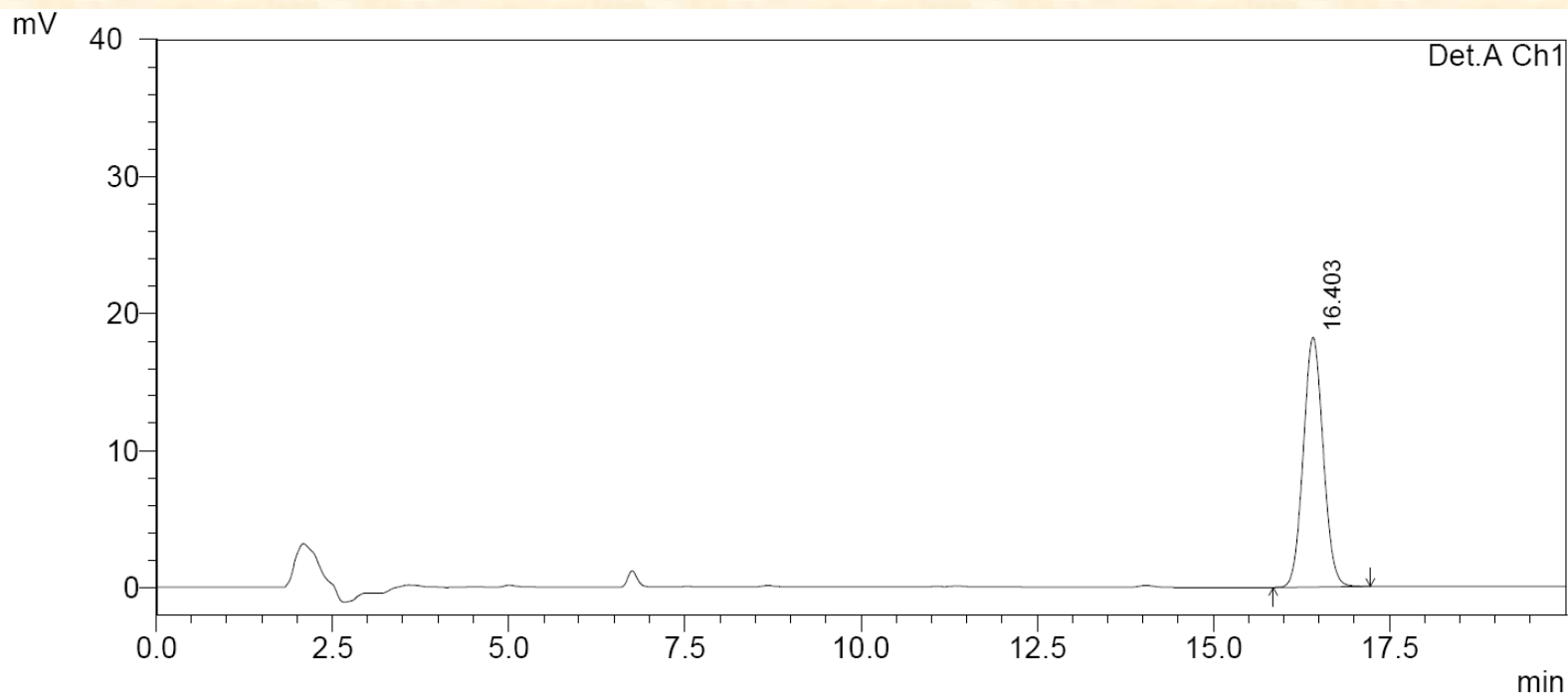


# УФ-спектры плацебо после 3 мес хранения:

1) растворителя; 2) плацебо 25 оС; 3) плацебо 40 оС



# Хроматограмма испытуемого раствора плацебо с выделившейся примесью



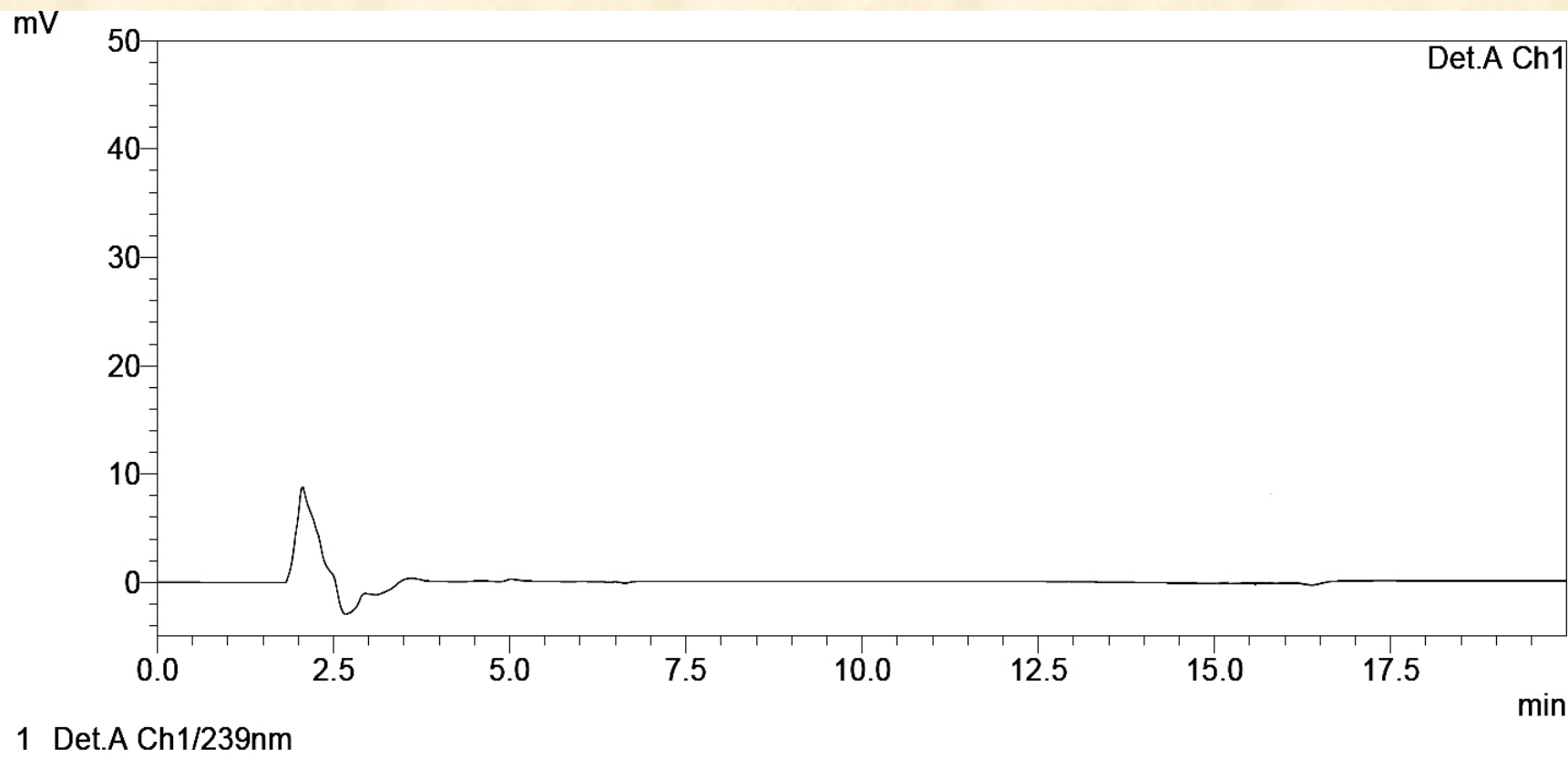
1 Det.A Ch1/239nm

PeakTable

Detector A Ch1 239nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area %	Resolution	Tailing Factor	Theoretical Plate#
1	16.403	295674	100.000	0.000	1.077	15810.534
Total		295674	100.000			

# Хроматограмма испытуемого раствора плацебо, контактировавшего с клапаном с уплотнительным элементом из резины 376





# Руководство по GMP ЕС

## Приложение 10. Производство дозированных аэрозольных препаратов под давлением для ингаляций

### Общие требования

1. В настоящее время существуют два распространенных метода производства и наполнения, а именно:

а) система двойного наполнения (наполнение под давлением).

б) процесс однократного наполнения (холодное наполнение).



# **Критические процессы технологии двойного дозирования:**

- 1. Растворение или суспендирование действующего вещества в этаноле.**
- 2. Дозирование раствора или суспензии в баллоны, обеспечивая однородность суспензии.**
- 3. Герметизация баллонов клапаном.**
- 4. Дозирование пропеллента HFC-134a.**
- 5. Проверка контейнеров на прочность и герметичность.**

# Руководство по GMP ЕС

## Приложение 10.

**Производство дозированных аэрозольных препаратов под давлением для ингаляций**

**8. Если используется процесс двойного наполнения, то для достижения правильного состава необходимо обеспечить, чтобы обе дозы имели точную массу. Для этой цели, как правило, желательно проводить 100 % контроль массы на каждом из этапов.**

# Содержание сальбутамола в препарате

№ баллона	Содержание сальбутамола в отмеренной дозе, % от 100 мкг	Отклонение от среднего, %
1	86,86	-3,64
2	89,31	-0,93
3	96,43	+6,97
4	95,16	+5,56
5	84,52	-6,24
6	85,13	-5,56
7	87,48	-2,96
8	94,69	+5,04
9	92,53	+2,65
10	89,33	-0,90
<i>Среднее</i>	<i>90,14</i>	
<i>RSD<sub>ср</sub></i>	<i>4,78</i>	
<i>Норма</i>	<i>От 80,0 до 120,0</i>	

# Технология однократного дозирования под давлением

1. Приготовление суспензии или раствора действующего вещества в этаноле *(при необходимости)*.
2. **Смешивание суспензии или раствора, или суспендирование микронизированного порошка действующего вещества в пропелленте HFC-134a в реакторе-гомогенизаторе под давлением.**
3. Герметизация пустых баллонов дозирующим клапаном.
4. Дозирование нерасфасованного препарата из реактора-гомогенизатора в герметизированные баллоны.
5. Проверка баллонов на прочность и герметичность.

# Технология двойного дозирования под давлением

1. Приготовление суспензии или раствора действующего вещества в этаноле *(при необходимости)*.
2. **Смешивание суспензии или раствора, или суспендирование микронизированного порошка действующего вещества с частью пропеллента HFC-134a в реакторе-гомогенизаторе под давлением.**
3. Герметизация пустых баллонов дозирующим клапаном.
4. Дозирование нерасфасованного концентрата из реактора-гомогенизатора под давлением в герметизированные баллоны.
5. **Дозирование остальной части пропеллента HFC-134a под давлением в герметизированные баллоны.**
6. Проверка баллонов на прочность и герметичность.



# Реактор-гомогенизатор производства ПК «Промвит» ([www.promvit.com.ua](http://www.promvit.com.ua))



# Чертеж дозирующего клапана типа 20 DPH 6376/25

<b>COSTER</b>	NAME: 20 mm UPSIDE-DOWN METERING VALVE	DRAW. N. TC.8543/OMF
	CODE: 20 DPH 6376/**/*	

## REFERENCES

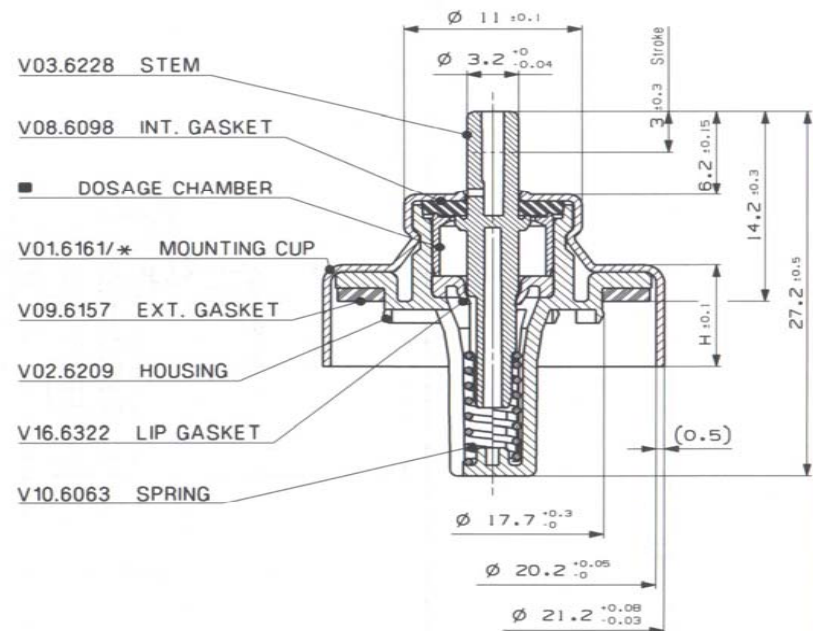
### COMPONENTS CODES AND MATERIALS

PART CODE	RAW MATERIAL	STD COLOUR	TRADE NAME	-SUPPLIER-
V03.6228	POM PHARMA	neutral	HOSTAFORM MT24U01	-TICONA-
V08.6098	CHLOROBUTYL PHARMA	dark grey	FCA 6320	-ACTION TECHNOLOGY-
■	POM PHARMA	neutral	HOSTAFORM MT24U01	-TICONA-
V01.6161/*	ALUMINIUM	silver anodized	EN AW-5005	-ALESPRI-
V09.6157	CHLOROBUTYL PHARMA	dark grey	FCA 6320	-ACTION TECHNOLOGY-
V02.6209	POM PHARMA	neutral	HOSTAFORM MT24U01	-TICONA-
V16.6322	LLDPE PHARMA	neutral	DOWLEX SC 2106	-DOW CHEMICAL COMPANY-
V10.6063	STAINLESS STEEL	-	AISI 302	-ADDA-

### ASSEMBLY MODIFICATIONS INDEX

MOD. N.	DATE	DESCRIPTION
/	13.12.2007	FIRST EMISSION
718	31.01.2008	MOUNTING CUP CODE UPDATED

VALVE CONTROL CYCLE N: T42F.002



*	MOUNTING CUP HEIGHT (H)
2	7.6
3	8.2

DOSAGE **	CODE ■
50 mcl	V16.6320
60 mcl	V16.6319
100 mcl	V16.6318

# Влияние пропеллента НФС-134а на жизнеспособность микроорганизмов

Тест-штамм	КОЕ/г исходно	КОЕ/г через 20 ч
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	$3,9 \times 10^6$	НО
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10702	$1,0 \times 10^6$	НО
<i>E. coli</i> ATCC 25922	$4,58 \times 10^6$	НО
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	$7,66 \times 10^6$	НО
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	$4,08 \times 10^6$	НО
<i>Salmonella typhimurium</i> 55	$6,0 \times 10^6$	НО
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	$2,5 \times 10^6$	НО
<i>A. niger</i> ВКПГf-156/7813	$5,4 \times 10^6$	НО
Примечание: НО – не обнаружено.		



## Дозированные препараты под давлением для ингаляций

- Сальбутамол ингаляция под давлением 100 мкг/доза (3 препарата)
- Беклометазон ингаляция под давлением 50 мкг/доза, 100 мкг/доза, 250 мкг/доза
- Сальбексон ингаляция под давлением 100 мкг/доза (сальбутамол) и 50 мкг/доза (беклометазон)

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

