

УДК 615.451.35.015.3

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АЭРОДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АЭРОЗОЛЕЙ САЛЬБУТАМОЛА

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

Резюме. Исследованы аэродинамические свойства разработанного препарата-дженерика «Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза» и препарата «Сальбутамол-Тева, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза» на приборах А, С, D и E в соответствии с общей статьей 2.9.18 Европейской Фармакопеи. Показана эквивалентность *in vitro* препарата-дженерика и препарата сравнения по таким аэродинамическим характеристикам, как доза мелкодисперсных частиц, распределение частиц по размерам, относительное количество сальбутамола, прошедшего ступени приборов, средний аэродинамический диаметр массы (MMAD) и геометрическое стандартное отклонение (GSD). Показано, что прибор А целесообразно использовать для контроля респираторной фракции, а приборы D и E – для определения распределения частиц по размерам, MMAD и GSD.

Ключевые слова: сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный, импиджер, импактор, доза мелкодисперсных частиц, распределение частиц по размерам.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF AERODYNAMIC PROPERTIES OF SALBUTAMOL PRESSURIZED METERED DOSE INHALERS

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

Abstract. The aerodynamic properties of the developed generic product Salbutamol metered dose inhaler 100 µg/dose and Salbutamol-Teva metered dose inhaler 100 µg/dose using apparatuses A, C, D and E in accordance with the general article 2.9.18 of the European Pharmacopoeia have been studied. *In vitro* equivalence of the generic product and the comparator with regard to such aerodynamic characteristics as the fine particle dose, the particle size distribution, the relative amount of salbutamol passed through the apparatus stages, the mass median aerodynamic diameter (MMAD), and the geometric standard deviation (GSD) has been shown. It is shown that the device A is useful for testing of the respirable fraction, and the apparatuses D and E are suitable for the assessment of the particle size distribution, MMAD and GSD.

Keywords: salbutamol, pressurized metered dose inhaler, impinger, impactor, fine particle dose, particle size distribution.

1 – ГНУ «Институт монокристаллов» НАН Украины, 61072, Украина, г. Харьков, пр. Науки, д. 60

1 – Institute for Single Crystals of the National Academy of Sciences of Ukraine, 60, Nauki av., Kharkiv, 61072, Ukraine

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

ВВЕДЕНИЕ

При вдыхании аэрозолей для ингаляций оседание аэрозольных частиц в разных отделах дыхательного тракта зависит от их размера [1] и коррелирует с оседанием частиц в разных ступенях прибора D, описанного в общей статье 2.9.18 «Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles» Европейской Фармакопеи [2]. Эта корреляция представлена на рисунке 1 [3].

Как следует из рисунка 1, фракции частиц с размерами более 5,8 мкм оседают во рту, что соответствует оседанию на пресепараторе, ступенях 0 и 1 прибора D; фракция с размером частиц от 4,7 мкм до 5,8 мкм оседает в глотке и на ступени 2 прибора D. Эти фракции проглатываются и не достигают своих мишеней в нижней части лёгких. Фракции с размерами частиц от 3,3 мкм до 4,7 мкм оседают в трахее и первичных бронхах, что соответствует оседанию на ступени 3; фрак-

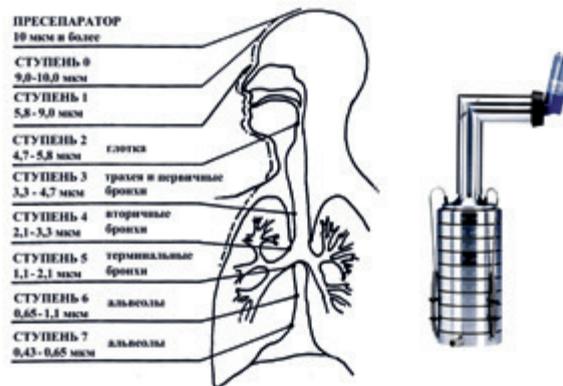


Рисунок 1. Корреляция между размерами частиц ингаляций, их оседанием в различных отделах дыхательного тракта и на ступенях прибора D

ции с размерами частиц от 2,1 мкм до 3,3 мкм оседают во вторичных бронхах и на ступени 4, от 1,1 мкм до 2,1 мкм – в терминальных бронхах и на ступени 5, от 0,43 мкм до 1,1 мкм – в альвео-

лах и на ступенях 6 и 7. На фильтре (ступень 8) оседают частицы с диаметром менее 0,4 мкм. Очень мелкие частицы, имеющие размеры менее 0,4–1,0 мкм, предположительно, могут покидать лёгкие вместе с выдыхаемым воздухом. Таким образом, гарантированный терапевтический эффект оказывает фракция мелкодисперсных частиц с размерами от 4,7 мкм до 1,1 мкм, которые осаждаются на ступенях 3–5, хотя при определении суммарной респиральной фракции, видимо, следует учитывать и фракции со ступеней 6–8.

Поскольку терапевтическое действие зависит от размера частиц аэрозолей, в нормативном документе ЕМЕА/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. «Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products» [4] указано, что при фармацевтической разработке препаратов для ингаляции в форме дозированных ингаляторов под давлением необходимо исследовать количество мелкодисперсных частиц в одной дозе и распределение частиц/капель по размерам, а в спецификации следует нормировать количество мелкодисперсных частиц, то есть респиральную фракцию. Испытание в отношении количества мелкодисперсных частиц должно быть проведено с использованием валидированного метода на многоуровневом импакторе или импинджере либо надлежащим образом валидированного альтернативного метода, например с помощью двухкамерного стеклянного импинджера (прибора А), рекомендовавшегося в монографии «Salbutamol Pressurised Inhalation» Британской Фармакопеи [5]. Если определения только количества мелкодисперсных частиц недостаточно, могут быть приемлемы дополнительные критерии, например пределы для среднего аэродинамического диаметра массы (Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD) и геометрического стандартного отклонения (Geometrical Standard Deviation, GSD) [4]. Может быть необходимым контроль распределения частиц с размером более 5 мкм в зависимости от значимости этой нереспиральной фракции для терапевтического индекса препарата.

В случае сокращённого регистрационного досье на препарат-дженерик в форме ингаляции под давлением, которое не содержит результатов клинических испытаний, для оценки эквивалентности препарата-дженерика относительно референтного препарата считают приемлемым использование данных сравнительных исследований *in vitro*, полученных с использованием многоступенчатого импактора/импинджера (при условии, что разработанный препарат-дженерик соответствует другим установленным критериям относительно референтного препарата) [6]. Следует привести данные о полном профиле распределения частиц по размерам на отдельных ступенях многоступенчатого прибора с использованием валидированного метода анализа. Эффективность и безопасность лекарственного препарата зависит от количества действующего вещества, достигающего лёгких, и от его распределения на местах осаждения. Кроме того, без-

опасность будет зависеть от скорости и степени системной абсорбции из желудочно-кишечного тракта глотаемой фракции. Поэтому сравнение *in vitro* следует осуществлять не только для тех ступеней, на которых оседают мелкодисперсные частицы, а также для верхних ступеней импакторов или импинджера, на которых оседают частицы, осаждаемые во рту и глотке и проглатываемые пациентом. Их количество также имеет отношение к эффективности и безопасности препарата *in vivo*. Сравнение должно быть проведено для каждой ступени прибора или для обоснованной группы ступеней. Как минимум предполагается 4 группы ступеней. Обоснование должно основываться на ожидаемых местах осаждения в лёгких. Допустимой и обоснованной разницей при исследованиях *in vitro* считается $\pm 15\%$. На основании соответствия критериям приемлемости может быть сделано заключение об эквивалентности *in vitro* [6].

В общей статье 2.9.18 «Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles» Европейской Фармакопеи [2] описаны 4 разных прибора для аэродинамического определения мелкодисперсных частиц: прибор А – двухкамерный стеклянный импинджер, прибор С – многоступенчатый жидкостный импинджер с пресепаратором (L-образной трубкой) и 4 ступенями, прибор D – каскадный импактор Андерсена с пресепаратором и 8 ступенями, прибор E – каскадный импактор с пресепаратором, 7 ступенями и сборником с микроотверстиями (Micro-Orifice Collector, МОС). Как следует из таблицы 1, оценка количества мелкодисперсных частиц и их распределения по размерам при использовании разных приборов может быть неоднозначной, что требует научно обоснованного выбора приборов для фармацевтической разработки и для рутинного анализа дозированных препаратов для ингаляции под давлением (дозированных аэрозолей для ингаляций).

Целью настоящего исследования явилось сравнительное определение аэродинамических характеристик двух препаратов сальбутамола в форме дозированных аэрозолей для ингаляций 100 мкг/доза с помощью разных приборов и оценка возможности применения каждого прибора для определения разных аэродинамических характеристик, а также оценка эквивалентности *in vitro* разработанного препарата-дженерика и зарегистрированного препарата сравнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали образцы лабораторной серии 10315 разработанного нами препарата-дженерика «Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза» (годен до 03.18) и препарата сравнения «Сальбутамол-Тева, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза» (производитель – «Нортон Вотерфорд», выступающий под торговым наименованием «Айвэкс Фармасьютикалс Ирландия», серия АЕТ46А,

Таблица 1.

