

УДК 615.451.35.015.3

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ДЛЯ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТОВ САЛЬБУТАМОЛА В ФОРМЕ ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

Н. А. Ляпунов^{1*}, Е. П. Безуглая¹, В. А. Бовтенко¹, Ю. М. Столпер¹, В. Н. Баумер¹,
Е. Ю. Брылёва¹

Резюме. Исследованы и определены риски для таких функциональных характеристик аэрозолей сальбутамола для ингаляции, как однородность доставляемой дозы, распределение частиц сальбутамола на ступенях импактора Андерсена (прибора D) и респираторная фракция. Показано, что эти риски могут быть связаны с растворимостью сальбутамола сульфата (СС), составом препарата, содержанием воды в СС и этаноле, а также с распределением частиц СС по размерам. Показана связь между размерами частиц СС, скоростью их седиментации и функциональными характеристиками препарата. Исследованы свойства кристаллов СС и показана возможность наличия энантиомеров. Обсуждены риски, связанные с производственным процессом, материалами первичной упаковки и корректностью проведения процедур контроля качества. Показано, что использование баллонов из алюминиевого сплава EN AW-5052-0 без внутреннего покрытия не несёт риска выделения примесей металлов в препарат. Необоснованная замена насадок-ингаляторов может представлять риск для функциональных характеристик аэрозоля сальбутамола и его эквивалентности *in vitro* относительно референтного препарата.

Ключевые слова: сальбутамол, аэрозоль для ингаляции дозированных, функциональная характеристика, однородность доставляемой дозы, респираторная фракция, критический показатель качества, риск.

Об авторах: Н. А. Ляпунов – ORCID: 0000-0002-5036-8255;
Е. П. Безуглая – ORCID: 0000-0002-3629-7059;
В. А. Бовтенко – ORCID: 0000-0003-0895-6149;
Ю. М. Столпер – ORCID: 0000-0001-7652-7624;
В. Н. Баумер – ORCID: 0000-0003-4158-4981;
Е. Ю. Брылёва – ORCID: 0000-0002-8903-4922.

QUALITY RISK MANAGEMENT FOR SALBUTAMOL PRESSURIZED METERED DOSE INHALERS

N. A. Lyapunov^{1*}, E. P. Bezuglaya¹, V. A. Bovtenko¹, Yu. M. Stolper¹, V. N. Baumer¹, K. Yu. Bryleva¹

Abstract. The risks for the functional characteristics of Salbutamol pressurized metered dose inhaler (pMDI), such as the uniformity of delivered dose, the distribution of salbutamol particles at the stages of the Andersen impactor (apparatus D), and the respirable fraction, were studied and identified. It is shown that these risks can be associated with the solubility of salbutamol sulfate (SS), the formulation of pMDI, the water content in the SS and ethanol, as well as the particle size distribution of SS. A relationship is shown between the particle size distribution of the SS, the rate of their sedimentation and the performance characteristics of the preparation. The properties of SS crystals are investigated and the possibility of enantiomers presence is shown. The risks associated with the production process, the materials of the primary packaging and the correctness of the quality control procedures are discussed. It is shown that the use of containers made of aluminum alloy EN AW-5052-0 without internal coating does not pose the risk of the release of elemental impurities into the preparation. Unjustified replacement of actuators may pose a risk to the performance characteristics of Salbutamol pMDI and *in vitro* equivalence as compared with the reference medicinal product.

Keywords: salbutamol, pressurized metered dose inhaler, performance characteristic, uniformity of delivered dose, fine particle dose, critical quality attribute, risk.

Information about authors: N. A. Lyapunov – ORCID: 0000-0002-5036-8255;
E. P. Bezuglaya – ORCID: 0000-0002-3629-7059;
V. A. Bovtenko – ORCID: 0000-0003-0895-6149;
Yu. M. Stolper – ORCID: 0000-0001-7652-7624;
V. N. Baumer – ORCID: 0000-0003-4158-4981;
K. Yu. Bryleva – ORCID: 0000-0002-8903-4922.

¹ – Государственное научное учреждение «Институт монокристаллов» НАН Украины, 61072, Украина, г. Харьков, пр. Науки, 60

¹ – State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of the National Academy of Sciences of Ukraine, 60, Nauki ave., Kharkiv, 61072, Ukraine

* адресат для переписки:
E-mail: lyapunov.na@gmail.com
Тел.: +38 067 578 35 77

ВВЕДЕНИЕ

Сальбутамол – селективный агонист β_2 -адренорецепторов, который оказывает быстрое бронхолитическое действие и предназначен, в основном, для купирования приступов бронхиальной астмы (БА). При этом сальбутамол может также проявлять побочные эффекты, в частности, со стороны сердечно-сосудистой системы [1]. От надлежащего качества дозированных

аэрозолей сальбутамола для ингаляции зависит жизнь и здоровье больного БА.

Качество препарата закладывается на этапе фармацевтической разработки, подтверждается при трансфере технологии и обеспечивается при промышленном производстве [2]. При этом на первых двух этапах жизненного цикла аэрозоля для ингаляции необходимо провести оценку и предваритель-

ную валидацию процесса [3, 4], а при промышленном производстве следует применить чёткую систему мониторинга параметров процесса и контроля качества препарата [2]. При фармацевтической разработке аэрозолей для ингаляций (особенно суспензионных) применяется системный подход [3, 5], основанный на надёжных научных данных и управлении рисками для качества [6], что обусловлено исключительной важностью этих препаратов для больных БА.

Риски для качества аэрозолей для ингаляции могут быть обусловлены составом препарата, свойствами лекарственных и вспомогательных веществ, материалами первичной упаковки (баллон, дозирующий клапан, насадка-ингалятор и спейсер, при его наличии), взаимодействием препарата с материалами упаковки, параметрами производственного процесса, корректностью процедур контроля качества, а также условиями хранения лекарственного вещества и препарата. Вероятность возникновения рисков может быть малой, средней и высокой. Ошибки, приводящие к браку, зависят от научного уровня и методологии разработки [3, 5], а также от соблюдения правил GMP [7]. Поэтому вероятность проявления рисков может отличаться на разных предприятиях.

Препараты сальбутамола в форме дозированных аэрозолей для ингаляции содержат микронизированную субстанцию сальбутамола сульфата (СС), которая находится в баллоне в виде суспензии [1]. Физико-химические свойства СС и физические свойства суспензии необходимо учитывать при общей оценке рисков.

Ранее были опубликованы результаты исследований, демонстрирующие эквивалентность *in vitro* разработанного препарата *Сальбутамол аэрозоль* для ингаляций дозированный 100 мкг/доза и препарата *Сальбутамол-Тева аэрозоль* для ингаляций дозированный 100 мкг/доза [8]. Цель данной статьи – продемонстрировать влияние разных критических факторов на эквивалентность *in vitro* и качество аэрозолей сальбутамола для ингаляции, чтобы снизить возможные риски при их разработке, трансфере технологии и промышленном производстве.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали микронизированные субстанции СС, которые соответствовали требованиям монографии «Salbutamol sulfate» Европейской фармакопеи [9] и были поставлены тремя производителями. Исследовали лабораторные образцы препарата *Сальбутамол аэрозоль* для ингаляции дозированный 100 мкг/доза [8], которые содержали одну из указанных субстанций СС в виде суспензии в количестве 100 мкг в номинальной дозе (в пересчёте на 100% сухое вещество сальбутамол), этанол безводный и норфлуран [9]. Для изготовления образцов использовали клапаны с объёмом дозирующей камеры 25 мкл. Объектом исследований

служили также образцы опытной серии 10317 этого препарата, произведённой с использованием одной из субстанций СС.

Для сравнительных исследований использовали также препарат *Вентолин™ Эвохалер™* аэрозоль для ингаляции дозированный 100 мкг/доза (Глаксо Вэлком Продакшн, Франция; с. С95А, годен до 02.2020) [1] и лабораторные образцы двух аэрозолей сальбутамола, один из которых содержит этанол (96 %) и норфлуран, а другой – этанол (96%), олеиловый спирт и норфлуран [10]. Для изготовления этих образцов использовали клапаны с объёмом дозирующей камеры 50 мкл.

Объектами исследований были насадки-ингаляторы (актуаторы) с диаметром сопла 0,25 мм двух производителей и алюминиевые баллоны без внутреннего покрытия.

Распределение частиц по размерам СС определяли методом лазерной дифракции [9] на лазерном дифракционном анализаторе частиц «Shimadzu SALD-2201» («Shimadzu», Япония). Для приготовления суспензий использовали этанол безводный, в котором СС практически не растворим [9]. Методом лазерной дифракции определяли также распределение частиц СС по размерам в дозах препарата, которые выпускали с помощью актуатора в среду этанола безводного. Размер частиц определяли также методом оптической микроскопии [9] с помощью микроскопа с окуляр-микрометром «Krüss MBL 2100» («A. Krüss Optronik», Германия).

Кинетику седиментации суспензий СС в этаноле безводном определяли с помощью седиментационных аналитических весов CRYSTAL 200 («Gibertini S.A.», Италия). Содержание этанола (% об/об) находили по алкоголеметрическим таблицам [9], предварительно определяя плотность этанола при температуре 20 °С с помощью денситометра DMA 500 («Anton Paar», Австрия).

