



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

Особенности контроля качества лекарственных средств для  
ингаляций и основные недостатки проектов Нормативной  
документации, выявленные при регистрации этих  
препаратов

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

27 апреля 2022

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



# Основные понятия

- **Лекарственные формы для ингаляций (ГФ РФ)** – жидкие или твёрдые лекарственные формы, предназначенные для введения в лёгкие действующего вещества (веществ) в виде паров или **дисперсий твердых или жидких частиц в газовой среде** с целью получения местного или системного эффекта.
- **Доставка ЛВ в дыхательные пути** происходит при вдохе благодаря формированию аэрозоля при активации устройства



# Основные понятия

- **Аэрозоль (понятие физической химии)** – квазистабильная двухфазная система, состоящая из твёрдых частиц либо жидких капель, отделённых друг от друга поддерживающим газом.
- **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 твёрдых или жидких частиц в газе, размер которых соответствует пути введения.





# Классификация препаратов для ингаляций

- Дозированные аэрозоли для ингаляций («аэрозоли»)
  - растворы
  - суспензии
- Спреи для ингаляций
  - подходы к контролю качества те же, что и у группы выше





# Классификация препаратов для ингаляций

- Порошки для ингаляций



1. предварительно дозированные (однодозовые и многодозовые)



2. с резервуаром (дозирование непосредственно при приёме дозы)





# Классификация препаратов для ингаляций

- Лекарственные формы, предназначенные для ингаляций в парообразном состоянии
- Лекарственные формы для распыления с помощью небулайзера
  - Растворы, суспензии и эмульсии для ингаляций, а также твёрдые лекарственные формы, предназначенные для растворения или диспергирования в жидкой среде перед применением



# Классификация препаратов для ингаляций: небулайзеры

- Применение лекарственных форм для распыления подразумевает использование отдельных устройств, которые не являются стандартными и могут отличаться по принципу действия
- Небулайзеры относятся к *медицинской технике*; лекарственные формы для распыления – к *лекарственным препаратам*
- Свойства аэрозоля зависят от свойств как небулайзера, так и раствора/суспензии для ингаляций, а также взаимодействия между ними
- Лекарственные формы для распыления не являются дозированными ЛФ (с т.з. терапии пациента), они обеспечивают непрерывное формирование аэрозоля и доставку ДВ





# Фармакопейные стандарты

## Государственная Фармакопея РФ

- ОФС.1.4.1.0006.15 «Лекарственные формы для ингаляций»  
(пересматривается)
- ОФС.1.4.2.0001.15 «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц»

## Европейская Фармакопея

- Preparation of Inhalation (Inhalanda)
- 2.9.18 Preparation for Inhalations:  
Aerodynamic Assessment of Fine Particles





# Фармакопейные стандарты

## Фармакопея США

- <5> Inhalation and Nasal Drug Products—General Information and Product Quality Tests
- <601> Inhalation and Nasal Drug Products: Aerosols, Sprays, and Powders—Performance Quality Tests
- <1603> Good Cascade Impactor Practices
- <1604> Data Interpretation of Aerodynamic Particle Size Distribution Measurements for Orally Inhaled Products (*проект*)
- <1602> Spacers and Valved Holding Chambers Used with Inhalation Aerosols—Characterization Tests



# Родственные примеси

- Должны быть указаны условия вскрытия баллона (максимально допустимая температура охлаждения и время охлаждения)
- Многие препараты для ингаляций содержат 2 и более компонента, дозировки компонентов, как правило, значительно различаются
  - (Формотерол+будесонид 4,5+160 мкг/доза: почти в 40 раз)
- Необходимо максимально возможное количество примесей отнести к каждому из компонентов (не обязательно определять структуру)
  - Например, на растворах с содержанием каждого компонента по отдельности при принудительном разложении
  - Возможно идентифицировать непосредственно при анализе на плацебо, содержащим только один компонент
- Неспецифицируемые примеси, которые однозначно не удалось отнести ни к одному из компонентов, должны быть оценены по наихудшему случаю



## Количественное определение

- Должно быть выполнено на нескольких (не менее 10) **отдельных дозах**
- Как правило, отбирают последовательные дозы через слой указанного растворителя с помощью металлического или тефлонового **диска с центральным отверстием**





# 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 (10 доз каждое), **оцениваемыми независимо**
- Для ингаляторов, дозирующих при отборе дозы: **на одном ингаляторе** обязательно 3 дозы в начале использования, 4 – в середине и 3 – в конце
- Для **предварительно дозированных** ингаляторов допустимо отбирать первые 10 доз