Распределение частиц по размерам (D) на ступенях разных приборов [2]

Прибор А		Прибор С		Прибор D		Прибор Е	
№ ступени	D, мкм	№ ступени	D, мкм	№ ступени	D, мкм	№ ступени	D, мкм
1	>5	1	–	0	>9,0	1	>11,72
2	≤5	2	>9,62	1	5,8–9,0	2	6,40–11,72
		3	4,38–9,62	2	4,7–5,8	3	3,99–6,40
		4	2,40–4,38	3	3,3–4,7	4	2,30–3,99
		5 (фильтр)	≤2,40	4	2,1–3,3	5	1,36–2,30
				5	1,1–2,1	6	0,83–1,36
				6	0,7–1,1	7	0,54–0,83
				7	0,4–0,7	8 (МОС)	≤0,54
				8 (фильтр)	≤0,4		

произведён 05.2015, годен до 05.2018) [7]. Препараты содержат сальбутамола сульфат микронизированный в виде суспензии в количестве 100 мкг в номинальной дозе (в пересчёте на 100% сухое вещество сальбутамола), этанол безводный и пропеллент норфлуран [2]. В препарате сравнения в качестве компонента первичной упаковки используют клапан с объёмом дозирующей камеры ~28 мкл, а в препарате-дженерике – 25 мкл.

Распределение частиц по размерам микронизированного сальбутамола сульфата, использованного для изготовления препарата-дженерика, определяли методом лазерной дифракции на лазерном дифракционном анализаторе частиц Shimadzu SALD-2201 (Shimadzu, Япония) [2]. Для приготовления суспензии использовали этанол безводный, в котором сальбутамола сульфат практически нерастворим (1 : 11000, 91 мкг/мл при температуре 25 °С) [2]. Результаты определения распределения частиц по размерам представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Размеры частиц сальбутамола сульфата микронизированного

Наибольший размер (D) частиц (мкм) во фракции:								
10% D	20% D	30% D	40% D	50% D	60% D	70% D	80% D	90% D
1,108	1,359	1,584	1,782	2,004	2,252	2,537	2,950	3,621

Примечание. 10% D – максимальный размер частиц во фракции с наименьшим диаметром частиц, составляющей 10% от общего числа частиц; 20% D – наибольший размер частиц, составляющей 20% от общего числа частиц, и т.д.

Как видно из таблицы 2, 50% частиц сальбутамола сульфата имели диаметр 2,004 мкм, а 90% – 3,621 мкм. Основная масса частиц (97,816%) имела размер до 4,936 мкм, а 99,975% частиц – не более 9,219 мкм. Вероятность присутствия частиц размером более 10 мкм очень незначительна. Как правило, в микронизированных субстанциях для ингаляционных препаратов в виде суспензий 95% частиц должны иметь размер ≤5 мкм, а 99 % частиц – ≤10 мкм.

Количественное определение сальбутамола проводили на хроматографе Shimadzu LC20 в следую-

щей комплектации: УФ-детектор SPD-20AV, термостат СТО-20АС, автосамплер SIL-20А, насосы, дегазатор DGU-20А3R, контроллер CBM-20А Lite – по разработанной и валидированной нами методике [8].

Распределение частиц по размерам и/или дозу мелкодисперсных частиц (ДМДЧ) определяли по методологии, изложенной в общей статье 2.9.18 с использованием приборов А, С, D и Е [2]. Ламинарный поток воздуха создавали вакуумным насосом ERWEKA Vacuum Pump Type VP 1000, а скорость потока воздуха устанавливали при помощи измерителя скорости потока DFM 2.

Величины MMAD рассчитывали в соответствии с общей статьёй 601 «Aerosols, nasal sprays, metered-dose inhalers, and dry powder inhalers» USP 36 [9] по графикам зависимости относительного количества сальбутамола (относительно величины осаждаемой суммарной фракции), прошедшего ступени многоуровневых приборов, от эффективного размера частиц, осевших на этих ступенях (рисунок 6) [2, 9]. Значения GSD рассчитывали по этим же графикам (рисунок 6) как корень квадратный отношения диаметра частиц, соответствующих 84,13% от суммарной фракции сальбутамола, к диаметру частиц, соответствующих 15,87% от суммарной фракции сальбутамола, по формуле [4]:

$$GSD = \left(\frac{D_{84,13\%}}{D_{15,87\%}} \right)^{1/2}$$

Среднюю доставляемую дозу определяли по методике, изложенной в общей статье «Preparations for Inhalation» Европейской Фармакопеи [2], с использованием дозирующего устройства ERWEKA DUSA-MDI, вакуумного насоса ERWEKA HVP 1000 и расходомера типа DMF 2 (ERWEKA, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед определением ДМДЧ на приборе А в соответствии с рекомендациями общей статьи 2.9.18 Европейской Фармакопеи [2] для гарантии достоверности результатов определяли баланс масс; суммарное ко-



**Тестер для дозирования аэрозолей в ингалятор
ERWEKA DUSA-MDI**

личество сальбутамола в двух камерах должно быть не менее 75% и не более 125% от средней доставляемой дозы. Для препарата-дженерика средняя доставляемая доза сальбутамола составила 85,47 мкг при относительном стандартном отклонении (RSD) 6,79%. Общее количество сальбутамола, осевшего в двух камерах стеклянного импинджера, в пересчёте на одну дозу в среднем составило 87,54 мкг, то есть 102,4% от доставляемой дозы, что удовлетворяет критериям приемлемости [2].

Для препарата сравнения средняя доставляемая доза сальбутамола составила 86,89 мкг при RSD=6,30%. Её относительное отличие от средней доставляемой дозы сальбутамола для препарата-дженерика было равно 1,6%, что значительно меньше допустимого относительного отличия ($\pm 15\%$) при определении эквивалентности *in vitro*.

Результаты определения на приборе А ДМДЧ сальбутамола для препарата сравнения и препарата-дженерика представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Результаты определения ДМДЧ сальбутамола на приборе А

№ п/п	№№ доз	ДМДЧ, мкг		Δ , %
		Сальбутамол-Тева, аэрозоль	Сальбутамол, аэрозоль	
1	3–12	67,09	70,75	+5,46
2	101–110	64,33	68,35	+6,25
3	191–200	62,14	66,40	+6,86
Среднее значение ДМДЧ		64,52	68,50	+6,17
Критерий приемлемости [5]		Не менее 35%		

Примечание: Δ – здесь и далее относительное отличие по сравнению с результатом, полученным для препарата сравнения.

По мере опорожнения баллонов для обоих препаратов в нижней камере прибора А осаждалось стабильно большое количество мелкодисперсных частиц сальбутамола; в среднем ДМДЧ сальбутамола для разработанного препарата-дженерика составила 68,50 мкг или 68,50% от номинальной дозы 100 мкг, а для препарата сравнения – 64,52 мкг (таблица 3). Это существенно выше критерия приемлемости, который составляет $\geq 35\%$ от номинальной дозы [5]. Относительное отличие средней величины ДМДЧ препарата сравнения и препарата-дженерика составило всего лишь 6,17% [6].

Прибор А имеет 2 камеры, поэтому он подходит для определения суммарной ДМДЧ, а распределение частиц по размерам можно определить с помощью многоступенчатых приборов С, D и E. Как следует из таблицы 1, мелкодисперсные частицы, имеющие размеры ≤ 5 мкм, в случае многоступенчатых приборов частично осаждаются на одной из ступеней вместе с частицами нереспираторной фракции размером >5 мкм. Для прибора С это ступень 3, для прибора D – ступень 2, а для прибора E – ступень 3. Это надо учитывать при стандартизации ДМДЧ и выборе прибора для её рутинного контроля. В данном исследовании фракции частиц, осевших на указанных ступенях, при расчёте ДМДЧ не учитывали.

Результаты определения ДМДЧ и распределения частиц сальбутамола по размерам для препарата сравнения и разработанного препарата-дженерика на приборе С, а также суммарные фракции сальбутамола, прошедшие каждую ступень прибора С, представлены в таблице 4 и 5 соответственно.

Таблица 4.

Осаждение сальбутамола на ступенях прибора С

Номер ступени	Осаждённая доза сальбутамола, мкг		Δ , %
	Сальбутамол-Тева, аэрозоль	Сальбутамол, аэрозоль	
Пресепаратор	29,45	27,93	-5,16
1	0,63	0,59	-6,35
2	0,64	0,70	+9,38
3	0,42	0,39	-7,14
4	22,21	21,27	-4,23
5 (фильтр)	42,51	44,14	+3,83
Суммарная фракция	95,86	95,02	-0,88
Суммарная фракция со ступеней 4–5 (ДМДЧ)	64,72	65,41	+1,07

Таблица 5.

Суммарные фракции сальбутамола, прошедшие ступени 2–5 прибора С

Номер ступени	Эффективный диаметр частиц, мкм	Суммарная фракция сальбутамола, %	
		Сальбутамол-Тева, аэрозоль	Сальбутамол, аэрозоль
5	2,40	64,62	66,38
4	4,38	98,39	98,36
3	9,62	99,03	98,95
2	$>9,62$	100,00	100,00

Примечания. 1. Расчёт в процентах проведен по отношению к суммарной фракции сальбутамола, осевшей на ступенях 2–5. Фракции, осевшие внутри L-образной трубки и на ступени 1, в расчёт не принимают [1].

2. Под номером 5 указано количество сальбутамола в процентах от суммарной фракции, осевшего на ступени 5 (фильтре); под номером 4 – количество, осевшего суммарно на фильтре и ступени 4; под номером 3 – количество, осевшее суммарно на фильтре, ступенях 4 и 3, а под номером 2 – количество, осевшее суммарно на фильтре, ступенях 4, 3 и 2.

Как следует из таблицы 4, суммарные количества мелкодисперсных частиц на ступенях 4 и 5 прибора С для препарата сравнения и препарата-дженерика составили 64,72 мкг и 65,41 мкг соответственно, что превышает критерий приемлемости ≥ 35 мкг [5]. Относительное отличие в величине ДМДЧ для препарата сравнения и препарата-дженерика составило +1,07%. Оба препарата также имеют практически идентичные профили прохождения сальбутамола через ступени 2–5 прибора С (таблица 5).

Следует отметить, что размер 50% частиц порошка сальбутамола сульфата микронизированного, использованного для изготовления препарата-дженерика, составляет 2,004 мкм (таблица 2). В то же время на последней ступени 5 прибора С осаждаются частицы с эффективным диаметром $\leq 2,40$ мкм (таблица 1). То есть для данного препарата-дженерика с помощью прибора С нельзя получить информацию о распределении частиц, имеющих размер менее 2,40 мкм, которые в субстанции сальбутамола сульфата микронизированного составляют 65%.

Результаты определения на приборе D ДМДЧ и распределения частиц по размерам сальбутамола для препарата сравнения и разработанного препарата-дженерика представлены в таблице 6 и на рисунке 2, а суммарные фракции сальбутамола, прошедшие каждую ступень прибора D, – в таблице 7 и на рисунке 3.

Таблица 6.

Осаждение сальбутамола на ступенях прибора D

Номер ступени	Осаждённая доза сальбутамола, мкг		Δ, %
	Сальбутамол-Тева, аэрозоль	Сальбутамол, аэрозоль	
Пресепаратор	23,27	20,08	-13,71
0	0,82	0,74	-9,76
1	0,94	1,01	+7,45
2	2,33	2,54	+9,01
3	14,68	15,97	+8,79
4	32,17	30,17	-6,22
5	19,00	17,11	-9,95
6	2,34	2,11	-9,83
7	0,49	0,43	-12,24
8 (фильтр)	1,38	1,32	-4,35
Суммарная фракция	97,42	91,48	-6,10
Суммарная фракция со ступеней 3-8 (ДМДЧ)	70,06	67,11	-4,21

Как следует из таблицы 6, суммарные количества мелкодисперсных частиц, осевших на ступенях 3–8 прибора D, для препарата сравнения и препарата-дженерика составили 70,06 мкг и 67,11 мкг соответственно, что превышает критерий приемлемости ≥ 35 мкг [5]. Относительное отличие ДМДЧ препарата-дженерика от ДМДЧ препарата сравнения составило всего -4,21%. Оба препарата имеют практически идентичные профили распределения частиц сальбутамола на ступенях прибора D; наибольшее количество сальбутамола

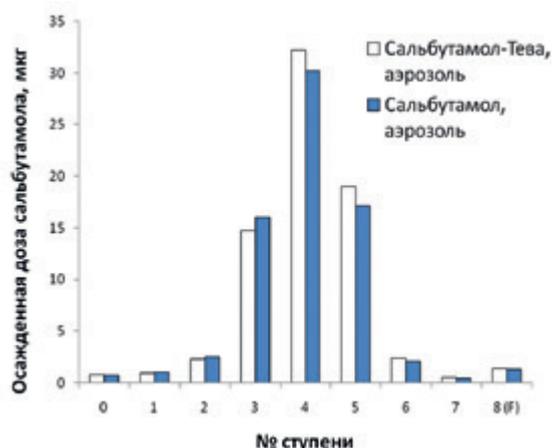


Рисунок 2. Профиль осаждения сальбутамола на ступенях прибора D

осаждается на ступенях 3, 4 и 5 (рисунок 2), что соответствует респираторной фракции с размерами частиц от 4,7 мкм до 1,1 мкм (таблица 1). Для обоих препаратов осаждение сальбутамола максимально на ступени 4 (таблица 6, рисунок 2); частицы этой фракции имеют размеры от 2,1 мкм до 3,3 мкм (таблица 1). Практически идентичны также профили прохождения сальбутамолом ступеней 0–8 прибора D для препарата сравнения и препарата-дженерика (таблица 7, рисунок 3).

Таблица 7.

Суммарные фракции сальбутамола, прошедшие ступени 0–8 прибора D

Номер ступени	Эффективный диаметр частиц, мкм	Суммарная фракция сальбутамола, %	
		Сальбутамол-Тева, аэрозоль	Сальбутамол, аэрозоль
8	0,4	1,86	1,85
7	0,7	2,52	2,45
6	1,1	5,68	5,41
5	2,1	31,30	29,37
4	3,3	74,69	71,63
3	4,7	94,48	94,00
2	5,8	97,63	97,55
1	9,0	98,89	98,96
0		100,00	100,00

Примечания. 1. Расчёт в процентах проведён по отношению к суммарной фракции сальбутамола, осевшей на ступенях 0–8. Фракцию, осевшую внутри L-образной трубки, не учитывали.

2. Под номером 8 указано количество сальбутамола в процентах от суммарной фракции, осевшее на ступени 8 (фильтре); под номером 7 – количество, осевшее суммарно на фильтре и ступени 7; под номером 6 – количество, осевшее суммарно на фильтре, ступенях 7 и 6, и т.д.

Результаты определения ДМДЧ и распределения частиц по размерам сальбутамола для препарата сравнения и препарата-дженерика на приборе E представлены в таблице 8 и на рисунке 4, а суммарные фракции сальбутамола, прошедшие каждую ступень прибора E, приведены в таблице 9 и на рисунке 5.

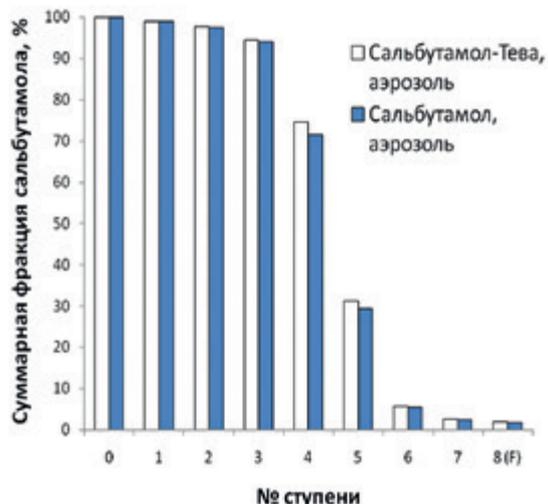


Рисунок 3. Профиль прохождения салбутамолом ступеней прибора D (на основании данных таблицы 7)

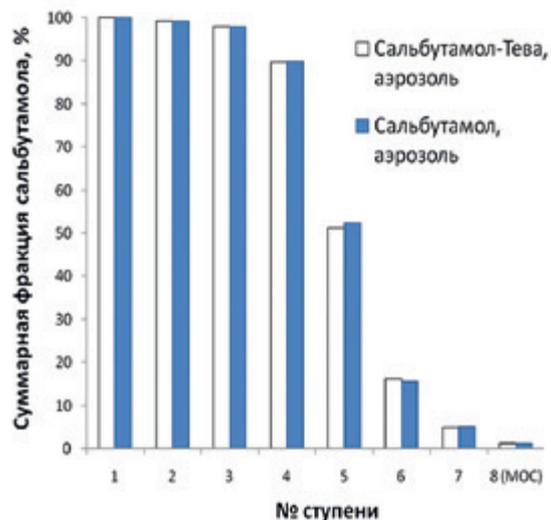


Рисунок 5. Профиль прохождения салбутамолом ступеней прибора E (на основании данных таблицы 9)

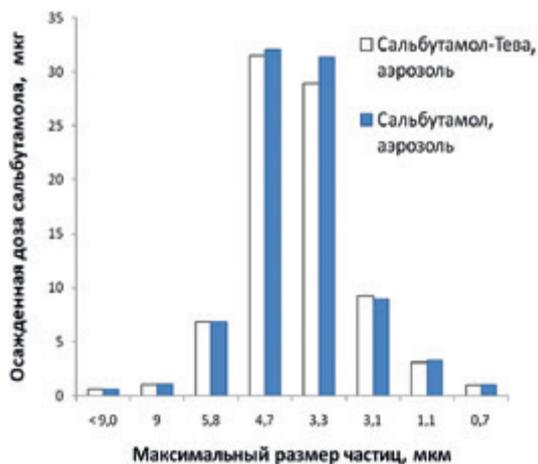


Рисунок 4. Профиль осаждения салбутамола на ступенях прибора E

Как следует из таблицы 8, относительное отличие ДМДЧ препарата-дженерика и препарата сравнения составило +4,07%; при этом для обоих препаратов количества мелкодисперсных частиц на ступенях 4–8 прибора E существенно превышали 35 мкг [5]. Оба препарата имели практически идентичные профили распределения частиц салбутамола на ступенях прибора E; наибольшее количество салбутамола осаждалось на ступенях 4 и 5 (рисунок 4), что соответствует респираторной фракции с размерами частиц от 3,99 мкм до 1,36 мкм (таблица 1). Для обоих препаратов практически идентичны были также профили прохождения салбутамолом ступеней 1–8 прибора E (таблица 9, рисунок 5).

Таблица 8.

Осаждение салбутамола на ступенях прибора E

Номер ступени	Осажденная доза салбутамола, мкг		Δ, %
	Сальбутамол-Тева, аэрозоль	Сальбутамол, аэрозоль	
Пресепаратор	16,46	14,09	-14,40
1	0,62	0,64	+3,23
2	1,02	1,09	+6,86
3	6,84	6,87	+0,44
4	31,53	32,07	+1,71
5	28,91	31,36	+8,47
6	9,20	8,95	-2,72
7	3,07	3,29	+7,17
8 (МОС)	0,99	1,03	+4,04
Суммарная фракция	98,64	99,39	+0,76
Суммарная фракция со ступеней 4–8 (ДМДЧ)	73,70	76,70	+4,07

Таблица 9.

Суммарные фракции салбутамола, прошедшие ступени 1–8 прибора E

Номер ступени	Эффективный диаметр, мкм	Суммарная фракция салбутамола, %	
		Сальбутамол-Тева, аэрозоль	Сальбутамол, аэрозоль
8	0,54	1,20	1,21
7	0,83	4,94	5,06
6	1,36	16,14	15,56
5	2,30	51,31	52,32
4	3,99	89,68	89,92
3	6,40	98,00	97,97
2	11,72	99,25	99,25
1	<11,72	100,00	100,00

На рисунках 6 и 7 представлены графики, построенные по данным таблиц 5, 7 и 9, которые предназначены для расчёта MMAD и GSD.

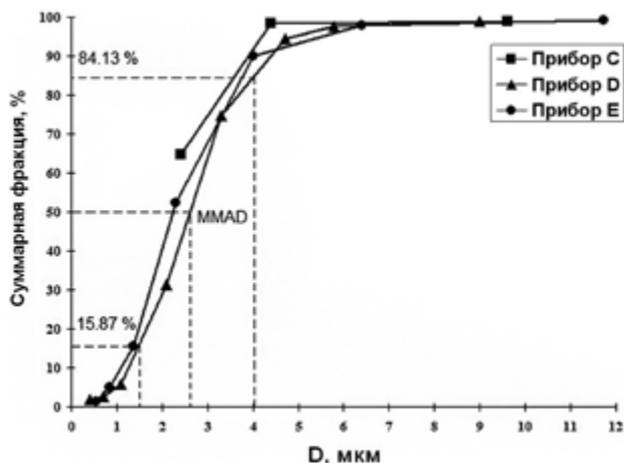


Рисунок 6. График зависимости значений относительного количества сальбутамола (относительно величины осаждённой суммарной фракции), прошедшего ступени приборов С, Д и Е, от эффективного размера частиц (D), осаждённых на этих ступенях, для препарата сравнения

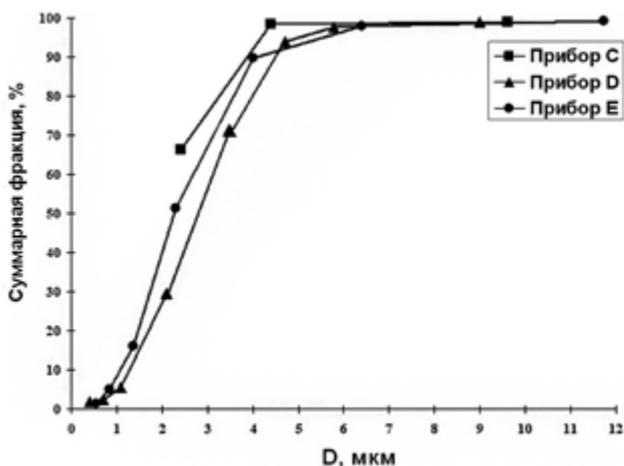


Рисунок 7. График зависимости значений относительного количества сальбутамола (относительно величины осаждённой суммарной фракции), прошедшего ступени приборов С, Д и Е, от эффективного размера частиц (D), осаждённых на этих ступенях, для препарата-дженерика

Как следует из рисунка 6, для исследованных препаратов по данным, полученным на приборе С, нельзя определить значения MMAD и GSD. Для этих целей можно использовать данные, полученные с помощью приборов Д и Е. Величины MMAD и GSD для исследованных препаратов приведены в таблицы 10.

Таблица 10.

Величины MMAD и GSD для препарата сравнения и препарата-дженерика

Наименование препарата	MMAD, мкм		GSD, %	
	Прибор Д	Прибор Е	Прибор Д	Прибор Е
Сальбутамол-Тева, аэрозоль	2,65±0,30	2,24±0,05	1,63±0,15	1,63±0,05
Сальбутамол, аэрозоль	2,70±0,30	2,26±0,05	1,60±0,15	1,67±0,05

Как следует из таблицы 10, величины MMAD и GSD, определённые с помощью прибора Д и прибора Е, достоверно не отличаются для препарата сравнения и препарата-дженерика. Мало отличаются величины MMAD для каждого из препаратов при их определении с помощью разных многоступенчатых импакторов (прибора Д и прибора Е), а величины GSD при этом оказываются практически одинаковыми (таблица 10). То есть приборы Д и Е можно считать взаимозаменяемыми при определении таких аэродинамических параметров, как MMAD и GSD, в то время как многоступенчатый жидкостный импиджер (прибор С) для этих целей не приемлем.

В таблице 11 обобщены данные о дозах мелкодисперсных частиц (респираторных фракциях) сальбутамола, значения которых определены с помощью разных приборов.

Таблица 11.

Респираторные фракции (ДМДЧ) сальбутамола, значения которых определены с помощью приборов А, С, Д и Е

Препарат	ДМДЧ, мкг			
	Прибор А	Прибор С	Прибор Д	Прибор Е
Сальбутамол-Тева, аэрозоль	64,52	64,72	70,06	73,70
Сальбутамол, аэрозоль	68,50	65,41	67,11	76,70

Как следует из таблицы 11, дозы мелкодисперсных частиц, определяемые с помощью приборов А, С и Д, мало отличаются друг от друга. Максимальное относительное отличие между дозами мелкодисперсных частиц, определёнными на приборах А и Д, для препарата сравнения составило 8,6%. С учётом того, что респираторные фракции составляют 64,52 мкг и 70,06 мкг, а нижний предел равен 35 мкг (35% от номинальной дозы 100 мкг), это отличие является незначительным. Тем более что для препарата-дженерика относительное отличие ДМДЧ при определении на приборах А и Д составило всего 2,0%. Эти отличия находятся в рамках вариативности методов определения ДМДЧ. Поэтому для исследованных аэрозолей сальбутамола приборы А, С и Д можно считать взаимозаменяемыми для определения суммарной ДМДЧ (респираторной фракции) сальбутамола. Учитывая большую простоту и экономичность анализов, целесообразно для рутинного определения суммарной ДМДЧ сальбутамола использовать прибор А. Если нормируют не суммарную ДМДЧ, а количество определённых фракций, то для их определения следует использовать многоступенчатый прибор Д или Е.

Наибольшие ДМДЧ получены при использовании прибора Е. Относительные отличия между ДМДЧ при определении с помощью приборов А и Е для препарата сравнения и препарата-дженерика составляют

14,2% и 12,0% соответственно. Однако это не исключает использования прибора Е для определения количества мелкодисперсных частиц в одной дозе.

При фармацевтической разработке приборы D и E пригодны для определения распределения частиц по размерам, а также таких аэродинамических параметров, как MMAD и GSD. Приборы D и E наиболее приемлемы для определения эквивалентности *in vitro* препаратов-дженериков и соответствующих препаратов сравнения в форме дозированных аэрозолей под давлением. По результатам проведённых исследований разработанный препарат-дженерик «Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза» эквивалентен *in vitro* препарату «Сальбутамол-Тева, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза». Это обусловлено соответствием не только критериям приемлемости относительно распределения частиц по размерам и доставляемой дозы сальбутамола, но и другим установленным требованиям [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы аэродинамические характеристики разработанного препарата-дженерика «Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза» по сравнению с препаратом «Сальбутамол-Тева, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза» с использованием приборов А, С, D и Е в соответствии с общей статьёй 2.9.18 Европейской Фармакопеи. Показано, что количество мелкодисперсных частиц сальбутамола из расчёта на одну дозу можно определять на всех четырёх приборах. Для рутинного определения суммарной ДМДЧ сальбутамола целесообразно использовать прибор А, а для количественного определения отдельных фракций сальбутамола – многоступенчатый прибор D или Е. Для определения распределения частиц сальбутамола по размерам, а также расчёта MMAD и GSD следует использовать многоступенчатые приборы D и Е, которые при исследовании аэрозолей сальбутамола оказались взаимозаменяемы. Использование прибора С для определения MMAD и GSD не приемлемо.

Разработанный препарат-дженерик «Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза» по распределению частиц по размерам на ступенях многоуровневых приборов С, D и Е, другим аэродинамическим характеристикам (ДМДЧ, MMAD и GSD), а также доставляемой дозе эквивалентен *in vitro* препарату «Сальбутамол-Тева, аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза».

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Lippmann. Regional Deposition of Particles in the Human Respiratory Tract / Comprehensive Physiology. 2011. P. 213–232.

2. European Pharmacopoeia. 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. 4016 p.
3. Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, Е.К. Товмасын, Ю.М. Столпер, В.А. Бовтенко, С.Л. Дашутина. Вопросы контроля качества лекарственных средств для ингаляции // Фармаком. 2006. № 4. С. 9–16.
4. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. London, 21 June 2006.
5. Salbutamol Pressurised Inhalation // British Pharmacopoeia. 2013. V. III.
6. 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.
7. Регистр лекарственных средств России. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 30.10.2017).
8. Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая, В.А. Бовтенко, Ю.М. Столпер. Обоснование нового подхода к оценке качества дозированных аэрозолей для ингаляций на этапе их разработки // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер.: Медицина. Фармация. 2016. № 5(226). Вып. 33. С. 170–179.
9. 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.