Качество СС контролировали по монографии «Salbutamol sulfate» [9] и исследовали методом рентгеновской дифракции порошка (РДП) [9]. Рентгенофазовый анализ проводили на порошковом дифрактометре «Siemens D500» («Siemens», Германия) в отфильтрованном медном излучении ($\lambda=1,54184\text{Å}$, графитовый монохроматор на вторичном пучке, геометрия Брегга-Брентано) при температуре ~20 °С в режиме шагового сканирования в интервале углов $2^\circ \leq 2\theta \leq 60^\circ$, шаг сканирования 0,02°. Расчёт рентгенограмм проводили по методу Ритвельда (программа FullProf [11]).

Сальбутамол определяли методом ВЭЖХ по валидированной методике [10] на хроматографе Shimadzu Prominence-i LC-2030C 3D («Shimadzu», Япония).

Распределение частиц сальбутамола на ступенях прибора D определяли в соответствии с общей статьёй 2.9.18 Европейской фармакопеи [9]. Ламинарный поток воздуха создавали вакуумным насосом ERWEKA

Vacuum Pump Type VP 1000, снабжённым измерителем скорости потока DFM 2 («Erweka», Германия). Средние аэродинамические диаметры массы (MMAD) рассчитывали по графикам зависимости относительного количества сальбутамола (относительно величины осаждённой суммарной фракции), прошедшего ступени прибора D, от эффективного размера частиц, осевших на этих ступенях [5, 12]. Геометрические стандартные отклонения (GSD) рассчитывали с помощью этих же графиков по формуле [5]:

$$GSD=(D84,13\% / D15,87\%)^{1/2}.$$

Однородность доставляемой дозы (ОДД) определяли в соответствии с общей статьёй «Preparations for Inhalation» Европейской фармакопеи [9] с использованием устройства для сбора дозы ERWEKA DUSA-MDI, вакуумного насоса ERWEKA HVP 1000 и расходомера типа DMF 2 («Erweka», Германия).

Содержание примесей металлов, выделившихся в препарат после двух лет его хранения при температуре 25 ± 2 °C, определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой [9] на атомно-эмиссионном спектрометре iCAP 6300 Duo («ThermoFisher Scientific», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Риски, связанные с составом препарата, свойствами сальбутамола сульфата и вспомогательных веществ

При фармацевтической разработке следует определить и изучить физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ, которые могут влиять на функциональные характеристики лекарственного препарата [3]. Для СС к таким свойствам следует отнести растворимость, содержание воды, размер частиц и свойства кристаллов [3]. Для анализа рисков необходимо, во-первых, исследовать эти физико-химические свойства и, во-вторых, определить их влияние на такие функциональные характеристики аэрозолей для ингаляции, как ОДД, респираторная фракция, профиль распределения частиц сальбутамола на ступенях прибора D и профиль прохождения ими ступеней прибора D [5, 9].

Растворимость СС и состав вспомогательных веществ. СС – гидрофильное вещество, которое практически не растворимо в норфлуране (НFC 134a) и легко растворимо в воде [9], поэтому его растворимость в этаноле возрастает с увеличением содержания воды, а также с повышением температуры. В этаноле безводном, содержащем 99,8% (об/об) этанола, при температурах 25 °C и 40 °C растворяется 91 мкг/мл и 115 мкг/мл СС соответственно. В этаноле (96%), содержащем 95,1% (об/об) этанола, при температурах 25 °C и 40 °C растворяется соответственно 377 мкг/мл и

1253 мкг/мл СС, то есть, больше чем в этаноле безводном в 4,1 и 10,9 раза. При смешивании суспензии СС в этаноле с норфлураном часть растворившегося в этаноле СС будет кристаллизоваться. Неуправляемая кристаллизация и перекристаллизация – факторы риска. Поэтому в аэрозолях сальбутамола рационально использовать этанол безводный в возможно минимальной концентрации, готовить суспензию при пониженной температуре и избегать перепадов температуры при хранении препарата.

Технологии однократного и двойного наполнения под давлением дают возможность производить аэрозоли сальбутамола на основе норфлурана без этанола [13]. Однако отсутствие в препарате этанола создаёт другие риски для ОДД [10] и респираторной фракции (рисунок 1).

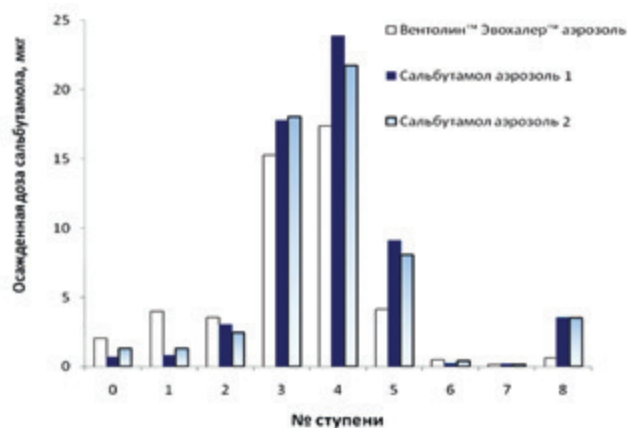


Рисунок 1. Профиль осаждения сальбутамола на ступенях прибора D: 1 – препарат Вентолин™ Эвохалер™ аэрозоль для ингаляций 100 мкг/доза; 2 – препарат Сальбутамол аэрозоль для ингаляций 100 мкг/доза, содержащий этанол (96%); 3 – препарат Сальбутамол аэрозоль для ингаляций 100 мкг/доза, содержащий этанол (96%), олеиловый спирт

Для препарата Вентолин™ Эвохалер™, не содержащего этанол, суммарная масса мелкодисперсных частиц сальбутамола, осаждаемая на ступенях 3–8, составляет 38,0 мкг и оказывается меньше, чем его респираторная фракция 54,7 мкг для препарата № 2, содержащего в одной дозе 1,36 мг этанола (96%) (рисунок 1). Поскольку распределение по размерам частиц СС в обоих препаратах практически идентично (рисунок 2), можно утверждать, что большая респираторная фракция СС обусловлена присутствием в составе этанола.

Увеличение содержания этанола (96%) до 2,02 мг/доза и дополнительное введение в состав препарата липофильного поверхностно-активного вещества (ПАВ) олеилового спирта (0,0625 мг/доза) практически не повлияло на профиль осаждения сальбутамола на ступенях прибора D и респираторную фракцию, которая составила 51,9 мкг. Однако более высокое содержание этанола в дозе может приводить к

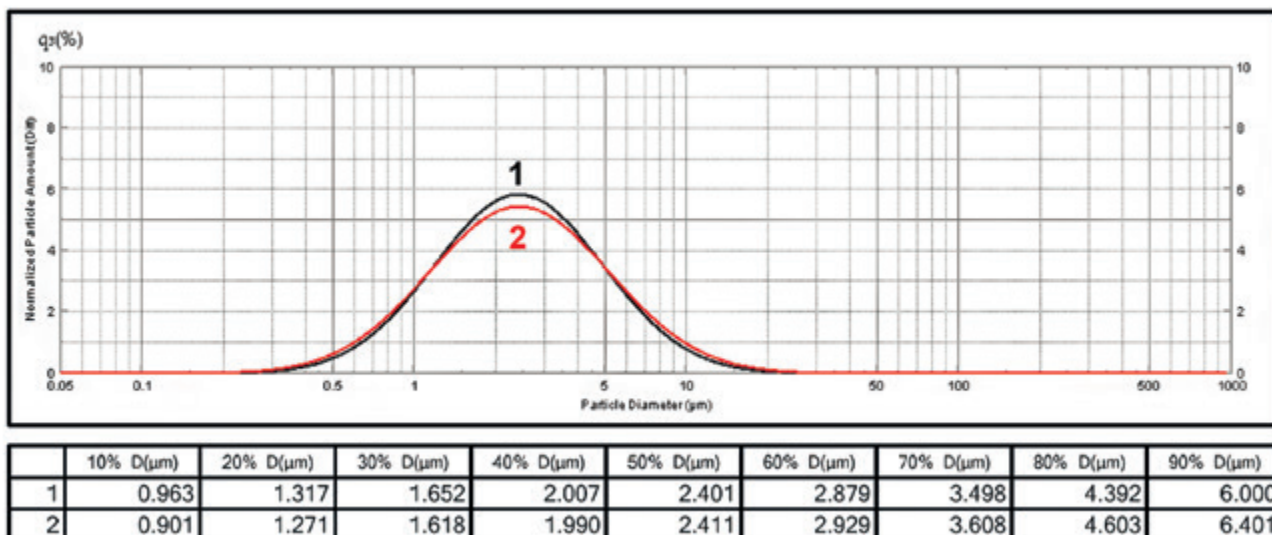


Рисунок 2. Распределение по размерам частиц СС в препарате Вентолин™ Эвохалер™ аэрозоль (1) и Сальбутамол аэрозоль (2)

уменьшению респираторной фракции сальбутамола [14]. Введение в состав препарата гидрофильного ПАВ полисорбата 80 оказалось критическим фактором для его аэродинамических свойств, что связано с агрегацией частиц СС в этаноле (96%) под влиянием этого ПАВ (рисунок 3).

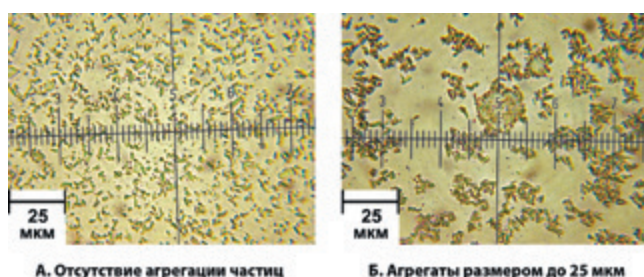


Рисунок 3. Микрофотографии суспензий СС микронизированного: А - в этаноле (96%); Б - в этаноле (96%) в присутствии полисорбата 80

Содержание воды. Критическим фактором для дозы мелкодисперсных частиц является повышенное содержание воды в субстанции СС и в этаноле [15]. При содержании в этаноле 6,5–7,5% (об/об) воды происходит флокуляция частиц гидрофильного СС в жидкой среде гидрофобного норфлурана и респираторная фракция сальбутамола резко уменьшается. Риск для респираторной фракции сальбутамола также создаёт примесь воды в норфлуране.

Размер частиц СС. Как правило, в микронизированных субстанциях для изготовления аэрозолей для ингаляции в виде суспензий не менее 95% частиц должны быть размером ≤5 мкм, а не менее 99% частиц ≤10 мкм [5]. На рисунке 4 представлено распределение частиц по размерам в порошках СС двух производителей. Проба субстанции № 1 была отобрана из верх-

ней части контейнера. Как видно из рисунка 4, в субстанции № 1 50% частиц имели диаметр ≤2,167 мкм, а 90% – ≤4,376 мкм; при этом 93,744% частиц имели размер ≤4,936 мкм, 99,812% частиц – ≤10,231 мкм, а максимальный размер частиц составил 21,210 мкм.

В субстанции № 2 50% частиц имели диаметр ≤4,850 мкм, а 90% частиц – ≤13,928 мкм; размеры лишь 82,003% – ≤10,231 мкм, а максимальный размер частиц составил 170,259 мкм.

Субстанции СС двух производителей существенно отличаются по размерам частиц (рисунок 4). Если субстанция № 1 практически соответствует установленным критериям приемлемости, то субстанция № 2 не пригодна для изготовления аэрозоля сальбутамола, хотя была предложена её производителем именно для этих целей.

Были изготовлены лабораторные образцы аэрозоля сальбутамола с субстанциями № 1 и 2, содержащие 1,9 мг/доза этанола безводного. На рисунке 5 представлены профили осаждения сальбутамола на ступенях прибора D, а на рисунке 6 профили прохождения частицами сальбутамола ступеней прибора D, полученные при исследовании изготовленных образцов.

Как следует из рисунков 5 и 6, профили осаждения частиц сальбутамола на ступенях прибора D и профили прохождения ими ступеней прибора D для двух препаратов, имеющих одинаковый состав и материалы упаковки, существенно отличаются, что обусловлено разным размером частиц СС. Суммарные количества мелкодисперсных частиц, осевшие на ступенях 3–8 прибора D, для препарата с сальбутамолом № 1 и препарата с сальбутамолом № 2 составили 54,68 мкг и 20,11 мкг соответственно, что в первом случае превышает в 1,6 раза нижний предел приемле-

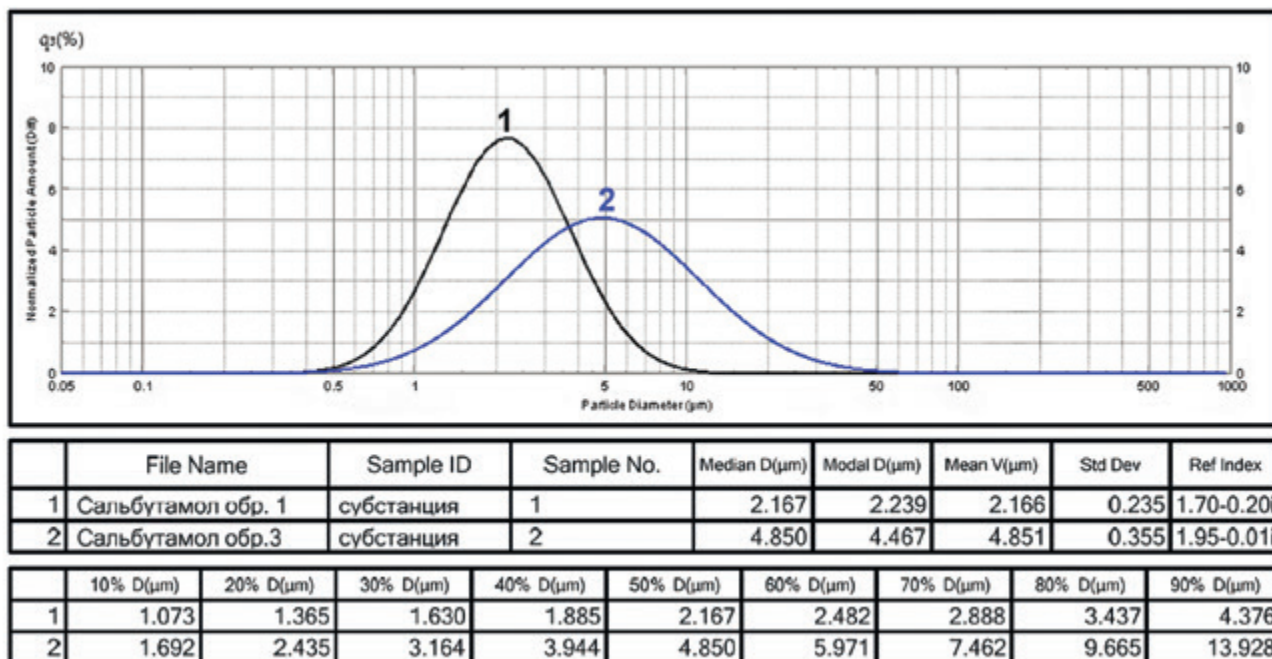


Рисунок 4. Распределение частиц по размерам в субстанциях СС разных производителей

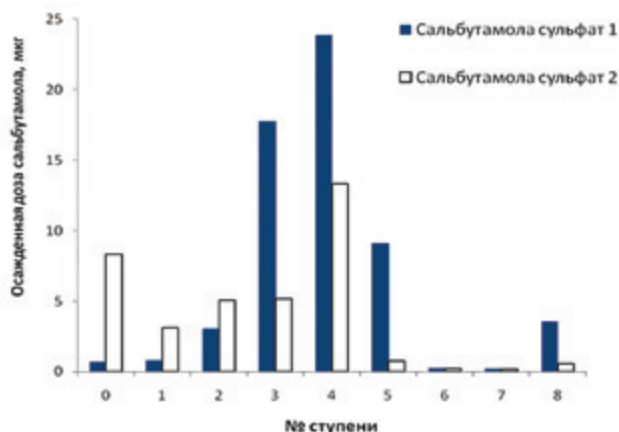


Рисунок 5. Профили осаждения сальбутамола на ступенях прибора D

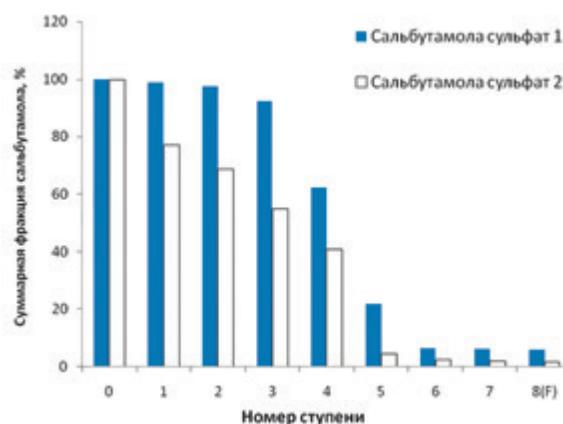


Рисунок 6. Профили прохождения сальбутамолом ступеней прибора D

мости ≥ 35 мкг [16], а во втором случае оказывается в 1,7 раза меньше этого предела. Для образцов препаратов с субстанциями № 1 и № 2 величины MMAD отличаются в 1,5 раза (2,9 мкм и 4,3 мкм), а значения GSD в 1,3 раза (1,57 и 2,03). Суммарная фракция крупных частиц сальбутамола, которые осаждаются внутри пресеппаратора и на ступенях 0, 1 и 2 прибора D, для препаратов с субстанциями № 1 и № 2 составили соответственно 30,65 мкг и 54,68 мкг. Эти частицы при вдохе оседают во рту и глотке [17] и при проглатывании могут обуславливать системные побочные эффекты [18].

Размер частиц СС – критический фактор для аэродинамических свойств препарата и соответственно эффективности его терапевтического действия и безопасности. Нормы распределения частиц по размерам

СС и методика их определения методом лазерной дифракции должны быть стандартизованы.

Суспензиям свойственна седиментационная неустойчивость. Скорость седиментации частиц дисперсной фазы суспензии описывается формулой Стокса:

$$u = 2 \cdot g \cdot (\rho - \rho_0) \cdot r^2 / 9 \cdot \eta, \quad (1)$$

где u – скорость седиментации частиц дисперсной фазы; $(\rho - \rho_0)$ – разница в плотности дисперсной фазы и дисперсионной среды; η – динамическая вязкость дисперсионной среды; r – радиус частиц дисперсной фазы.

По формуле Стокса скорость седиментации возрастает с увеличением размера частиц СС прямо пропорционально квадрату радиуса и оказывается тем

больше, чем меньше вязкость дисперсионной среды. На рисунке 7А представлена кинетика седиментации частиц субстанций СС № 1 и 2 в этаноле безводном.

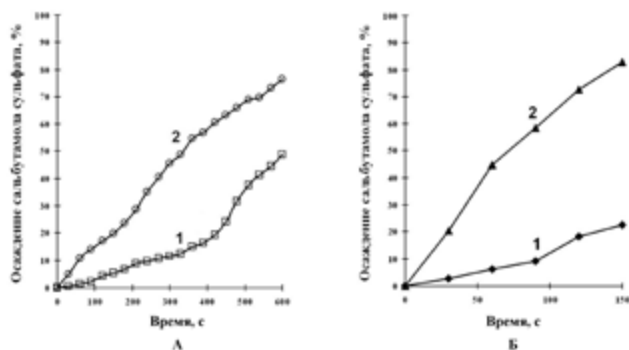


Рисунок 7. Кинетика седиментации субстанций СС № 1 и № 2 в этаноле безводном (А) (экспериментальные данные) и в смеси этанола с норфлураном (Б) (расчётные данные)

Как видно из рисунка 7А, в этаноле безводном микронизированная субстанция № 1 оседает медленно, а субстанция № 2 – гораздо быстрее, что представляет риск для однородности дозирования СС в виде суспензии в аэрозольные баллоны в ходе производственного процесса даже при её постоянном перемешивании и рециркуляции. Возникает также риск, связанный с тем, что в процессе дозирования суспензии в разные баллоны будут попадать фракции СС, отличающиеся по размеру частиц, что может обусловить несоответствие по показателю «Однородность доставляемой дозы».

При определении ОДД отрезок времени между встряхиванием баллона и выдачей дозы в устройство для сбора дозы [9] составляет около 30 с. В этаноле безводном за 30 с оседает 0,63% суспендированной субстанции № 1 и 4,85% субстанции № 2. При температуре 25 °С плотность этанола безводного 0,7852 г/см³, а динамическая вязкость – 1,096 мПа·с; плотность норфлурана в сжиженном состоянии в баллоне 1,206 г/см³, а динамическая вязкость – 0,202 мПа·с. При расчёте аддитивных величин плотности и динамической вязкости смешанного растворителя *этанол – норфлуран*, который является дисперсионной средой препарата, они соответственно составили 1,1785 г/см³ и 0,26 мПа·с. Т. е., динамическая вязкость дисперсионной среды определяется, главным образом, норфлураном и оказывается меньше динамической вязкости этанола безводного в 4,2 раза. Поэтому в баллоне крупные частицы СС должны оседать приблизительно в 4,2 раза быстрее, чем в этаноле безводном, как это показано на рисунке 7. В среде смешанного растворителя *этанол – норфлуран* к отверстиям дозирующей камеры клапана за 30 с могут осесть частицы сальбутамола в количестве 2,65% от его общей массы в баллоне в случае использования субстанции № 1 и 20,41% – в

случае субстанции № 2. Наличие большого количества крупных частиц в субстанции № 1 (от 10 мкм до 21 мкм), попавших в отдельные баллоны, может привести к их быстрому оседанию и, соответственно, к более высокому содержанию сальбутамола в первых трёх доставляемых дозах при испытании ОДД. При использовании субстанции № 2 этот риск намного больше, и такое явление может наблюдаться для всех баллонов.

Для образцов опытной серии 10317 препарата *Сальбутамол аэрозоль*, изготовленной с СС № 1, моделируя условия теста «Однородность доставляемой дозы», из баллона выпустили 2 технические дозы для заполнения препаратом дозирующей камеры клапана, а затем после встряхивания в течение 5 с и интервала 10 с (перед выпуском каждой дозы) в среду этанола безводного выпустили дозы № 1-3 (образец 1), дозы № 4-6 (образец 2), дозы № 7-9 (образец 3). На рисунках 8 и 9 представлено распределение по размерам частиц СС в таких трёх образцах, полученных для двух разных баллонов препарата с. 10317.

Таким образом, в одних баллонах отличие в распределении частиц по размерам СС в дозах 1-3, 4-6 и 5-7 было минимальным (рисунок 8), а в других баллонах размеры частиц СС в первых 3-х дозах не соответствовали критериям приемлемости (рисунок 9, кривая 1). Размеры ≤4,936 мкм и ≤10,231 мкм имели только 61,370% и 83,296% частиц соответственно, а размеры от 10,231 мкм до 391,689 мкм – около 17% частиц. В дозах 4-6 и 5-7 распределение частиц по размерам соответствовало таковому в баллоне № 1 (рисунки 8 и 9) и оставалось приблизительно одинаковым до 198-200-й доз.

Результаты исследований свидетельствуют, что процесс дозирования суспензии не был должным образом валидирован, и в часть баллонов попало достаточно большое количество крупных частиц СС, которые очень быстро (в течение 10 с) после встряхивания оседали и попадали в первые три дозы препарата. То есть, очень крупные частицы присутствовали только в первых трёх дозах, а не во всем объёме препарата, что свидетельствует о наличии крупных частиц в порошке, а не об их агрегации в препарате (см. рисунок 3Б).

Следует также отметить, что распределение частиц по размерам в пробе субстанции № 1 (рисунок 4), отобранной из верхнего слоя порошка в контейнере, практически идентично распределению частиц по размерам в дозах препарата 1-9 (рисунок 8) и в дозах 4-9 (рисунок 9, кривые 2 и 3), отобранных из баллонов № 1 и № 2, и существенно отличается в дозах 1-3, отобранных из баллона № 2 (рисунок 9, кривая 1). Если в отобранной пробе субстанции № 1, из которой была изготовлена серия 10317, максимальный размер частиц составил 21,210 мкм, то в дозах 1-3 – 391,689 мкм. Это свидетельствует о расслоении порошка СС в кон-

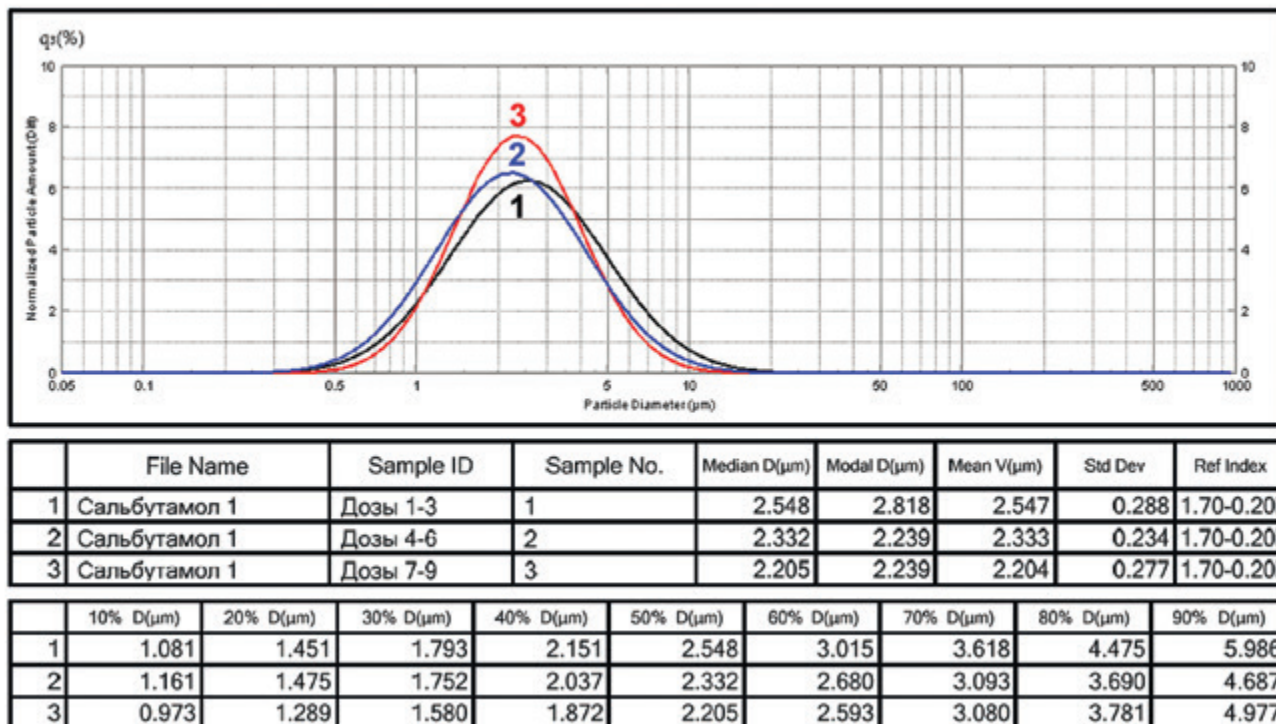


Рисунок 8. Распределение по размерам частиц СС в дозах, последовательно отобранных из баллона № 1 через 10 с после его встряхивания: 1–3 дозы (1), 4–6 дозы (2), 7–9 дозы (3)

тейнере при хранении и оседании в нижние слои более крупных частиц, которых не оказалось в пробе из верхнего слоя. Поэтому для входного контроля размера частиц следует разработать корректный порядок отбора средней пробы.

Исследовали влияние крупных частиц сальбутамола в первых 3-х доставляемых дозах на показатель «Однородность доставляемой дозы». Репрезентативные результаты исследований ОДД для баллонов № 3 и 4 представлены в таблице 1.

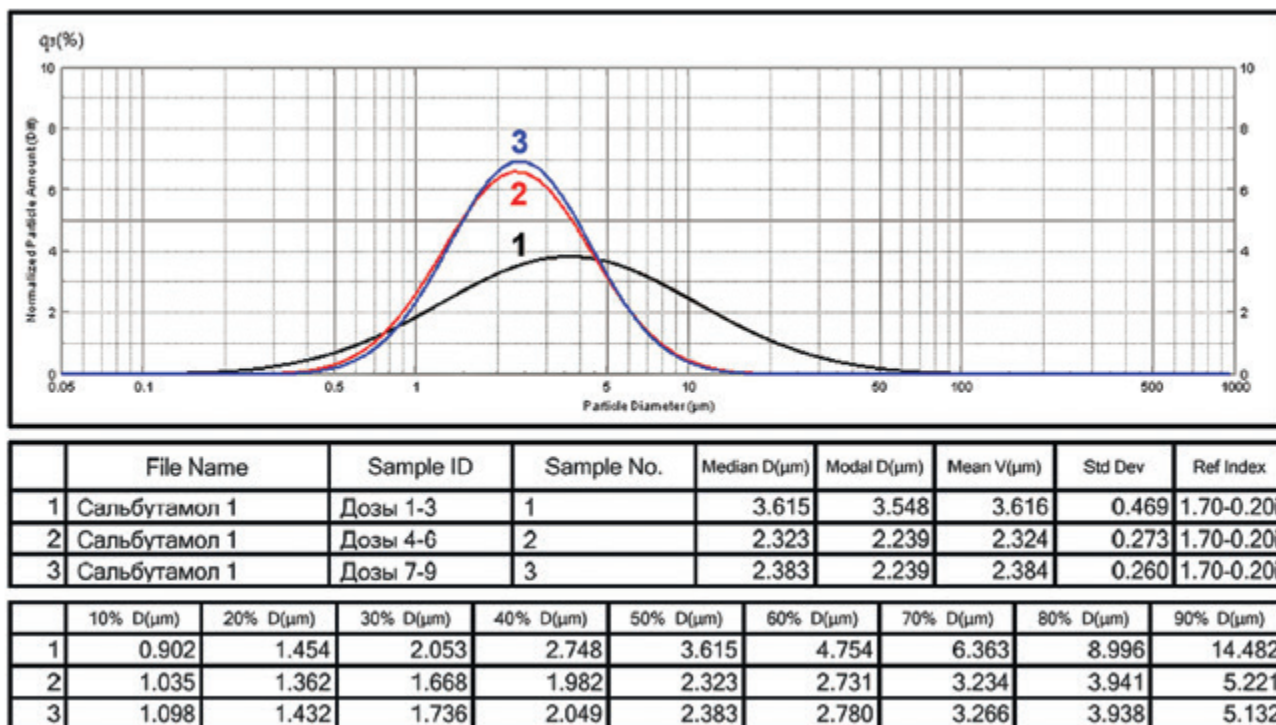


Рисунок 9. Распределение по размерам частиц СС в дозах, последовательно отобранных из баллона № 2 через 10 с после его встряхивания: 1–3 дозы (1), 4–6 дозы (2), 7–9 дозы (3)

Таблица 1.

Однородность доставляемой дозы (ДД) сальбутамола для образцов препарата Сальбутамол аэрозоль для ингаляции дозированный 100 мкг/доза (с. 10317)

№ пп	№ дозы	Влияние распределения частиц по размерам				Влияние режима герметизации (провокационные испытания)			
		Баллон № 3		Баллон № 4		Баллон № 5		Баллон № 6	
		ДД, мкг	Δ, %	ДД, мкг	Δ, %	ДД, мкг	Δ, %	ДД, мкг	Δ, %
1	1	76,39	-7,96	117,91	+28,91	92,82	+4,36	120,71	+46,55
2	2	79,31	-4,44	110,58	+20,89	94,50	+6,25	112,30	+36,34
3	3	79,23	-4,54	111,94	+22,38	113,43	+27,53	121,07	+46,99
4	99	95,53	+15,10	86,06	-5,91	88,36	-0,66	68,83	-16,43
5	100	75,01	-9,62	84,59	-7,52	98,22	+10,43	75,77	-8,01
6	101	82,44	-0,67	80,97	-11,48	94,44	+6,18	80,80	-1,90
7	102	84,82	+2,20	83,62	-8,58	95,26	+7,10	76,04	-7,68
8	198	83,74	+0,90	80,53	-11,96	101,86	+14,52	88,69	+7,68
9	199	89,03	+7,27	82,41	-9,90	84,12	-5,42	70,64	-14,24
10	200	84,44	+1,74	76,09	-16,81	26,44	-70,27	8,80	-89,32
Среднее		82,99		91,47		88,95		82,37	
RSD		7,35		16,98		26,23		39,91	
КО, мкг/доза		107,23		106,54		112,71		118,27	

Примечание. Первые две технические дозы не учитываются. Δ – отклонение от средней величины ДД. КО – результаты количественного определения сальбутамола в отмеренной дозе.

Согласно требованиям общей статье «Preparations for Inhalation» [9], содержание сальбутамола в одной ДД препарата для 9 из 10 результатов должно быть в пределах от 75% до 125% от среднего значения ДД, а во всех ДД – в пределах от 65% до 135%.

Как следует из таблицы 1, ОДД в баллоне № 3 соответствует установленным требованиям и находится на приемлемом уровне ($RSD=7,35$). Однако в серии препарата 10317 были обнаружены баллоны, для которых

в первых 3-х ДД содержание сальбутамола оказалось высоким, хотя и не превысило установленных критериев приемлемости (баллон № 4) (таблица 1). В эти баллоны, видимо, попали крупные фракции частиц СС, что негативно повлияло на ОДД сальбутамола ($RSD=16,98$). То есть, наличие частиц размером более 10 мкм в микронизированном порошке СС – критический фактор, от которого зависит такая функциональная характеристика препарата, как ОДД.

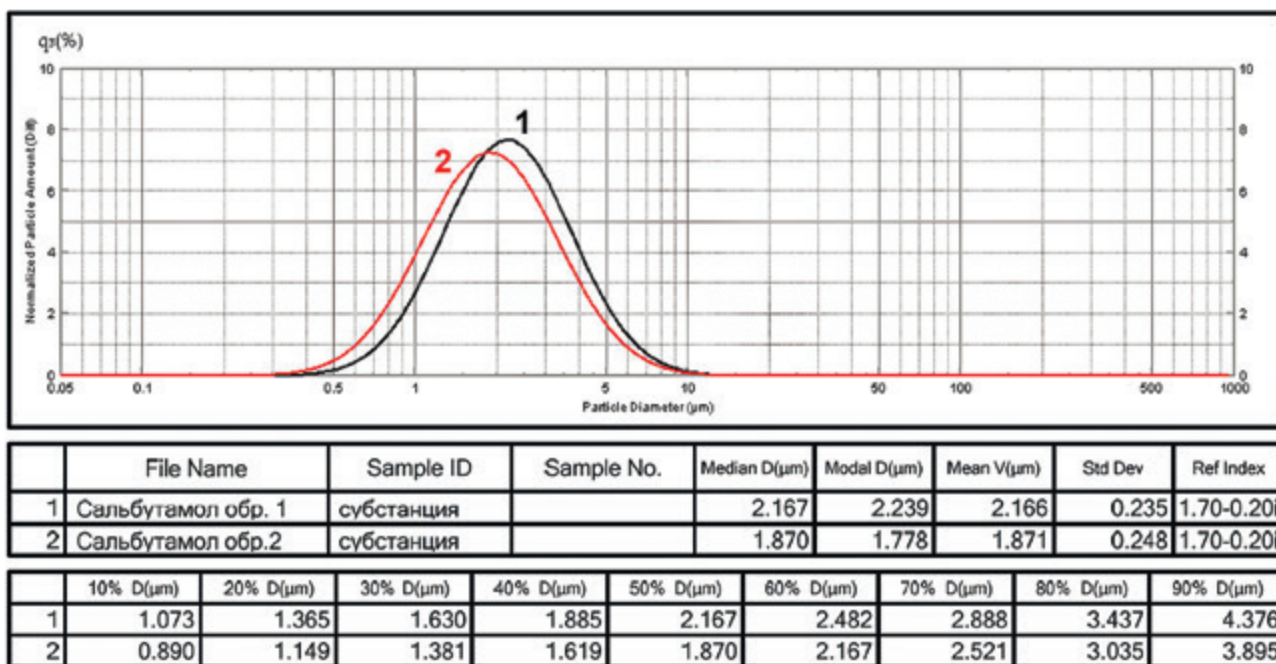


Рисунок 10. Распределение по размерам частиц СС в субстанциях двух производителей

Свойства кристаллов СС. В монографии «Salbutamol Sulfate» [9] указано, что СС может содержать энантимеры, содержание которых не нормируется, а методика их определения отсутствует. Поэтому методом РДП были исследованы микронизированные порошки СС двух производителей. Эти субстанции соответствовали требованиям монографии «Salbutamol Sulfate» [9] и нормам в отношении размера частиц (рисунок 10).

В базе данных Cambridge Structural Database (Version 5.39, updated February 2018) [19] имеются данные о кристаллическом строении СС, кристаллизующегося в моноклинной сингонии, пространственная группа Сс, полученные методом РДП (таблица 2). На рисунке 11 представлены рентгенограммы исследуемых образцов СС, а на рисунке 12 – результаты уточ-

нения рентгенограмм обеих субстанций СС по методу Ритвельда.

На рентгенограмме субстанции № 1 нет линий, обусловленных примесями, а результаты уточнения по методу Ритвельда хорошо согласуются с данными литературы о кристаллической структуре СС (таблица 2, рисунки 11А и 12А).

Для субстанции № 2 результаты уточнения по методу Ритвельда оказались несколько хуже. Во-первых, по сравнению с данными литературы и результатами, полученными для субстанции № 1 параметры элементарной ячейки, в частности, параметр *a*, заметно увеличены (таблица 2); во-вторых, на рентгенограмме субстанции № 2 наблюдаются малоинтенсивные пики, не соответствующие кристаллической структуре

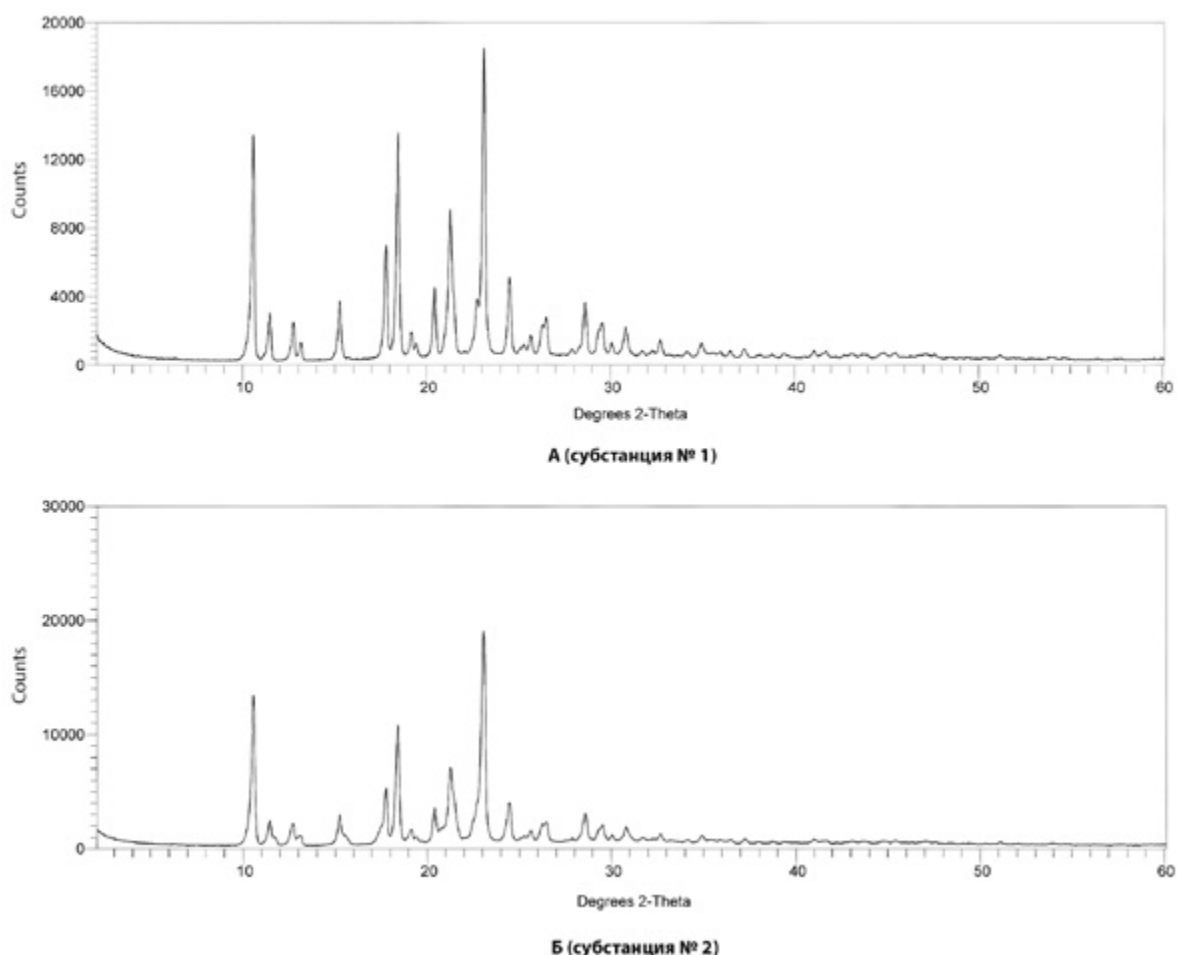


Рисунок 11. Рентгенограммы салбутамола сульфата двух производителей

Таблица 2.

Данные литературы о параметрах кристаллической решётки CCDC=SALBUTO2 и расчётные параметры решётки СС

Образец	Пр. гр.	a, Å	b, Å	c, Å	α, °	β, °	γ, °
CCDC=SALBUTO2	Сс	28,06986(10)	6,186384(26)	16,92605(5)	90	81,1328(3)	90
Субстанция № 1	Сс	28,0912(8)	61,19241(16)	16,9310(4)	90	81,1489(15)	90
Субстанция № 2	Сс	28,144(2)	6,1994(5)	16,9523(13)	90	81,369(5)	90

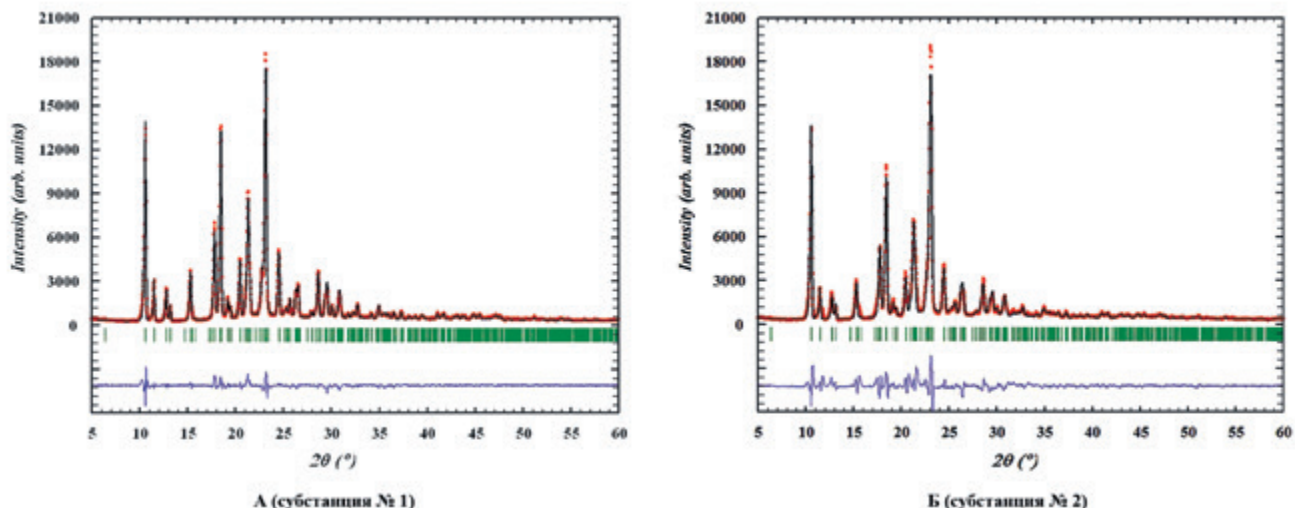


Рисунок 12. Результаты уточнения рентгенограммы субстанций СС № 1 и № 2 по методу Ритвельда.

Примечание. Приведены наложенные друг на друга рентгенограммы, полученные экспериментально (красный цвет) и вычислением (чёрный цвет); ряд вертикальных штрихов показывают положения дифракционных максимумов; разница между экспериментальными и вычисленными значениями интенсивности в каждой точке показана на нижней кривой

СС (рисунки 12Б и 13) и свидетельствующие о наличии ~2–3 масс.% примеси. Эта примесь входит в кристаллическую решётку субстанции № 2, вызывая в ней изменение параметров и заметные микронапряжения. Содержание сопутствующих примесей в субстанциях № 1 и 2 оказалось ниже учитываемого предела 0,05%, их суммарное содержание не превышало 0,05% и 0,10%, а количественное содержание основного вещества составляло 100,1% и 100,0% соответственно, что соответствует требованиям монографии «Salbutamol Sulfate» [9].

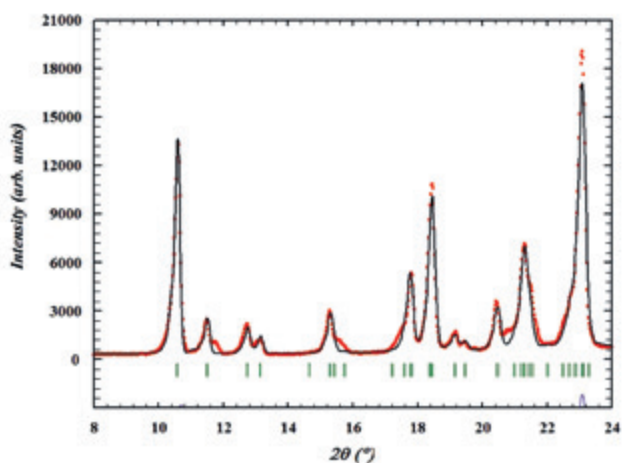


Рисунок 13. Малоугловая область рентгенограммы субстанции СС № 2.

Примечание. Видны посторонние пики, для которых нет пиков, соответствующих структурной модели

Искажение параметров решётки субстанции № 2, видимо, обусловлено примесью энантиомера, которая количественно определяется как салбутамол и не

учитывается при оценке качества СС. Влияние примеси энантиомера на эффективность и безопасность СС данного производителя, видимо, должно стать предметом научных исследований, а при выборе производителей СС следует учитывать не только результаты аналитических исследований в соответствии с фармакопейными требованиями, но и данные рентгеноструктурного анализа.

Риски, связанные с производством

При абсорбции влаги из воздуха частицы СС образуют агломераты и субстанция становится непригодной для производства аэрозолей для ингаляции. Поэтому хранить её необходимо в герметично закрытой упаковке, а при промышленном производстве целесообразно получать субстанцию в упаковке такого размера, который позволял бы полностью использовать субстанцию из вскрытой упаковки для производства одной серии.

На протяжении всего производственного процесса необходимо обеспечивать однородность распределения в спиртовой суспензии частиц СС, а при дозировании во флаконы – точность массы каждой дозы суспензии и норфлурана. Необходимо провести предварительную валидацию процесса [4] и при серийном производстве осуществлять его постоянный мониторинг [7].

Следует отметить ещё один серьёзный риск, связанный с используемыми компонентами первичной упаковки. У дозирующих клапанов разных производителей одинаковый диаметр алюминиевой капсулы, но они имеют свои конструкционные особенности. Например, высота стенки капсулы клапанов разных

производителей составляла от 6,6 мм до 8,2 мм, а глубина посадочного места под горловину баллона – от 4,6 мм до 5,9 мм; у них была разная длина и толщина штоков и т.д. Поэтому технологическая линия должна быть укомплектована соответствующими узлами для герметизации баллонов каждым видом клапанов. Параметры процесса герметизации также должны быть обоснованы для каждого вида клапанов. В противном случае существует большая вероятность риска микроразрушений клапана и неудовлетворительной герметизации баллонов.

Так, при герметизации баллонов с препаратом на соответствующем оборудовании клапанами № 1 максимальная потеря в массе баллонов из расчёта за 1 год составила 78,9 мг, что соответствовало 1,08% или 2,7 дозам, которые были учтены при обосновании избытка препарата при наполнении баллона (минимального наполнения) [5]. При исследованиях «наихудший случай» (провокационных исследованиях), заключающихся в герметизации баллонов с препаратом высококачественными, но отличающимися конструктивно клапанами № 2 на неадаптированном оборудовании и при необоснованных технологических режимах утечка составила около 365 мг/год, что соответствовало приблизительно 35 дозам и, соответственно, 70 дозам за 2 года. При испытании на ОДД из-за большой утечки препарата после 1 года хранения оставшегося количества было недостаточно для выдачи 200 полноценных доз из некоторых баллонов, несмотря на предусмотренный избыток 50 доз. В репрезентативных баллонах № 5 и 6 доставляемые дозы под номером 200 были соответственно на 70,27% и 89,32% меньше средней величины ДД (таблица 1). Кроме того, в баллон № 6 из-за недостаточного обеспечения однородности суспензии при её дозировании попало значительное количество крупной фракции СС, что привело к высокому содержанию сальбутамола в первых 3-х дозах и несоответствию критериям приемлемости по данному тесту (RSD с 7,35% в случае баллона № 3 возросло до 39,91% в случае баллона № 6) (таблица 1).

Согласно ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» [20], если масса содержимого упаковки менее 15 г, средняя скорость утечки для 12 упаковок не должна превышать 525 мг/год и ни для одной из них – 750 мг/год. Если хотя бы для одной упаковки скорость утечки превышает 750 мг/год (но не более 1,1 г/год), то испытание на утечку проводят ещё на 24 упаковках. Не более 2 упаковок из 36 могут иметь скорость утечки больше 750 мг/год и ни для одной упаковки из 36 скорость утечки не должна превышать 1,1 г/год. При этом в отличие от Фармакопеи США [12] не указано, что эти требования применимы только к аэрозолям для местного применения с клапанами непрерывно действия.

Количественное содержание сальбутамола в аэрозолях нормируют в одной отмеренной дозе в пределах от 80 мкг до 120 мкг [16]. Для аэрозоля сальбутамола с объёмом дозирующей камеры клапана 25 мкл средняя масса дозы составляет 30 мг; при этом в баллон помещают с избытком 250 доз. При исходном содержании сальбутамола 105 мкг/доза и при утечке 525 мг/год к концу срока годности его содержание должно оказаться 122,1 мкг/доза, при утечке 750 мг/год – 131,3 мкг/доза, а при утечке 1100 мкг/доза – 148,3 мкг/доза, что больше верхнего предела содержания сальбутамола. Т.е., фармакопейные нормы утечки содержимого упаковки не могут быть общепринятыми для всех аэрозолей для ингаляции, а должны быть индивидуально обоснованы для каждого препарата.

Риски, связанные с материалами первичной упаковки

При замене производителя клапана требуются исследования экстрагируемых и выделяемых веществ [3, 5], представляющих риск для качества препарата. Кроме того, критическим фактором является номинальный объём дозирующей камеры и допустимые отклонения, так как эти параметры непосредственно связаны с точностью и однородностью дозы, а также расчётом минимального наполнения.

Использование алюминиевых баллонов без покрытия практически не несёт риска для качества, связанного с выделением элементов, которые следует определять в препаратах для ингаляции в соответствии с руководством ICH Q3D [21]. Было проведено количественное определение элементов после хранения аэрозоля сальбутамола [8] в течение 2-х лет в алюминиевых баллонах без внутреннего покрытия. Алюминиевый сплав марки EN AW-5052-0, из которого изготовлены баллоны, кроме Al содержит 0,25% Si, 0,40% Fe, 0,10% Cu, 0,10% Mn, 2,2–2,8% Mg, 0,15–0,35% Cr, 0,10% Zn; любого другого элемента допускается ≤0,05%, а их суммы – ≤0,15%. Из элементов, входящих в алюминиевый сплав марки EN AW-5052-0, в руководстве ICH Q3D относительно препаратов для ингаляции нормируются допустимые суточные экспозиции (PDE) только для Cu (30 мкг/сутки) и Cr (3 мкг/сутки). С учётом максимально допустимых при применении аэрозоля сальбутамола 8 доз в сутки после двух лет его хранения при температуре 25±2 °С суточные экспозиции элементов составили: 0,001 мкг/сутки для Al, 0,00003 мкг/сутки для Cr, 0,0006 мкг/сутки для Fe и 0,009 мкг/сутки для Mg. Другие элементы в препарате не обнаружены.

Большой риск для респираторной фракции сальбутамола представляет замена насадки-ингалятора (актуатора) без соответствующего научного обоснования. На рисунке 14 представлены статические отпечатки факелов распыления для аэрозоля сальбута-

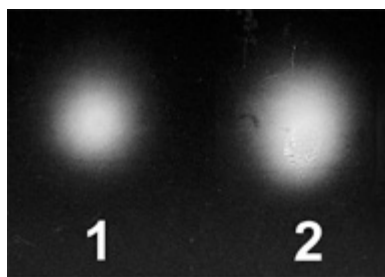


Рисунок 14. Статические отпечатки факелов распыления для аэрозоля сальбутамола, полученные с помощью актуаторов двух производителей

мола [8, 12] при использовании актуаторов с одинаковыми диаметрами выходного отверстия 0,25 мм двух производителей.

Как видно из рисунка 14, при одинаковом диаметре выходного отверстия насадки-ингалятора диаметры факелов распыления существенно отличаются, что обуславливает разное осаждение сальбутамола на ступенях прибора D (рисунок 15).

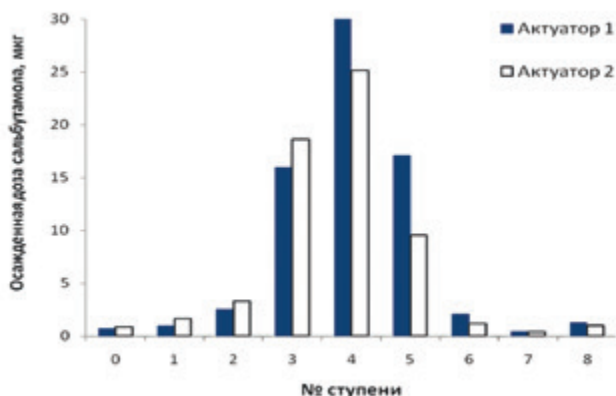


Рисунок 15. Профили осаждения сальбутамола на ступенях прибора D при использовании актуаторов двух производителей

При использовании актуатора 2 на ступенях 3–8 осело 55,99 мкг сальбутамола, что оказалась меньше респираторной фракции в случае актуатора 1 (67,11 мкг) на 16,6%. При этом нереспираторная фракция, осевшая внутри пресепаратора и на ступенях 0–3, при использовании актуатора 2 составила 34,78 мкг и оказалась больше на 42,7%, чем при использовании актуатора 1 (24,37 мкг).

Таким образом, образцы одного и того же препарата с разными актуаторами оказались неэквивалентны друг другу в опытах *in vitro* [18]. Соответственно препарат с актуатором № 2 неэквивалентен *in vitro* референтному препарату Сальбутамол-Тева аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза [8, 22], а замена актуатора 1 на актуатор 2 несёт риск для эффективности и безопасности разработанного препарата.

Риски, связанные с корректностью процедур контроля качества

Основной риск при контроле качества готовой продукции связан с получением ошибочных результатов при проведении испытаний по показателям «Респираторная фракция» и «Однородность доставляемой дозы». Некорректные результаты этих тестов могут быть обусловлены неправильной сборкой приборов А и/или D, выбором неподходящего переходника для фиксации насадки-ингалятора в приборе, недостаточной герметичностью устройства для сбора дозы вследствие необратимой деформации фторопласта в процессе его продолжительной эксплуатации. Кроме того, при выпуске большого количества доз существует риск закупорки сопла частицами лекарственного вещества и/или оседания на внутренней поверхности насадки-ингалятора значительного количества лекарственного вещества, которое может с очередной дозой попасть внутрь устройства для сбора доз. Для аэрозолей сальбутамола вероятность такого риска можно оценить как малую или среднюю, однако рекомендуется при проведении испытаний после выпуска 100 доз промывать актуатор водой и этанолом, а затем высушивать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы и определены риски для таких функциональных характеристик аэрозолей сальбутамола для ингаляции, как ОДД и респираторная фракция. Эти риски связаны с растворимостью СС в этаноле, составом препарата (наличие этанола и ПАВ), содержанием воды в СС и этаноле, а также распределением частиц СС по размерам. Показана связь между размерами частиц СС, скоростью их седиментации и указанными функциональными характеристиками препарата. Методом РДП исследованы свойства кристаллов СС и показана возможность наличия в них энантиомеров. Обсуждены риски, связанные с производственным процессом, материалами первичной упаковки и корректностью проведения процедур контроля качества. Показано, что использование баллонов из алюминиевого сплава марки EN AW-5052-0 не несёт риска выделения примесей металлов в препарат при хранении. Необоснованная замена насадок-ингаляторов может приводить к существенному изменению функциональных характеристик аэрозолей сальбутамола, что представляет риск для эффективности и безопасности препарата, а также его эквивалентности *in vitro* с референтным препаратом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко. К.: МОРИОН, 2016. 2416 с. [Compendium 2016 – lekarstvennyye preparaty / Pod red. V.N. Kovalenko. [Compendium 2016 - drugs / Ed. V. N. Kovalenko.] K.: MORION, 2016. 2416 s.]

2. EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011.
3. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH. – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development), June 2009.
4. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions, 27 February 2014.
5. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. London, 21 June 2006.
6. EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011.
7. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Available at: <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index.en.htm> (accessed 15.07.2018)
8. Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Бовтенко В. А., Столпер Ю. М. Сравнительное исследование аэродинамических свойств аэрозолей салбутамола // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 1(22). С. 54–61. [Lyapunov N. A., Bezuglaya E. P., Bovtenko V. A., Stolper Yu. M. Sravnitel'noe issledovanie aerodinamicheskikh svoystv aerozolei sal'butamola // Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. [Comparative study of the aerodynamic properties of salbutamol aerosols // Development and registration of drugs.] 2018. № 1(22). P. 54–61.]
9. European Pharmacopoeia. 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. 4016 p.
10. Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Бовтенко В. А., Столпер Ю. М. Обоснование нового подхода к оценке качества дозированных аэрозолей для ингаляций на этапе их разработки // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016. № 5(226). Вып. 33. С. 170–179. [Lyapunov N. A., Bezuglaya E. P., Bovtenko V. A., Stolper Yu. M. Obosnovanie novogo podkhoda k otsenke kachestva dozirovannykh aerozolei dlya ingyalyatsii na etape ikh razrabotki // Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. [Justification of the new approach to assessing the quality of metered aerosols for inhalation at the stage of their development // Scientific Gazette of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.] 2016. № 5(226). V. 33. P. 170–179.]
11. Rodriguez-Carvajal J., Roisnel T. Full Prof. 98 and Win PLOTR: New Windows 95/NT Applications for Diffraction. Commission for Powder Diffraction, International Union of Crystallography, Newsletter № 20 (May-August) Summer 1998.
12. USP 36–NF 31. The United States Pharmacopeia and National Formulary 2012 – Copyright © 2012 The United States Pharmacopoeial Convention 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852 – Printed in the United States by United Book Press, Inc., Baltimore, MD. 5642 p.
13. Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Бовтенко В. А., Столпер Ю. М. Новые технологии производства дозированных аэрозольных препаратов для ингаляций под давлением // Фармаком. 2011. № 1/2. С. 65–74. [Lyapunov N. A., Bezuglaya E. P., Bovtenko V. A., Stolper Yu. M. Novye tekhnologii proizvodstva dozirovannykh aerazol'nykh preparatov dlya ingyalyatsii pod davleniem // Farmakom. [New technologies for the production of metered-dose aerosol preparations for inhalation under pressure // Farmakom.] 2011. № 1/2. P. 65–74.]
14. Бовтенко В. А., Безуглая Е. П., Столпер Ю. М., Ляпунов Н. А. Изучение свойств препаратов салбутамола сульфата в форме дозированных ингаляторов под давлением Фармаком. 2018. № 1. С. 57–70. [Bovtenko V. A., Bezuglaya E. P., Stolper Yu. M., Lyapunov N. A. Izuchenie svoystv preparatov sal'butamola sul'fata v forme dozirovannykh ingyalyatorov pod davleniem Farmakom. [The study of the properties of drugs salbutamol sulfate in the form of metered-dose inhalers under pressure Farmakom.] 2018. № 1. P. 57–70.]
15. Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Бовтенко В. А., Столпер Ю. М. Аналитическое обеспечение фармацевтической разработки лекарственных средств для ингаляций под давлением. Выбор состава и упаковки // Фармаком. 2008. № 3. С. 65–77. [Lyapunov N. A., Bezuglaya E. P., Bovtenko V. A., Stolper Yu. M. Analiticheskoe obespechenie farmatsevticheskoi razrabotki lekarstvennykh sredstv dlya ingyalyatsii pod davleniem. Vybora sostava i upakovki // Farmakom. [Analytical support of pharmaceutical development of drugs for inhalation under pressure. The choice of composition and packaging // Farmakom.] 2008. № 3. P. 65–77.]
16. Salbutamol Pressurised Inhalation // British Pharmacopoeia. 2013. V. III.
17. Lippmann M. Regional Deposition of Particles in the Human Respiratory Tract. Comprehensive Physiology. 2011. P. 213–232.
18. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP) Including the Requirements for Demonstration of Therapeutic Equivalence between two Inhaled Products for Use in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Adults and for Use in the Treatment of Asthma in Children and Adolescents. London, 22 January 2009.
19. Groom C. R., Bruno I. J., Lightfoot M. P., Ward S. C. Acta Cryst. 2016. B72. P. 171–179.
20. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2. / МЗ РФ. М., 2015. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XIII izd. T. 2. / [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. T. 2.] MZ RF. M., 2015.]
21. EMA/CHMP/ICH/353369/2013 ICH guideline Q3D on elemental impurities, 25 July 2016.
22. Регистр лекарственных средств России [Registr lekarstvennykh sredstv Rossii]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru> (accessed 30.10.2017).