# Однородность доставляемой дозы. Пересмотр ОФС

- **Изменения, предложенные при пересмотре ОФС:**
  - На разных ингаляторах: **отбор доз из 10 ингаляторов**,
    - из 3 ингаляторов – в начале,
    - из 4 ингаляторов – в середине,
    - из 3 ингаляторов – в конце использования лекарственного препарата
  - Норма для среднего значения **доставляемых доз**: от 85 до 115 % от **заявленного значения**



# Респирабельная фракция. Взаимозаменяемость импакторов

- **Аэродинамическая** характеристика частиц
  - Респирабельная фракция = фракция мелкодисперсных частиц – количество частиц с аэродинамическим диаметром менее 5 мкм
  - Аэродинамический диаметр зависит от **скорости потока** и от **прибора** (**импакторы НЕ являются взаимозаменяемыми**):

$$d_{ae} = \left[ \frac{\rho_p}{\chi \rho_0} \right]^{1/2} d_p C_c$$

где:

$d_{ae}$  – аэродинамический диаметр

$d_p$  – физический диаметр

$\chi$  – коэффициент динамической формы (соответствует импактору)

$C_c$  – коэффициент Каннингена (равен 1 для частиц, характерных для аэрозоля)

$\rho_p$  – плотность частиц

$\rho_0$  – стандартная плотность (плотность воды)



## Респирабельная фракция. Особенности вычисления

- Содержание на каждой из ступеней требует последующего математического расчета
- Единого способа расчета не существует. Информации, представленной в ОФС, недостаточно для проведения расчетов
- В НД обязательно должна быть подробная информация, каким именно способом проводят расчет



## Респирабельная фракция. Особенности вычисления

- Прибор **имеет** ступень с отсекаемым диаметром (D50) около 5 мкм

(все разновидности импактора Андерсена, импактор нового поколения при фиксированной скорости потока 60 л/мин):

сумма отложений на ступенях, расположенных ниже ступени с D50 ~5 мкм





# Респирабельная фракция. Особенности вычисления

- Прибор **не имеет** ступени с отсекаемым диаметром (D50) около 5 мкм
  - Пример для вычисления респирабельной фракции для NGI по Евр.Фарм. (таблица 2.9.18-9 Евр.Фарм.)
    1. Вычисляют значение отсекаемого диаметра для реальной скорости потока
    2. Находят кумулятивную массу на ступенях, имеющих нижнюю и верхнюю границу диапазона отсекаемого диаметра (все ступени для NGI)
    3. Вычисляют кумулятивную фракцию (в долях 1)
    4. Вычисляют параметры прямой, построенной по двум соседним точкам, расположенным по обе стороны от точки 5 мкм. По оси X берут отсекаемые диаметры, по оси Y – кумулятивные фракции
    5. С помощью полученных параметров прямой вычисляют кумулятивную фракцию, соответствующую диаметру 5 мкм. В качестве значения X используют 5.
    6. Находят респирабельную фракцию умножением полученного значения на значение кумулятивной массы, соответствующее кумулятивной фракции, равной 1



# Респирабельная фракция. Особенности вычисления

- Отличия при вычислении методом пробит-анализа (используется в ПО CITDAS)
  1. Аналогично предыдущему способу вычисляют фактический отсекаемый диаметр и кумулятивную фракцию для ступеней
  2. Вычисляют **логарифм** полученного отсекаемого диаметра, его используют в качестве значения по оси X (можно использовать как натуральные логарифмы, так и десятичные, но на всех этапах они должны быть одинаковыми)
  3. **Из кумулятивной фракции находят обратное значение нормального стандартного распределения (z-оценку)**
  4. Находят пробиты путем прибавления 5 к полученному значению z-оценки
  5. Значение в пробитах используют в качестве значений по оси Y
  6. Строят калибровочную кривую по точкам, имеющим значение пробит в диапазоне от 4 до 6 (чаще всего из 2, редко 3)
  7. С помощью полученных параметров прямой вычисляют значения в пробитах, соответствующее логарифму диаметру 5 мкм. В качестве значения X используют логарифм 5
  8. Вычисляют z-оценку из пробитов путем вычитания 5
  9. **Находят вероятность (нормальное стандартное распределение) для полученного значения z-оценки**
  10. Вероятность будет соответствовать значению кумулятивной фракции. Далее вычисляют респирабельную фракцию аналогично предыдущему способу



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

**Вопросы?**



Спасибо за внимание!



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения