



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Основные недостатки проектов Нормативной документации, выявленные при регистрации лекарственных средств для ингаляций

Королев Андрей Викторович,
главный эксперт лаборатории витаминов,
гормонов и синтетических аналогов

26 мая 2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«**Научный центр экспертизы средств медицинского применения**»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Основные понятия

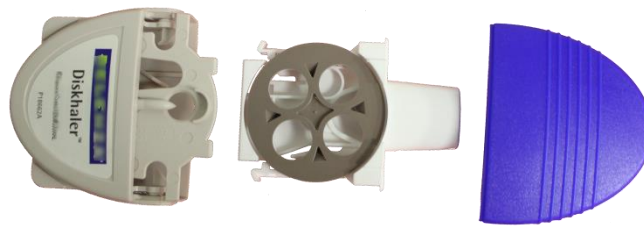
- **Препараты для ингаляций** – лекарственные препараты в соответствующих лекарственных формах, предназначенных для доставки действующий веществ в легкие или нижние дыхательные пути путем вдыхания через ротовую полость с целью обеспечения местного или системного действия
- **Доставка ЛВ в дыхательные пути** происходит при вдохе благодаря формированию аэрозоля при активации устройства
- **Аэрозоль (ОФС)** – лекарственная форма, представляющая собой растворы, эмульсии или суспензии действующих веществ, находящиеся под давлением пропеллента в герметичной упаковке (аэрозольный баллон), снабженной клапанно-распылительной системой, которая обеспечивает высвобождение лекарственного средства в виде дисперсии твердых или жидких частиц в газе, размер которых соответствует пути введения
- **Аэрозоль** – *квасистабильная* двухфазная система, состоящая из твердых частиц либо жидких капель, отделенных друг от друга поддерживающим газом





Виды ингаляторов

- Дозированные аэрозоли под давлением («аэрозоли»)
 - растворы
 - суспензии
- Порошковые ингаляторы
 1. однократные (предварительно дозированные)
 2. многократные (предварительно дозированные)
 3. многократные (с резервуаром)
- Растворы и суспензии для ингаляций (небулайзеры)





Терминология и названия приборов и их частей

- Очень важно придерживаться корректной терминологии, так как методики для проведения анализа по специфическим показателям качества являются сложными и часто – индивидуальны для ЛП
- Следует придерживаться терминологии ГФ РФ:
ОФС.1.4.1.0006.15 «Лекарственные формы для ингаляций»
ОФС.1.4.2.0001.15 «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц»
- Недопустимы «кальки» с английского
- Для некоторых препаратов *доза препарата* отличается от *терапевтической дозы*



Специфические показатели качества

Оцениваемые характеристики ингаляторов:

«должны обеспечивать однородность дозирования и респирабельность (доставляемость в легкие) действующего вещества» (ОФС "Лекарственные формы для ингаляций")

- Однородность доставляемой дозы

Доставляемая доза – количество ДВ, вышедшего из мундштука ингалятора

- Респирабельная фракция

Респирабельная фракция = фракция мелкодисперсных частиц – количество частиц с аэродинамическим диаметром менее 5 мкм



Однородность доставляемой дозы. Оборудование

- Разные устройства для порошков и для аэрозолей под давлением
- Для аэрозолей фиксированная скорость потока 28,3 л/мин
- Для порошков при скорости потока, соответствующей падению давления 4 кПа в точке P1
- Для порошков обязательно вычислять и указывать время открытия клапана: за это время через ингалятор должно пройти 4 л воздуха при полученной выше скорости потока





Однородность доставляемой дозы. Общие замечания

- Насос не выключают, вместо этого включают и выключают поток посредством электро-магнитного клапана
- Для аэрозолей обязательно указывать число технических доз. Баллон должен обеспечивать дозирование заявленного числа доз **без** учета технических доз
- Адекватность лабораторных требований: статическое электричество, относительная влажность, касание руками: мы воспроизводим использование пациентом. Препарат должен гарантировать надежную работу, прежде всего, при использовании пациентами.
- Связь с указаниями инструкции по медицинскому применению



Однородность доставляемой дозы. Схема дозирования и нормы

- Фармакопейные требования прописаны нечетко.
- Требуется проведение анализа **на одном ингаляторе** и **на разных ингаляторах**. Два разных испытания с разными результатами
- Для ингаляторов, дозирующих при отборе дозы: **на одном ингаляторе** обязательно 3 дозы в начале использования, 4 – в середине и 3 – в конце
- Да **предварительно дозированных** ингаляторов допустимо отбирать первые 10 доз



Респирабельная фракция. Оборудование

Проблемы стеклянного импинджера:

- Прибор полностью из стекла, большие допуски по Фармакопее (для некоторых ингаляторов выявлены существенные различия в получаемых результатах на разных приборах)
- Отсутствует конечный фильтр (частицы выходят с потоком)
- Фиксированная скорость потока – 60 л/мин (и аэрозоли, и порошки для ингаляций)





Респирабельная фракция. Оборудование

Импактор Андерсена:

- Существуют три модификации прибора (28,3 л/мин, 60 л/мин, 90 л/мин)
- Откалиброван только при фиксированных скоростях потока
- Доступны ступени с отсекаемым диаметром около 5 мкм





Респирабельная фракция. Оборудование

Импактор нового поколения:

- Фармакопейный прибор не содержит фильтра
- Откалиброван в диапазоне от 30 л/мин до 100 л/мин. Порошки анализируют при скорости потока, полученной в испытании на однородность доставляемой дозы





Респирабельная фракция. Оборудование

Импактор нового поколения:

- Отсекаемый диаметр ступеней в большинстве случаев значительно отличается от 5 мкм
- Содержание на каждой из ступеней требует последующего математического расчета
- Нет единого способа и метода расчета. Обязательно нужно конкретизировать, каким методом проводят расчет
- Использование специализированного ПО далеко не всегда оправдано: CITDAS (и его следующее поколение Inhalytix) проводят сложные расчеты с использованием обратной интегральной функции стандартного нормального распределения случайных величин
- Непосредственная интерполяция, указанная в Евр.Фарм., является простой с точки зрения математики и не требует использования методов приближения



Респирабельная фракция. Общие замечания

- Для порошковых ингаляторов обязательно покрытие. Требуется указать состав и подробную процедуру нанесения покрытия. В валидации при оценке специфичности требуется оценить отсутствие влияния компонентов покрытия
- Для порошков используют пресепаратор. Обязательно должен быть указан состав и объем жидкости, помещаемый в пресепаратор
- Обязательна проверка баланса масс как показателя валидности результата. Достаточны требования по Евр. Фарм. ($\pm 25\%$). Оценка может быть относительно среднего значения ОДД или относительно заявленного количества
- Концентрация РСО в проектах НД часто завышены. Требуется доказать линейность от ПКО до 120% от концентрации РСО или от ПКО до максимальной концентрации испытуемого раствора.



Респирабельная фракция. Нормы

- Как правило, оценивают респирабельную фракцию (частицы менее 5 мкм)
- Если норма дана в процентах, проценты должны быть строго относительно заявленного количества
- Допустимо использовать статистическую характеристику частиц GSD (геометрическое стандартное отклонение) + ММАД (масс-медианный аэродинамический диаметр), но использование обратной интегральной функции стандартного нормального распределения случайных величин в этом случае обязательно



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Вопросы?



Спасибо за внимание!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения