

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**БОВТЕНКО ВОЛОДИМИР ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК [615.234 : 615.451.35].07

**ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ  
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ІЗ САЛЬБУТАМОЛУ СУЛЬФАТОМ  
У ФОРМІ ІНГАЛЯЦІЇ ПІД ТИСКОМ**

15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному підприємстві «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ») Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (м. Харків) і в Державній науковій установі «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України» Національної академії наук України (ДНУ «НТК «ІМК» НАНУ»)

**Науковий керівник:** кандидат фармацевтичних наук,  
старший науковий співробітник  
**БЕЗУГЛА ОЛЕНА ПЕТРІВНА,**  
ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»,  
м. Харків, завідувач лабораторії технології та аналізу  
лікарських засобів

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**ЯКОВЕНКО ВОЛОДИМИР КОСТЯНТИНОВИЧ,**  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,  
професор кафедри промислової фармації та економіки;

доктор фармацевтичних наук,  
старший науковий співробітник  
**ЛЕОНТЬЄВ ДМИТРО АНАТОЛІЙОВИЧ,**  
ДП «Український науковий фармакопейний центр якості  
лікарських засобів», м. Харків,  
начальник відділу валідації та стандартних зразків,  
заступник директора з науки.

Захист відбудеться «17» грудня 2020 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «16» листопада 2020 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

В. А. Георгіянц

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і бронхіальна астма (БА) є актуальними проблемами медицини, оскільки викликають великі соціальні втрати через поширену захворюваність, скорочення тривалості життя, обмеження працездатності та високу смертність [GOLD 2018; GINA 2018]. В світі налічують понад 300 млн хворих на БА і прогнозують, що до 2025 р. їх кількість збільшиться ще на 100 млн. Серед хронічних хвороб дітей БА є найбільш поширеною [GINA 2018; *Lancet*, 2016: 388: 1459–544]. За даними офіційної статистики в Україні на 100 тисяч дорослого населення припадає майже 500 хворих на БА; щорічно БА вперше діагностують приблизно у 8 тисяч осіб. Вважається, що кількість хворих значно вища, а БА часто не діагностують у разі неklasичних клінічних проявів [Ю. І. Феценко, 2015; Ю. І. Феценко і співав., 2018]. Наразі ХОЗЛ посідає 4-е місце серед причин смерті в світі та за оцінками експертів скоро вийде на 3-є місце, поступившись тільки інсульту й ішемічній хворобі серця. Щорічно від ХОЗЛ вмирає понад 3 млн хворих [GOLD 2018]. В Україні захворюваність на ХОЗЛ оцінюють на рівні 7 % населення або близько 3 млн осіб [Ю. І. Феценко та співав., 2013; Ю. М. Мостовий та співав., 2015].

Інгаляційна терапія є «золотим стандартом» для лікування ХОЗЛ і БА. Найбільш ефективними, зручними й доступними препаратами для інгаляції є дозовані інгалятори під тиском (pMDIs) [GOLD 2018; GINA 2018; V. Courtney Broaddus et al., 2016]. Раніше в країнах СНД і Україні виробляли pMDIs лише із сальбутамолем. Вони були призначені для надання невідкладної допомоги хворим на БА та ХОЗЛ. При цьому існували дві проблеми. По-перше, в країнах СНД і до 2008 р. в Україні були відсутні фармакопейні вимоги до pMDIs, а показники їх якості не відповідали міжнародним нормам. Ці норми слід було ввести до Державної Фармакопеї України (ДФУ). По-друге, згідно з Монреальським протоколом [Montreal Protocol, 1987] у складі таких препаратів до 2010 р. необхідно було замінити хлорфторвуглеводні на екологічно безпечні пропеленти. При заміні пропелентів постали проблеми: 1) фармацевтичної розробки та стандартизації фактично нових лікарських засобів, зокрема, із сальбутамолу сульфатом замість сальбутамолу, 2) створення нових первинних пакувальних матеріалів, 3) розроблення нових технологічних процесів, 4) створення для цих процесів принципово нового обладнання [T. Noakes, 2002; Н. А. Ляпунов и соавт., 2011; Linda A. Felton, 2013; P. Sheth et al., 2017].

Тому фармацевтична розробка та стандартизація сучасних лікарських препаратів із сальбутамолу сульфатом у формі pMDIs на основі екологічно безпечного пропеленту виявилася актуальною проблемою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт (НДР) Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ») за темами: «Розробка нормативно-технічної документації на препарат Сальбутамол, аерозоль» (№ державної реєстрації 0109U006242) і «Біофармацевтичні дослідження в області розробки експериментально-теоретичних основ створення нових лікарських препаратів в оптимальних лікарських формах і контроль їхньої якості» (№ державної реєстрації 0198U00864), а також відповідно до плану НДР

ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» за темою: «Супрамолекулярна архітектура та властивості функціональних органічних матеріалів» (№ державної реєстрації 0116U001211).

**Мета і завдання дослідження.** Мета дослідження – фармацевтична розробка та стандартизація дозованих лікарських засобів із салбутамолу сульфатом у формі інгаляції під тиском на основі екологічно безпечного пропеленту норфлурану (HFC 134a), що відповідають сучасним вимогам провідних фармакопей і ДФУ.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані наукової літератури щодо ХОЗЛ і БА, застосування для їх терапії лікарських засобів для інгаляції, властивостей дозованих інгаляторів під тиском, зокрема, препаратів із салбутамолу сульфатом, а також регуляторні вимоги щодо їх фармацевтичної розробки та стандартизації; обґрунтувати вибір напрямів досліджень;

- для виконання НДР розробити загальні статті ДФУ: «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском», «Лікарські засоби для інгаляції» та «2.9.18. Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток», гармонізовані з відповідними загальними статтями Європейської Фармакопеї (ЕР);

- провести верифікацію або валідацію методик аналізу та обґрунтувати доцільність використання певних методик для аналітичного супроводу НДР з урахуванням специфіки конкретних досліджень, а також для рутинного контролю якості розроблюваних лікарських засобів;

- дослідити фізичні та фізико-хімічні властивості субстанцій салбутамолу сульфату та виявити фактори ризику для стабільності його суспензій, а також стресові фактори, що призводять до розкладання салбутамолу сульфату в розчинах;

- обґрунтувати вибір компонентів первинної упаковки: алюмінієвих балонів, дозуючих клапанів і насадок-інгаляторів, – за результатами досліджень елементів, що виділяються в препарат з балонів і пружин клапанів, речовин, що виділяються/екстрагуються з матеріалів клапанів, і функціональних властивостей препаратів;

- дослідити вплив фармацевтичних факторів (об'єму дозуючої камери, вмісту етанолу, вмісту води в етанолі, діаметра сопла в насадці-інгаляторі тощо) на функціональні характеристики рMDIs із салбутамолу сульфатом: масу дози та однорідність маси дози, середню дозу, що доставляється, й однорідність дози, що доставляється (ОДД), дозу дрібнодисперсних частинок (ДДЧ), розподіл салбутамолу сульфату на ступенях приладів C, D і E, середній аеродинамічний діаметр маси (MMAD) і геометричне стандартне відхилення (GSD);

- обґрунтувати новий показник якості «Однорідність дози дрібнодисперсних частинок» і дослідити за цим показником розроблені та референтні препарати;

- провести фармацевтичну розробку, стандартизацію та дослідження лікарських препаратів із салбутамолу сульфатом у формі рMDIs на основі норфлурану, обґрунтувати й оцінити способи виробництва, дослідити фізико-хімічні властивості й порівняти функціональні властивості розроблених та інноваційних препаратів, а також розробити відповідні реєстраційні документи.

**Об'єкт дослідження** – експериментальне обґрунтування складів, упаковки, показників якості та виробничих процесів дозованих лікарських засобів у формі інгаляції

під тиском із використанням фізико-хімічних, аналітичних і фармако-технологічних методів дослідження, а також обґрунтування та валідація методик контролю якості, стандартизація лікарських засобів і розроблення науково-технічної документації.

*Предмет дослідження* – фізичні, фізико-хімічні та хімічні властивості салбутамолу сульфату, стабільність його суспензій, методики аналізу салбутамолу сульфату й супровідних домішок, взаємодія препаратів з алюмінієвими балонами та матеріалами клапанів, функціональні характеристики дозованих лікарських засобів у формі інгаляції під тиском із салбутамолу сульфатом, а також їх фармацевтична розробка та стандартизація.

**Методи дослідження.** Кристалічну структуру салбутамолу сульфату визначали методом рентгенівської дифракції порошку (РДП), розмір частинок – методами лазерної дифракції та оптичної мікроскопії, седиментаційний аналіз проводили ваговим методом, кількісне визначення салбутамолу, визначення супровідних домішок і салбутамолу кетону – методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), ідентифікацію салбутамолу сульфату – методами абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній (ІЧ) області та ВЕРХ. Для визначення речовин, що екстрагуються та виділяються, застосовували методи абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій (УФ) і видимій областях, абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ області, ВЕРХ і газової хроматографії (ГХ). Домішки елементів визначали методом атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою. Дослідження функціональних властивостей дозованих лікарських засобів у формі інгаляції під тиском, валідацію аналітичних методик і статистичну обробку результатів експерименту проводили за вимогами ДФУ.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше в Україні на основі екологічно безпечного пропеленту норфлурану розроблено лікарські препарати із салбутамолу сульфатом у формі rMDIs, що за якістю відповідають вимогам провідних фармакопей і ДФУ. Вперше у складі інгаляції під тиском, що містить норфлуран та етанол, як лубрикант і стабілізатор суспензії використано олеїловий спирт.

Розширені наукові поняття про вплив різних факторів на функціональні властивості rMDIs із салбутамолу сульфатом. Показано, що доза дрібнодисперсних частинок залежить від розподілу за розмірами частинок субстанції, від вмісту етанолу в препараті та вмісту води в етанолі, а також від параметрів факелу розпилення. За результатами досліджень властивостей салбутамолу сульфату та функціональних властивостей rMDIs удосконалені поняття відносно ризиків для якості rMDIs із салбутамолу сульфатом і запропоновано запобіжні дії.

Вперше обґрунтовано застосування для фармацевтичної розробки та рутинного контролю якості rMDIs із салбутамолу сульфатом нового показника «Однорідність дози дрібнодисперсних частинок» («ОДДЧ»).

Вперше розроблено методику визначення методом лазерної дифракції розподілу за розмірами частинок салбутамолу сульфату в дозах, які послідовно випускають з балону, що відповідає розподілу за розмірами частинок в препараті.

Обрано нові умови хроматографування для визначення методом ВЕРХ гідрофобних речовин, що виділяються/екстрагуються з матеріалів дозуючих клапанів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено реєстраційні доку-

менти на створені препарати. МОЗ України зареєстровано препарати *Сальбутамол-НЕО, інгаляція під тиском, 100 мкг/доза* (РП № UA/10530/01/01) і *Сальбутамол, інгаляція під тиском, суспензія, 100 мкг/доза* (РП № UA/15683/01/01). Препарати впроваджено у виробництво відповідно на ТОВ «Мікрофарм» (довідка про впровадження результатів НДР від 17.10.2019 р.) і ТОВ «Мультиспрей» (акт впровадження результатів НДР від 11.01.2019 р.).

Розроблено нормативний документ (НД) на сальбутамолу сульфат фірми «Lusochimica Spa» (Італія), що зареєстровано МОЗ України (РП № UA/15189/01/01).

Результати НДР використано компанією «Coster Technologie Speciali S.p.A.» (Італія) для розробки двох типів дозуючих клапанів 20 DR 376 і 20 DPH 6376 (документ про використання результатів наукових робіт, листопад 2019 р.), що вирішило проблему постачання на ринок України якісних дозуючих клапанів.

Розроблено загальні статті ДФУ 1 вид.: «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском», «Лікарські засоби для інгаляції», «2.9.18. Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток» (акт від 21.05.2008 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Автором здійснено аналіз даних наукової літератури, верифікацію та валідацію аналітичних методик, дослідження розподілу за розмірами частинок сальбутамолу сульфату, седиментації дисперсної фази суспензій і функціональних характеристик інгаляцій під тиском із сальбутамолу сульфатом, аналітичні дослідження з фармацевтичної розробки, стандартизації та вивчення стабільності препаратів, обґрунтування виробничих процесів. Автором розроблено реєстраційні документи на препарати. Дослідження методом РДП проведено спільно з Шишкіною С. В. і Баумером В. Н., визначення елементів – разом з Брильовою К. Ю. Загальні статті ДФУ розроблено сумісно з Ляпуновим М. О. і Безуглою О. П.

Наукові роботи опубліковані в співавторстві з Безуглою О. П., Ляпуновим М. О., Столпером Ю. М., Пуховою Т. Н., Чайкою Л. О., Гомон О. М., Чудиною О. І., Товмасян Є. К., Дашутиною С. Л., Жемеровою К. Г., Баумером В. Н., Брильовою К. Ю., Ляпуною А. М., Зінченко І. О. Співавторами є науковий керівник та науковці, які приймали участь у відповідних дослідженнях і редагуванні публікацій. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належать зазначені в дисертації результати досліджень і творчий доробок. Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом із науковим керівником. Співавтори наукових праць не захищали дисертацій, що стосуються теми цієї дисертації.

**Апробація матеріалів дисертації.** Матеріали дисертації викладено й обговорено на VI Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2005), Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008), VII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2010), II Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015), VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016).

**Публікації.** За матеріалами цієї дисертації опубліковано 15 наукових праць: 9 статей (з них 6 – у науковому фаховому виданні, рекомендованому МОН України, та 3 – у фахових закордонних виданнях), 1 глава у колективній монографії, 5 матеріалів і тез доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 325 сторінках машинопису, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основної частини дисертації становить 169 сторінок. Робота містить 70 таблиць і 109 рисунків. До списку використаних джерел внесено 146 найменувань (88 – латиницею, 58 – кирилицею).

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

У **вступі** обґрунтовано вибір теми дослідження, зазначено зв'язок роботи з темами НДР, сформульовано мету й завдання, об'єкт і предмет дослідження, а також указано застосовані методи. Зазначено наукову новизну й практичну значимість результатів роботи. Визначено особистий внесок здобувача, вказано наукові форуми, де відбулася апробація результатів НДР, структуру та обсяг дисертації.

У розділі 1 **«Лікарські засоби у формі інгаляції під тиском для застосування в пульмонології»** на підставі аналізу джерел наукової літератури показано, що лікування ХОЗЛ і БА є актуальною проблемою медицини, а для їх терапії найбільш перспективними є лікарські препарати для інгаляції, зокрема, дозовані інгалятори під тиском. Препарати для інгаляції виявляють швидку та ефективну терапевтичну дію при мінімальних системних побічних ефектах. Проаналізовані й узагальнені регуляторні вимоги до розробки, дослідження та виробництва препаратів у формі рMDIs. Показано, що в країнах СНД і до 2008 р. в Україні були відсутні фармакопейні норми щодо рMDIs, а показники їх якості не відповідали міжнародним стандартам. Єдиний аерозоль із сальбутамолом вироблявся на основі екологічно небезпечних пропелентів, які слід було замінити згідно з Монреальським протоколом. Ця заміна обумовила необхідність розробки та стандартизації нових препаратів, що мали бути виготовлені у нових типах первинної упаковки за принципово іншими технологічними процесами.

У розділі 2 **«Об'єкти, матеріали та методи досліджень»** наведено й обґрунтовано загальну методологію досліджень, оснований на вимогах міжнародних і європейських НД, а також НД МОЗ України, зокрема, настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013 «Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів» і розроблених для виконання НДР гармонізованих загальних статей ДФУ.

Наведено характеристику об'єктів досліджень, зокрема, сальбутамолу сульфату (СС), допоміжних речовин (норфлурану, етанолу, ПАР), компонентів первинної упаковки (алюмінієвих балонів, дозуючих клапанів, насадок-інгаляторів/актуаторів), а також досліджуваних препаратів. Наведено характеристику матеріалів досліджень (зокрема, стандартних зразків (СЗ) сальбутамолу сульфату та його домішок) і методів досліджень (фізичних, фізико-хімічних, аналітичних і фармако-технологічних методів).

У розділі 3 **«Верифікація та валідація аналітичних методик»** описано результати верифікації методик ідентифікації та кількісного визначення СС, його супровідних домішок і сальбутамолу кетону, що описані в монографії «Salbutamol Pressurised Inhalation» Британської Фармакопеї (BP), а також верифікації/валідації методик, призначених для визначення ОДД, ДДЧ, однорідності ДДЧ (ОДДЧ), розподілу сальбутамолу на ступенях імпакторів, MMAD і GSD.

Проведено верифікацію методики ідентифікації СС методом абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ області в дисках калію броміду та порушеного повного внутрішньо-

го відбиття. Встановлено, що методика є специфічною при наявності у складі препарату етанолу та норфлурану, але стає неспецифічною у разі виділення до препарату гідрофобних речовин з матеріалів клапанів і при наявності у складі препарату олеїлового спирту. Як видно з рис. 1, на ІЧ спектрі суспензії, що містить СС і олеїловий спирт, виявляються додаткові до ІЧ спектра СС полоси поглинання олеїлового спирту, а також маскуються характеристичні полоси поглинання СС, що характеризують С–Н зв'язки. Методика ідентифікації СС методом ВЕРХ залишається специфічною в присутності гідрофобних речовин, що екстрагуються/виділяються, й олеїлового спирту.

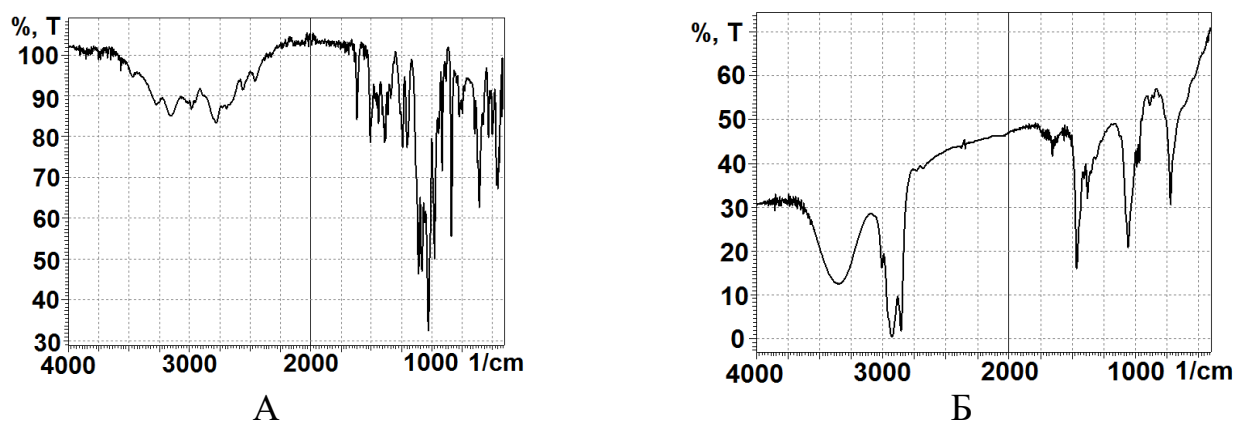


Рис. 1 ІЧ спектри порушеного повного внутрішнього відбиття:  
А – СС, Б – суспензії, що містить СС разом з олеїловим спиртом

Методика кількісного визначення салбутамолу методом ВЕРХ в діапазоні застосування від 2,0 до 14,4 мкг/мл, що є прийнятним для тестів «Кількісне визначення», «Однорідність дози, що доставляється» і «Доза дрібнодисперсних частинок», характеризується достатньою правильністю (за критерієм практичної незначущості систематичної похибки), збіжністю та лінійністю не тільки при  $B = 20\%$ , а навіть при  $B = 5\%$ .

Підтверджено коректність процедур підготовки проб для тестів «Доза дрібнодисперсних частинок» і «Однорідність дози, що доставляється». При визначенні ДДЧ у верхній і нижній камерах приладу А осідало від 97,73 до 109,79 % салбутамолу від середнього значення ДД, що відповідає вимогам ДФУ до балансу мас (від 75 % до 125 %). При визначенні ОДД, процедура підготовки проби не вносить значущої систематичної похибки в результати аналізів, оскільки методика кількісного визначення відповідає критеріям прийнятності до збіжності та правильності, розрахованих для допусків до вмісту салбутамолу  $\pm 5\%$  (при нормі  $\pm 25\%$  від середнього значення ДД).

Проведено валідацію методики кількісного визначення салбутамолу методом ВЕРХ у розчинах в діапазоні застосування від 0,25 до 42 мкг/мл, що є прийнятним для дослідження розподілу салбутамолу на ступенях приладу D, і показана її коректність за валідаційними характеристиками збіжність (при  $B = 10\%$ ), правильність і лінійність (при  $B = 5,0\%$ ), а також межа кількісного визначення (МКВ), що за співвідношенням сигнал/шум ( $S/N$ ) становить 0,14 мкг/мл салбутамолу в розчині.

Верифікацію методик кількісного визначення домішок салбутамолу проведено в діапазонах застосування від 20 % до 120 % від граничного вмісту 0,5 % будь-якої неідентифікованої домішки (НІД), що визначають за СЗ СС, салбутамолу домішки D і салбутамолу кетону. Критерії прийнятності розраховані для  $\Delta_{\text{imp}} \leq 5\%$ .

Підтверджено коректність методики кількісного визначення НІД і салбутамолу домішки D методом ВЕРХ за такими характеристиками, як специфічність (рис. 2), збіжність, правильність, лінійність, внутрішньолaboratorна прецизійність і МКВ. За результатами дослідження лінійності МКВ будь-якої НІД, що визначають за СЗ СС, становить 3,72 %, а для салбутамолу домішки D – 3,47 %, що менше  $MKB_{max} = 32$  %. Підтверджено стабільність модельних розчинів протягом 50 годин.

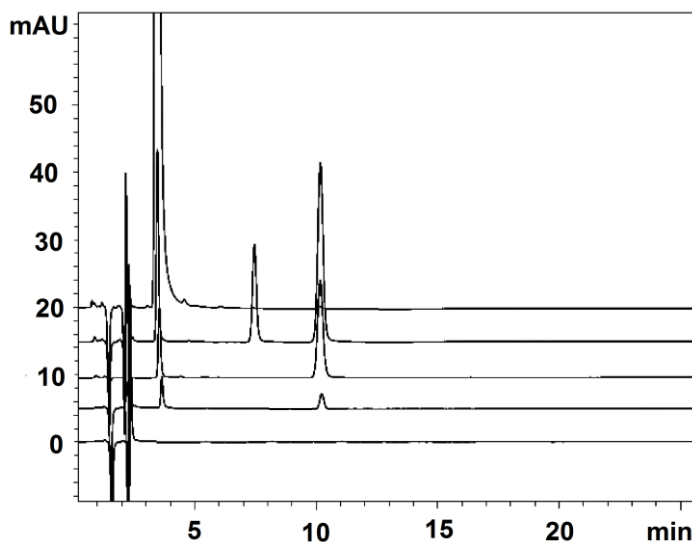


Рис. 2 Хроматограми, одержані в умовах кількісного визначення супровідних домішок салбутамолу за методикою ВР (зверху донизу): випробовуваного розчину, розчину для перевірки придатності хроматографічної системи (ППХС), розчину порівняння, розчину для перевірки чутливості хроматографічної системи (ПЧХС), розчину плацебо.

Примітка. Пік з  $Rt \approx 3,55$  хв відповідає салбутамолу, пік з  $Rt \approx 8,02$  хв – салбутамолу домішки B, пік з  $Rt \approx 10,25$  хв – салбутамолу домішки D

Підтверджено коректність методики кількісного визначення салбутамолу кетону методом ВЕРХ за такими характеристиками, як специфічність, збіжність, правильність, лінійність, внутрішньолaboratorна прецизійність і МКВ. За результатами дослідження лінійності МКВ становить 10,52 %, що менше  $MKB_{max} = 32$  %. Доведена стабільність модельних розчинів протягом 20 годин, оскільки:

$$|\Delta Z_i| = 97,88 \% - 98,47 \% = |0,59 \%| \leq \sqrt{2} \cdot \max \Delta_{As} = \sqrt{2} \cdot 5,0 \% = 7,07 \%$$

Проведено валідацію методики 1 кількісного визначення салбутамолу методом ВЕРХ за хроматографічних умов, описаних в розділі «Related substances» монографії «Salbutamol Pressurised Inhalation» ВР, в діапазоні застосування від 0,2 до 2,8 мкг/мл, що є прийнятним для тесту «Однорідність дози дрібнодисперсних частинок» з використанням приладу А. Крім того, проведено валідацію альтернативної методики 2 за таких хроматографічних умов: колонка розміром 125 × 4,0 мм, заповнена *силикагелем ендкепованим октилсилільним для хроматографії Р* з розміром частинок 5 мкм («LiChroSpher 60 RP-Select В», фірма «Agilent», кат. № 150981); рухома фаза: *ацетонітрил для хроматографії Р* – 0,25 % розчин натрію гептансульфонату (25 : 75), доведена до рН 3,2 *фосфорною кислотою розведеною Р* і дегазована будь-яким зручним способом; швидкість потоку рухомої фази: 1 мл/хв; детектування: за довжини хвилі 276 нм; температура колонки: 30 °С; об'єм інжекції: 20 мкл.

Методики 1 і 2 коректні (при В = 10 %) за всіма критеріями прийнятності до лінійності, правильності, збіжності, внутрішньолaboratorної прецизійності та МКВ. Результати досліджень наведені в табл. 1-4. ДДЧ салбутамолу з випуском до приладу А однієї дози препарату можна коректно визначати за методиками 1 і 2, якщо ДДЧ становить  $\geq 10$  % від номінальної дози 100 мкг. Критерій прийнятності дорівнює  $\geq 35$  %, тому застосування методик 1 і 2 є прийнятним для дослідження ОДДЧ.

Таблиця 1

**Результати аналізу модельних розчинів сальбутамолу сульфату (у діапазоні від 10 % до 140 % від номінальної дози), їх статистична обробка та оцінка**

Показники та критерії прийнятності. Число розчинів (n = 9).	Знайдено у % до введеного $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$	
	Сальбутамолу за методикою 1 (BP)	Сальбутамолу за методикою 2
Середнє значення ( $Z_{сер}$ )	100,57 %	99,94 %
$\delta =  Z_{сер} - 100 $	0,57 %	0,06 %
$RSD_z$	1,60 %	0,73 %
$\Delta_Z = t(95 \%, n - 1) \cdot RSD_z$	2,97 %	1,36 %
$\Delta_Z \leq \Delta_{As} = 3,2 \%$ ( $B = \pm 10 \%$ )	2,97 % < 3,2 %	1,36 % < 3,2 %
Статистична незначущість: $\delta \leq \Delta_Z : \sqrt{n}$	0,57 % < 0,99 %	0,06 % < 0,45 %
Практична незначущість: $\delta \leq 0,32 \cdot 3,2 \%$	0,57 % < 1,02 %	0,06 % < 1,02 %
Оцінка методики:	Коректна	Коректна

Таблиця 2

**Метрологічні характеристики лінійної залежності ( $Y_i = b \cdot X_i + a$ ) знайдених концентрацій сальбутамолу від його введених концентрацій і їх оцінка**

Параметри та критерії прийнятності	Характеристики та їх оцінка	
	Методика 1 (BP)	Методика 2
$b$	0,98789	1,00002
$S_b$	0,00489	0,00295
$a$	0,87947	0,08846
Критерій статистичної незначущості: $\alpha \leq \Delta_\alpha = t(95 \%, n - 2) \cdot S_\alpha$	Не відповідає: $ 0,87947  >  0,6954 $	Відповідає: $ 0,08846  <  0,6954 $
Критерій практичної незначущості: $\alpha \leq (0,32 \cdot \Delta_{As}) : (1 - X_{\min} : 100) = 1,14$	Відповідає: $ 0,87947  <  1,14 $	Відповідає: $ 0,08846  <  1,14 $
$S_\alpha$	0,36704	0,26122
$S_0$	0,55405	1,36453
$S_0/b \leq \Delta_{As} : t(95 \%, n - 2) = 1,69 \%$	0,56 < 1,69	1,36 < 1,69
$r$ (коефіцієнт кореляції)	0,99991	0,99997
$r \geq 0,99909$	0,99991 > 0,99909	0,99997 > 0,99909
Оцінка методики:	Коректна	Коректна

Таблиця 3

**Значення МКВ сальбутамолу за результатами дослідження лінійності**

Колонка	МКВ (% і мкг/мл)	
Symmetry <sup>®</sup> C8	3,72 %	0,07 мкг/мл
YMC-Pack C8	8,62 %	0,17 мкг/мл
LiChroSpher 60 RP-Select B	2,61 %	0,05 мкг/мл

**Розрахунок параметрів внутрішньолaborаторної прецизійності для методики визначення сальбутамолу в діапазоні застосування від 10 % до 140 %**

Номер розчину, показники	Знайдено сальбутамолу в % до введенного $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$	
	LC-20 Prominence, колонка: Symmetry® C8	Prominence-i LC-2030C 3D, колонка: YMC-Pack C8
Середнє значення	100,57	100,99
$Z_{intra}$	100,78	
$S_z, \%$	1,60	1,50
$SD_{z-intra}, \%$	1,52	
$\Delta_{intra}, \%$	$1,7396 \cdot 1,52 = 2,6442$	
Оцінка $\Delta_{intra}$ :	$2,6442 \% < 3,2 \%$	
Оцінка методики:	Коректна при $B = 10 \%$	

У розділі 4 «Дослідження властивостей сальбутамолу сульфату, первинних пакувальних матеріалів і функціональних характеристик препаратів» наведені результати дослідження фізичних і фізико-хімічних властивостей СС, впливу стресових факторів на розкладання СС, стабільності суспензій, взаємодії алюмінієвих балонів і клапанів з сумішами норфлурану та етанолу, впливу різних факторів на функціональні характеристики rMDIs при визначенні на приладах А, С, D і Е.

Методом РДП встановлено, що досліджені субстанції СС мають характерну для СС кристалічну структуру і є кристалографічно чистими за винятком однієї субстанції, на рентгенограмі якої виявились піки малої інтенсивності (рис. 3). Їх викликали НІД, вміст яких виявився більшим у цій субстанції порівняно з іншими субстанціями СС. На відміну від рентгенограм ІЧ спектри субстанцій СС були ідентичні.

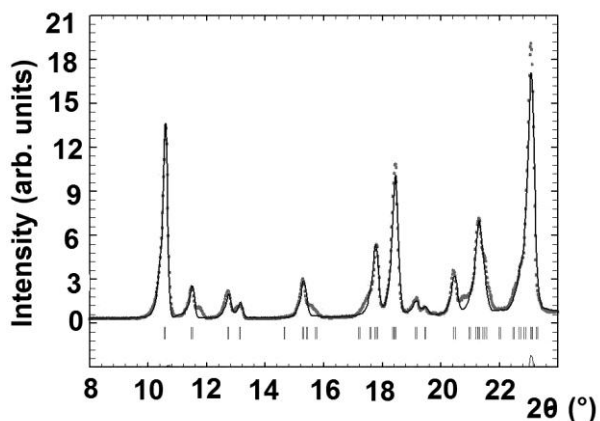


Рис. 3 Малокутова область рентгенограми субстанції СС, де присутні сторонні піки, що не відповідають пікам структурної моделі

Методом лазерної дифракції досліджено розподіл частинок за розмірами в зразках СС мікронізованого 3-х фірм (табл. 5) і визначено придатність двох субстанцій для виробництва rMDIs. Розроблено методику визначення методом лазерної дифракції розподілу за розмірами частинок СС в різних дозах препарату, що відповідає їх розподілу за розмірами у вмісті балону. Показано, що фракції великих частинок при їх наявності в rMDIs виходять з першими дозами (рис. 4), що становить ризик для ОДД.

Таблиця 5

## Параметри розподілу частинок за розмірами в зразках СС мікронізованого

Фірма	Максимальний розмір (мкм) частинок у фракціях, вміст яких становить:										
	10%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	~95%	~99%	100%
№ 1	0,890	1,381	1,619	1,870	2,167	2,521	3,035	3,895	<b>4,936</b>	<b>6,746</b>	21,21
№ 2	1,073	1,630	1,885	2,167	2,482	<b>2,888</b>	3,437	4,376	<b>4,936</b>	7,486	<b>21,21</b>
№ 3	0,908	1,906	2,486	3,181	4,073	5,312	7,249	11,154	<b>17,222</b>	32,170	<b>188,9</b>
Норма специфікації фірми-виробника:						< 3			≤ 5	≤ 10	≤ 10

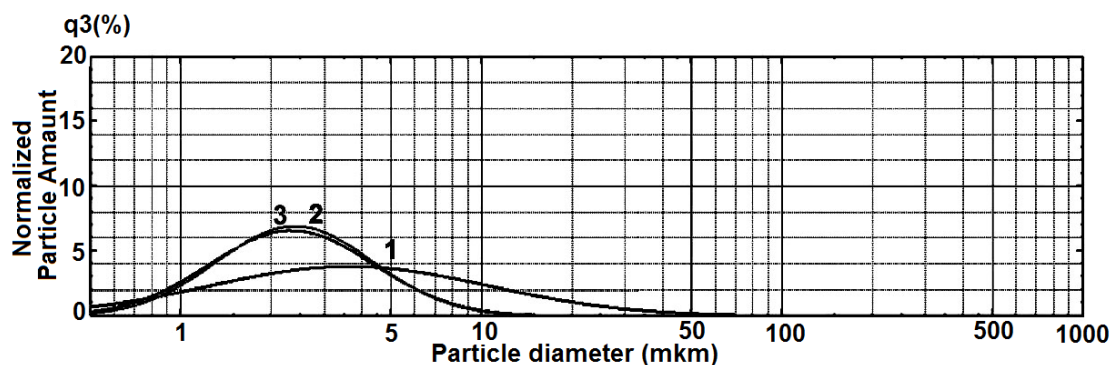


Рис. 4 Розподіл за розмірами частинок СС в дозах № 3-5 (1), дозах № 6-8 (2) і дозах № 9-11 (3) препарату при наявності в субстанції фракції великих частинок

З використанням метода ВЕРХ досліджено розчинність СС, який при температурі 25 °С дуже мало розчинний в етанолі (96 %) (296 мкг/мл), практично нерозчинний в етанолі безводному (91 мкг/мл) і норфлурані (< 0,005 мкг/мл), а також в норфлурані, що містить до 6,5 % м/м етанолу безводного (< 0,005 мкг/мл). Розчинність СС в етанолі при температурі 25 °С зростає зі збільшенням вмісту води та підвищенням температури до 40 °С. Для виготовлення rMDIs, де СС знаходиться у вигляді дисперсної фази суспензії, раціонально використовувати етанол безводний або етанол (96 %) в невеликих кількостях з максимально обмеженим вмістом води.

На рис. 5А наведено кінетику седиментації частинок СС в етанолі (96 %).

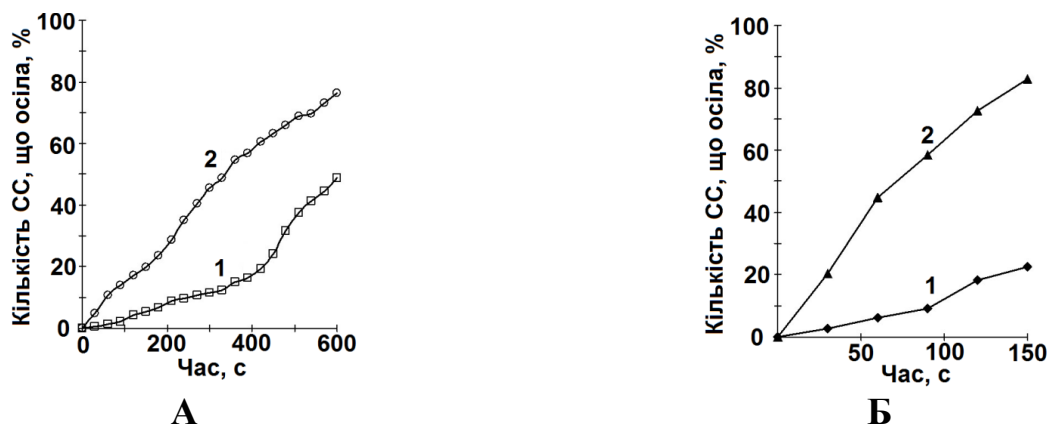


Рис. 5 Кінетика седиментації СС фірми № 2 (1) та СС фірми № 3 (2): А – в етанолі безводному; Б – у суміші норфлурану з 6,5 % м/м етанолу (розрахункові дані)

Примітка. Розподіл частинок за розмірами для СС № 2 і № 3 див. у табл. 6

Критичним фактором, від якого залежить швидкість седиментації в суспензіях частинок СС є їх розмір (рис. 5). Для аерозолів-суспензій слід використовувати тільки мікронізовані субстанції. Швидкість седиментації мало зменшується в присутності *олеїлового спирту* та суттєво зростає під впливом *полісорбату 80* внаслідок агрегації частинок СС; порівняно з етанолом швидкість седиментації є значно вищою в рідкому середовищі норфлурану завдяки його низькій в'язкості (рис. 5А і 5Б).

За результатами досліджень методом ВЕРХ встановлено, що СС у розчинах не розкладається під впливом денного світла та температури 60 °С; на утворення продуктів його розкладання мало впливає кисле або лужне середовище. Критичними для стабільності СС у розчинах є вплив перекису водню та УФ опромінення (рис. 6).

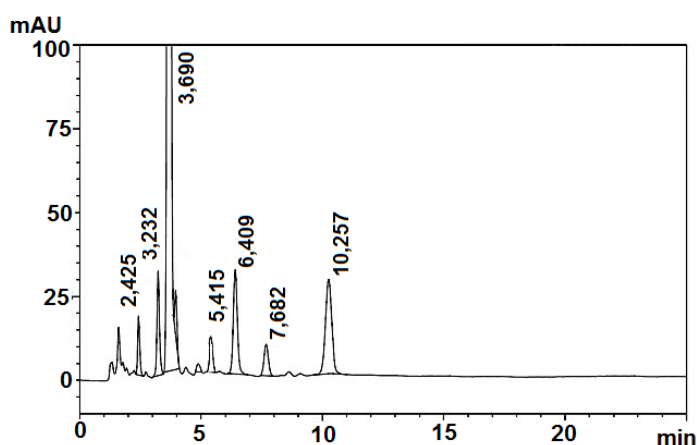


Рис. 6 Репрезентативна хроматограма розчину СС після УФ опромінення

Досліджено екстракцію та виділення до сумішей норфлурану з етанолом речовин з матеріалів клапанів. Обрано хроматографічні умови для визначення методом ВЕРХ гідрофобних речовин, що екстрагуються/виділяються (рис. 7А), але не виявляються за методиками кількісного визначення СС та його супровідних домішок. Виявлені речовини, що екстрагуються/виділяються, за УФ спектрами піків на хроматограмах є похідними фталевих кислот (рис. 7Б). В певних концентраціях вони спотворюють ІЧ спектри СС, але не виявляються методом ГХ. Результати досліджень використано фірмою «Coster Technologie Speciali S.p.a.» для розробки двох нових типів клапанів, з яких не виявлено екстракції та виділення цих гідрофобних домішок.

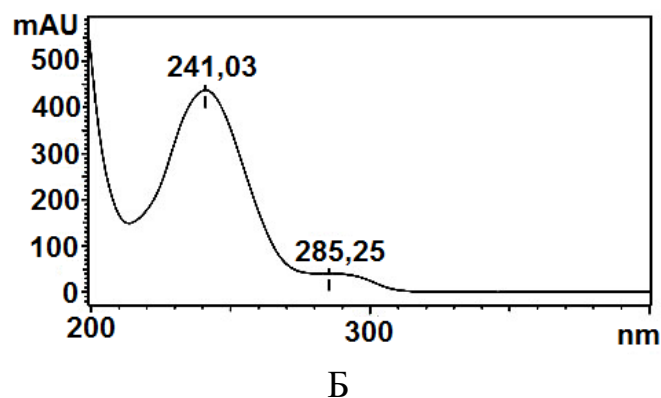
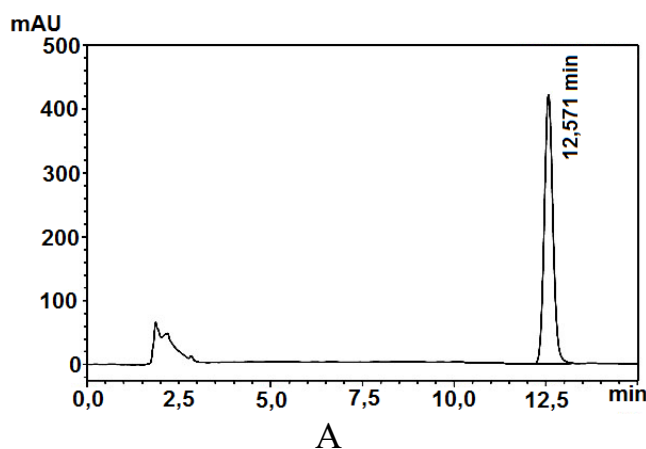


Рис. 7 Хроматограма (А) розчину плацебо після контакту з клапаном протягом 3 місяців при температурі 40 °С, де пік з  $R_t = 12,571$  хв відповідає речовині, що екстрагується, та УФ спектр поглинання (Б) в максимумі піка з  $R_t = 12,571$  хв

Методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою досліджено виділення елементів з алюмінієвих балонів без внутрішнього покриття та пружин дозуючих клапанів в препарат. Після зберігання протягом 2 років при температурі 25 °С вміст елементів в препараті може бути або нижче межі виявлення (МВ = 0,02 мкг/мл), або вони виділяються в мінімальних і допустимих кількостях (табл. 6).

Таблиця 6

**Вміст елементів в 1 мл і 1 дозі, а також максимальна добова доза елементів після зберігання препарату *Сальбутамол інгаляція під тиском, суспензія, 100 мкг/доза* протягом 2-х років при температурі (25±2) °С у порівнянні з нормами ІСН Q3D**

Елемент	Вміст елементів		Максимальна доза, мкг/доба	Допустима ДДЕ, мкг/доба	Допустимий вміст, мкг/г
	мкг/мл	мкг/доза			
Al	< 0,02	< 0,0000285	< 0,00023	НН	НН
Cr	< 0,02	< 0,0000285	< 0,00023	3	0,3
Cu	< 0,02	< 0,0000285	< 0,00023	30	3
Fe	< 0,02	< 0,0000285	< 0,00023	НН	НН
Mg	0,2324	0,0003319	0,002655	НН	НН
Mo	< 0,02	< 0,0000285	< 0,00023	10	1
Ni	< 0,02	< 0,0000285	< 0,00023	5	0,5
Примітки. ДДЕ – допустима добова експозиція. НН – не нормується за ІСН Q3D					

Досліджено вплив об'єму дозуючої камери на масу та однорідність маси дози. Якісні дозуючі клапани забезпечують однорідність маси дози, незалежно від складу препарату та об'єму дозуючої камери. Максимальні відхилення від середньої маси дози склали +1,21 % і –1,39 % (RSD = 0,87 %) у разі клапана типу 20 DPH 6376/25/2, +1,11 % і –1,62 % (RSD = 0,87 %) у разі клапана типу 20 DR 376/50/0, а також +1,33 % і –2,08 % (RSD = 1,05 %) у разі препарату *Вентолін™ Евохалер™*, аерозоль для інгаляції дозований 100 мкг/доза, що укомплектовано клапаном з об'ємом дозуючої камери 61 мкл. Раціонально застосовувати клапани з найменшим об'ємом дозуючої камери, що дозволяє обмежити вміст норфлурану у складі препарату.

Досліджено середню величину ДД і ОДД; репрезентативні дані наведено в табл. 7 (балон № 1). Усі ДД для розроблених препаратів були в межах ±25 % від середнього значення ДД; етанол і олеїловий спирт у складі препаратів сприяють покращенню ОДД. Референтні та розроблені препарати характеризуються близькими величинами середньої ДД на рівні 82-87 %. На внутрішній поверхні різних насадок-інгаляторів осідає приблизно однакова маса сальбутамолу від 12,9 до 13,6 мкг/доза, тобто, конструкційні особливості сучасних насадок-інгаляторів і осадження на них СС не становлять суттєвого ризику для середньої величини ДД та ОДД.

Для ОДД ризик становить наявність у субстанції СС частинок розміром понад 10 мкм (рис. 4), які швидко осідають у рідкій суміші етанолу з норфлураном (рис. 5Б.2) й обумовлюють високий вміст сальбутамолу в перших трьох ДД (табл. 7, балони № 2 і № 4). Для ОДД ризик становить підвищений витік норфлурану з балонів, після якого препарату стає замало для видачі 200 якісних доз (табл. 7, доза № 200 з балонів № 3 і № 4). Причиною цього може бути порушення норм процесу герметизації балонів клапанами, що виявлено при провокаційних дослідженнях (табл. 7).

**Репрезентативні дані про ОДД вибіркового зразків з дослідно-промислової серії препарату Сальбутамол аерозоль для інгаляції дозований 100 мкг/доза**

№ пп	№ دوزي	Вплив розміру частинок СС				Вплив режиму герметизації			
		Балон № 1		Балон № 2		Балон № 3		Балон № 4	
		ДД, мкг	Δ, %	ДД, мкг	Δ, %	ДД, мкг	Δ, %	ДД, мкг	Δ, %
1	1	76,39	-7,96	<b>117,91</b>	<b>+28,91</b>	92,82	+4,36	<b>120,71</b>	<b>+46,55</b>
2	2	79,31	-4,44	<b>110,58</b>	<b>+20,89</b>	94,50	+6,25	<b>112,30</b>	<b>+36,34</b>
3	3	79,23	-4,54	<b>111,94</b>	<b>+22,38</b>	<b>113,43</b>	<b>+27,53</b>	<b>121,07</b>	<b>+46,99</b>
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	<b>26,44</b>	<b>-70,27</b>	<b>8,80</b>	<b>-89,32</b>
Середнє		82,99		91,47		88,95		82,37	
RSD		7,35		<b>16,98</b>		<b>26,23</b>		<b>39,91</b>	

При визначенні ДДЧ на приладі А встановлено, що ДДЧ підвищується при введенні до складу препарату етанолу та залежно від його вмісту проходить через максимум (рис. 8 і 9). ДДЧ зменшується при використанні СС, що містить надлишок вологи, а також при збільшенні вмісту води в етанолі понад 5 % об/об (рис. 10). При вмісті води в етанолі 6,5-7,5 % об/об в нижній камері приладу А СС не осаджується внаслідок флокуляції його частинок в неводному рідкому середовищі під впливом води. Збільшення діаметру (D) вихідного отвору насадки-інгальатора призводить до зменшення ДДЧ сальбутамолу. Так, при D = 0,25 мм ДДЧ = 68,50 %, при D = 0,35 мм – 46,21 %, при D = 0,50 мм – 32,19 %, що менше критерію прийнятності 35,0 %.

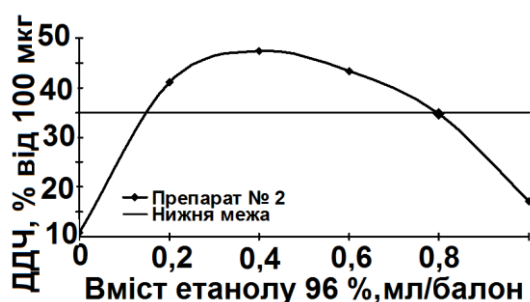


Рис. 8

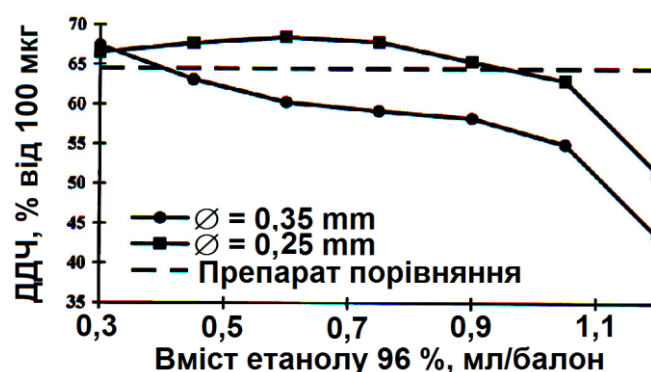


Рис. 9

Рис. 8 Вплив вмісту етанолу (96 %) на ДДЧ сальбутамолу при використанні клапана з об'ємом камери 50 мкл і насадки-інгальатора з D = 0,35 мм

Рис. 9 Вплив вмісту етанолу безводного на ДДЧ сальбутамолу при використанні клапана з об'ємом камери 25 мкл і насадок-інгальторів з D = 0,25 мм і D = 0,35 мм

Примітка. Препарат порівняння Сальбутамол-Тева аерозоль для інгаляції дозований 100 мкг/доза

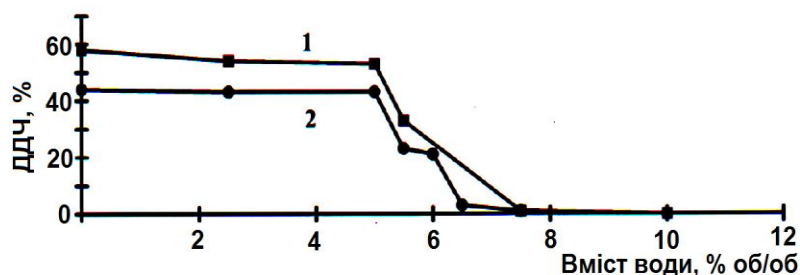


Рис. 10 Залежність ДДЧ СС від вмісту води в етанолі у відсутності (1) і присутності (2) олеїлового спирту при використанні клапанів з об'ємом дозуючої камери 50 мкл і насадки-інгальатора з  $D = 0,35$  мм

Досліджено ОДДЧ 4-х препаратів: Сальбутамол інгаляція під тиском, суспензія, 100 мкг/доза (№ 1), Сальбутамол інгаляція під тиском 100 мкг/доза (№ 2), Вентолін™ Евохалер™ аерозоль для інгаляції дозований 100 мкг/доза (№ 3); Сальбутамол-Тева аерозоль для інгаляції дозований 100 мкг/доза (№ 4) (табл. 8). Варіабельність ДДЧ зменшується в ряду препаратів: № 3 > № 4 > № 2 > № 1, про що свідчать значення  $RSD_z$  (табл. 8). Але різниця у варіабельності ДДЧ у разі препаратів № 1, № 2 і № 4, що містять етанол, незначна; вона суттєво більша у разі препарату № 3, що містить як допоміжну речовину тільки норфлуран. Етанол і олеїловий спирт сприяють тому, що ДДЧ й ОДДЧ залишаються приблизно на одному рівні протягом терміну зберігання pMDIs. Після зберігання препарату № 3 протягом 2 років варіабельність ДДЧ зростає ( $RSD_z = 30,97$ ), що пояснюється агрегацією частинок певних фракцій СС.

Таблиця 8

#### Однорідність ДДЧ аерозолів із сальбутамолу сульфатом

№ п/п	№ дози	ДДЧ (мкг) і відхилення від середньої ДДЧ ( $\Delta$ ) для препаратів:							
		Препарат № 1		Препарат № 2		Препарат № 3		Препарат № 4	
		ДДЧ	$\Delta$ , %	ДДЧ	$\Delta$ , %	ДДЧ	$\Delta$ , %	ДДЧ	$\Delta$ , %
1	1	69,08	+6,79	49,79	+5,06	27,85	-25,68	56,71	-9,22
2	2	64,29	-0,62	53,63	+13,15	35,13	-6,26	67,00	+7,26
3	3	60,57	-6,37	45,29	-4,43	42,86	+14,37	63,49	+1,64
4	99	61,10	-5,55	48,25	+1,81	41,39	+10,45	59,59	-4,61
5	100	60,98	-5,73	50,87	+7,33	49,51	+32,11	64,76	+3,67
6	101	60,72	-6,14	45,65	-3,68	32,41	-13,52	57,36	-8,18
7	102	69,75	+7,82	47,59	+0,41	32,33	-13,73	67,22	+7,61
8	198	66,57	+2,91	47,96	+1,19	45,71	+21,97	59,42	-4,88
9	199	62,89	-2,78	44,02	-7,12	27,52	-26,56	71,21	+14,00
10	200	70,94	+9,66	40,90	-13,71	40,04	+6,84	57,91	-7,30
Середнє ( $Z_{сер}$ )		64,69		47,39		37,48		62,47	
$RSD_z$ , %		6,32		7,67		20,14		7,98	

Досліджено аеродинамічні характеристики аерозолів для інгаляції з СС з використанням приладів А, С, D, Е. Показано, що ДДЧ можна визначати на всіх чотирьох приладах (табл. 9). Для рутинного визначення ДДЧ сальбутамолу доцільно використовувати прилад А, а для кількісного визначення окремих фракцій сальбутамолу – прилад D або Е (рис. 11). Для визначення MMAD і GSD слід використовувати прилади D і Е (рис. 12), які при дослідженні pMDIs з СС є взаємозамінними (табл. 10). Прилад С не застосовний для визначення MMAD і GSD (рис. 12).

Таблиця 9

## ДДЧ сальбутамолу, визначені за допомогою приладів А, С, D, Е

Препарат	ДДЧ, мкг			
	Прилад А	Прилад С	Прилад D	Прилад Е
Сальбутамол-Тева аерозоль (№ 4)	64,52	64,72	70,06	73,70
Сальбутамол інгаляція (№ 1)	68,50	65,41	67,11	76,70

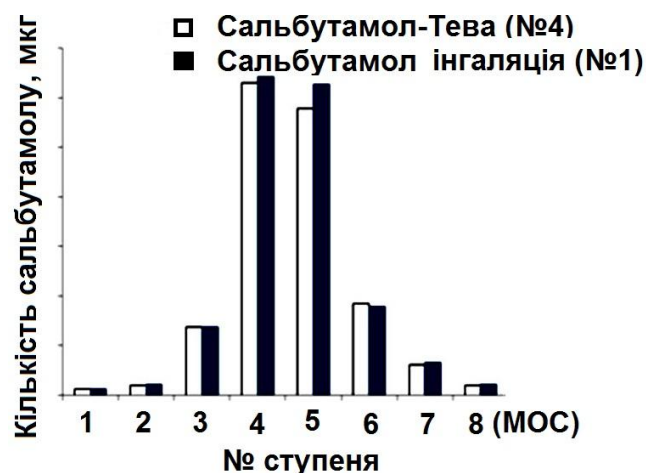
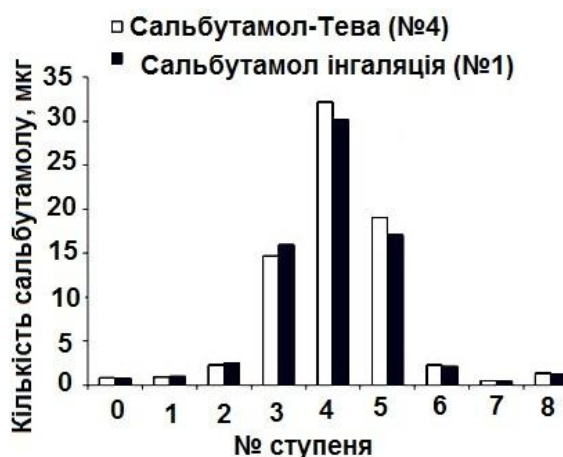


Рис. 11 Профіль осадження сальбутамолу на ступенях приладів D і E

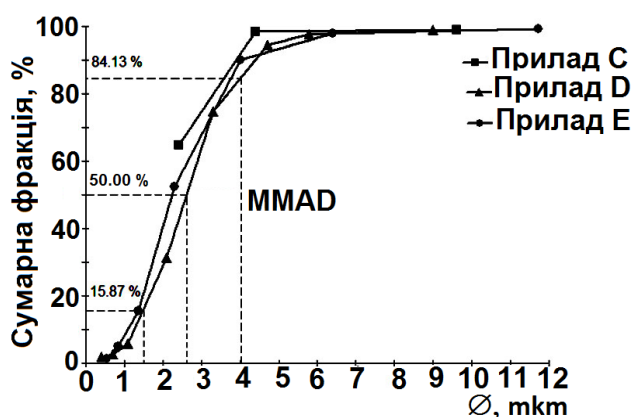


Рис. 12 Репрезентативний графік залежності значень відносної кількості сальбутамолу (щодо величини осадженої сумарної фракції), що пройшла ступені приладів С, D і Е, від максимального розміру частинок, осаджених на цих ступенях

Таблиця 10

## Значення MMAD і GSD частинок СС за проходженням ступенів імпакторів

Препарат	MMAD, мкм		GSD, %	
	Прилад D	Прилад Е	Прилад D	Прилад Е
Сальбутамол-Тева аерозоль (№ 4)	2,65±0,30	2,24±0,05	1,63±0,15	1,63±0,05
Сальбутамол інгаляція (№ 1)	2,70±0,30	2,26±0,05	1,60±0,15	1,67±0,05
Сальбутамол інгаляція (№ 2)	3,00±0,25		1,62±0,18	
Вентолін™ Евохалер™ аерозоль (№ 3)	3,44±0,30		1,54±0,15	

Найменші значення MMAD властиві препаратам № 1 і № 4, що містять етанол і укомплектовані насадками-інгаляторами з D = 0,25 мм, а найбільший MMAD – препарату № 3, що не містить етанолу (табл. 10). За розподілом сальбутамолу на ступенях

приладу D, величинами ДДЧ і MMAD препарати № 1 і № 4 є еквівалентними *in vitro* (табл. 8, 9 і 10, рис. 11), а препарат № 3 поступається препарату № 2, що містить етанол і укомплектований насадкою-інгалятором з  $D = 0,35$  мм (табл. 8 і 10, рис. 13).

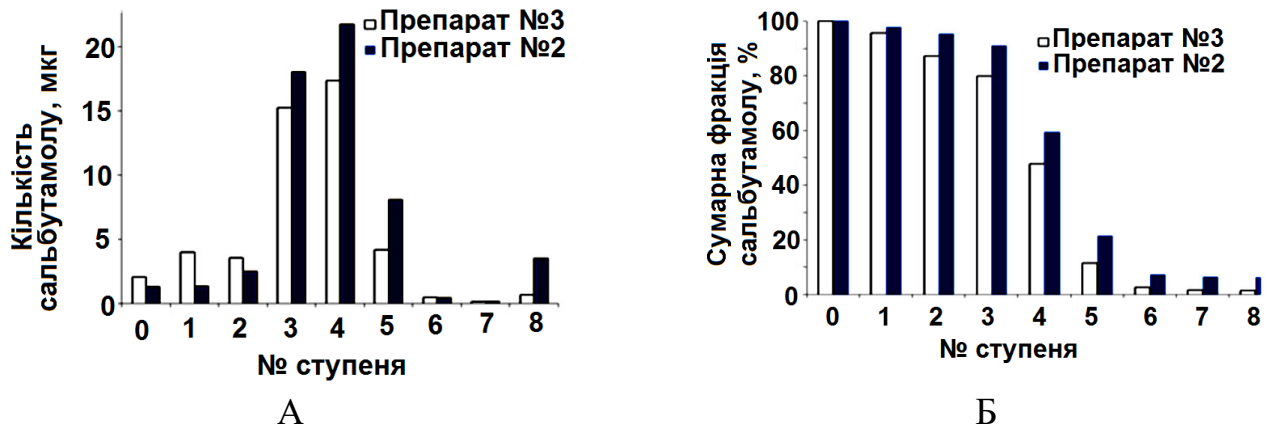


Рис. 13 Профіль розподілу сальбутамолу на ступенях приладу D (А) і профіль проходженням їм ступенів приладу D (Б) у разі препарату № 2 та препарату № 3

Осадження СС на ступенях приладу D залежить від розміру його частинок; наприклад, ДДЧ сальбутамолу, що осіла на 3-8 ступенях приладу D, склала 54,68 мкг і 20,11 мкг у разі СС з розміром 90 % частинок до 4,376 мкм і 13,928 мкм відповідно. На профіль осадження сальбутамолу на ступенях приладу D впливає етанол (рис. 13А), а також кут аерозольного струменя та діаметр факела розпилення (рис. 14 і 15), що обумовлені конструкцією насадки-інгалятора. Респірабельна фракція сальбутамолу зростає зі зменшенням розміру частинок СС, при введенні етанолу в певній концентрації, а також при зменшенні діаметра факела розпилення і кута аерозольного струменя. За результатами досліджень обґрунтовано вибір актуаторів.

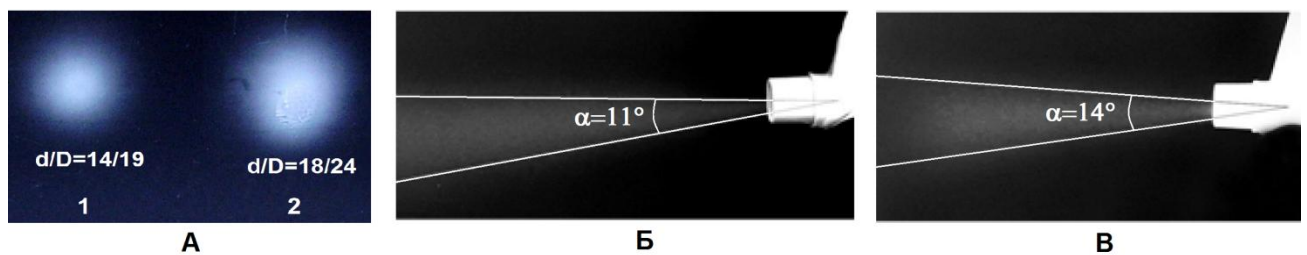


Рис. 14 Статичні відбитки (А) і кути (Б, В) факелів розпилення аерозольних струменів препарату № 1 при використанні різних актуаторів: № 1 (Б) і № 2 (В)

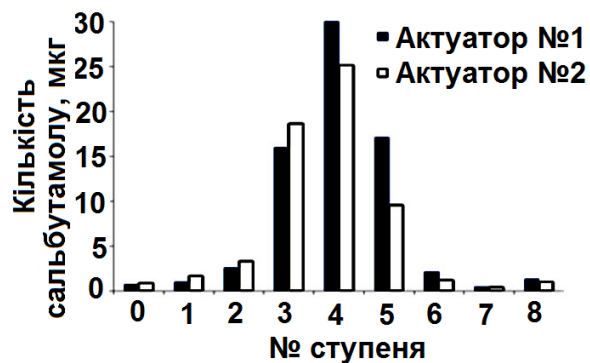


Рис. 15 Профіль осадження сальбутамолу на ступенях приладу D при використанні двох актуаторів (насадок-інгаляторів) з  $D = 0,25$  мм від різних фірм-виробників  
Примітка. Актуатор № 1, що дає менший діаметр факела розпилення і менший кут аерозольного струменя, забезпечує більшу респірабельну фракцію сальбутамолу

У розділі 5 «**Фармацевтична розробка, стандартизація та дослідження препаратів для інгаляції під тиском**» обґрунтовано склади, вибір первинної упаковки, показники якості та виробничі процеси двох препаратів у формі pMDIs, що містять в одній дозі 100 мкг СС (у перерахунку на сальбутамол). Препарат *Сальбутамол-НЕО, інгаляція під тиском, 100 мкг/доза (12 мл/200 доз)* містить також в одній дозі 0,0625 мг олеїлового спирту, 2,02 мг етанолу (96 %) і 56,91 мг норфлурану, а препарат *Сальбутамол, інгаляція під тиском, суспензія, 100 мкг/доза (200 доз)* – 1,13 мг етанолу (96 %) і 26,05 мг норфлурану. Досліджено фізико-хімічні та функціональні властивості препаратів. Узагальнено результати мікробіологічних досліджень, за якими в норфлурані відсутні умови для підтримки життєздатності бактерій і грибів, внаслідок чого антимікробні консерванти у складі pMDIs не потрібні.

Показано, що первинна упаковка забезпечує герметичність балонів; у середньому витік норфлурану за рік відповідає масі лише двох доз препарату. З урахуванням складів препаратів розроблено та оцінено їх виробничі процеси. Установлено, що в ході виробничого процесу продукти розкладання СС не утворюються, а препарати відповідають нормам специфікацій. Промислові зразки препарату, виготовленого способом *подвійного наповнення під тиском*, характеризуються кращою однорідністю вмісту сальбутамолу у відміряній дозі, ніж зразки препарату, виготовленого способом *модифікованого подвійного наповнення* ( $RSD_z$  становить 3,66 % і 11,47 % відповідно).

На препарати розроблені реєстраційні документи. МОЗ України зареєстровано препарати *Сальбутамол-НЕО, інгаляція під тиском 100 мкг/доза (12 мл/200 доз)* (РП № UA/10530/01/01) і *Сальбутамол, інгаляція під тиском, суспензія, 100 мкг/доза (200 доз)* (РП № UA/15683/01/01). Препарати впроваджено у серійне промислове виробництво на ТОВ «Мікрофарм» і ТОВ «Мультиспрей» відповідно.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведені результати НДР з верифікації та валідації методик аналізу сальбутамолу сульфату, що застосовують при виконанні різних тестів, та методик визначення супровідних домішок сальбутамолу. Досліджено фізичні та фізико-хімічні властивості сальбутамолу сульфату, стабільність його суспензій, визначені фактори, що сприяють розкладанню сальбутамолу. Для препаратів досліджено взаємодію з клапанами й алюмінієвими балонами, функціональні властивості залежно від різних чинників і фактори ризиків для їх якості. Здійснено фармацевтичну розробку та стандартизацію двох препаратів із сальбутамолу сульфатом у формі дозованих інгаляторів під тиском (pMDIs), які зареєстровано МОЗ України та впроваджено у промислове виробництво. Ці препарати застосовують в пульмонології, а результати досліджень можуть бути використані при фармацевтичній розробці та контролі якості інших лікарських препаратів у формі pMDIs.

1. На підставі аналізу джерел наукової літератури показано, що лікування ХОЗЛ і БА є актуальною проблемою медицини, для чого перспективними є лікарські препарати у формі pMDIs. Але в країнах СНД і до 2008 р. в Україні були відсутні фармакопейні вимоги до pMDIs, а показники їх якості не відповідали міжнародним нормам. Єдиний вітчизняний аерозоль із сальбутамолом виробляли на основі екологічно небезпечних пропелентів, заміна яких обумовила необхідність розробки і стандартизації нових пре-

паратів, створення нових типів первинної упаковки і нових технологічних процесів.

2. Для ДФУ 1 вид. розроблено загальні статті: «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском», «Лікарські засоби для інгаляції» і «2.9.18. Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток», гармонізовані відповідно із загальними статтями ЕР: «Pressurised Pharmaceutical Preparations», «Preparations for Inhalation» і «2.9.18. Preparations for Inhalation: Aerodynamic Assessment of Fine Particles».

3. Проведено верифікацію або валідацію методик ідентифікації сальбутамолу сульфату методами абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ області та ВЕРХ, методик кількісного визначення сальбутамолу методом ВЕРХ, методик кількісного визначення супровідних домішок сальбутамолу й сальбутамолу кетону методом ВЕРХ, описаних в монографії «Salbutamol Pressurised Inhalation» ВР. За результатами валідаційних досліджень показана коректність методики кількісного визначення сальбутамолу методом ВЕРХ в діапазоні застосування, що є прийнятним для тестів «Кількісне визначення», «Однорідність дози, що доставляється» і «Доза дрібнодисперсних частинок», що визначають на приладі А. За результатами валідаційних досліджень в необхідних діапазонах застосування обґрунтовано вибір методик для кількісного визначення сальбутамолу методом ВЕРХ на ступенях приладу D і для нового тесту «Однорідність дози дрібнодисперсних частинок», що визначають на приладі А.

4. Досліджено фізичні та фізико-хімічні властивості мікронізованих субстанцій сальбутамолу сульфату трьох фірм-виробників. Методом РДП підтверджено характерну для цієї речовини кристалічну структуру й встановлено, що на параметри рентгенограм (на відміну від ІЧ спектрів) можуть впливати домішки сальбутамолу. Методом лазерної дифракції досліджено розподіл за розмірами частинок в субстанціях і оцінено їх придатність для препаратів у формі pMDIs. Показано, що великий розмір частинок і низька в'язкість норфлурану є критичними факторами для стабільності суспензій щодо седиментації. Досліджено розчинність сальбутамолу сульфату в етанолі, норфлурані та їх сумішах при різних температурах і показано, що збільшення вмісту води в етанолі та підвищення температури сприяють зростанню розчинності сальбутамолу сульфату, що є фактором ризику для термодинамічної стабільності суспензій. Методом ВЕРХ встановлено, що сальбутамолу сульфат у розчинах розкладається під впливом таких стресових факторів, як перекис водню та УФ опромінення.

5. Досліджено екстракцію та виділення до сумішей норфлурану з етанолом сторонніх речовин з матеріалів дозуючих клапанів різних фірм-виробників. Обрано хроматографічні умови для визначення методом ВЕРХ гідрофобних речовин, що екстрагуються/виділяються. Результати досліджень використані фірмою «Coster Technologie Speciali S.p.a.» для розробки двох нових типів клапанів, з яких не відбувається виділення до препаратів сторонніх речовин. Методом атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою досліджено виділення елементів з алюмінієвих балонів без внутрішнього покриття та пружин дозуючих клапанів до препаратів. Встановлено, що після зберігання протягом 2 років при температурі 25 °C елементи або виділилися в препарати в мінімальних і допустимих кількостях, або знаходяться в них в концентраціях, нижчих за межі їх виявлення. За результатами дослі-

джень обґрунтовано вибір дозуючих клапанів і балонів.

6. Досліджено залежність маси дози від об'єму дозуючої камери, однорідність маси дози, однорідність та середню величину дози, що доставляється, масу сальбутамолу сульфату, що осідає на внутрішній поверхні мундштуків різних насадок-інгальаторів, а також дозу дрібнодисперсних частинок (ДДЧ) на приладі А. Показано, що для однорідності дози, що доставляється, ризик становить наявність у субстанції сальбутамолу сульфату великих частинок з розміром понад 10 мкм і підвищений витік норфлурану з балонів при зберіганні препарату. Встановлено, що ДДЧ підвищується при введенні до складу препарату етанолу та є максимальною при певному його вмісті; ДДЧ зменшується при збільшенні вихідного отвору насадки-інгальатора. Збільшення вмісту води в етанолі понад 5 % об/об, надлишок вологи в сальбутамолу сульфаті та наявність у складі препарату полісорбату 80 сприяє зменшенню ДДЧ і втраті аерозолями аеродинамічних властивостей.

7. Досліджено аеродинамічні характеристики аерозолів для інгаляції з сальбутамолу сульфатом з використанням приладів А, С, D, Е. Показано, що для рутинного визначення ДДЧ сальбутамолу доцільно використовувати прилад А, а для визначення окремих фракцій сальбутамолу, MMAD і GSD – прилад D або Е. Встановлено, що сумарна респірабельна фракція сальбутамолу сульфату зростає зі зменшенням розміру його частинок, при включенні до складу препарату етанолу в певній концентрації, а також при зменшенні діаметра факела розпилення і кута аерозольного струменя. За результатами досліджень обґрунтовано вибір насадок-інгальаторів.

8. Теоретично і експериментально обґрунтовано застосування на етапах фармацевтичної розробки і рутинного контролю якості препаратів у формі rMDIs нового показника якості «Однорідність дози дрібнодисперсних частинок» («ОДДЧ»). Показано, що протягом терміну зберігання препаратів із сальбутамолу сульфатом у формі rMDIs на основі норфлурану, що є суспензіями, етанол (96 %) і олеїловий спирт у їх складі сприяють постійності таких функціональних характеристик, як ДДЧ і ОДДЧ. Використання як допоміжної речовини тільки норфлурану є фактором ризику для величини ДДЧ і ОДДЧ при зберіганні препарату.

9. На основі екологічно безпечного пропеленту норфлурану (HFC 134a) здійснено фармацевтичну розробку та стандартизацію двох препаратів у формі інгаляції під тиском, що містять 100 мкг/доза сальбутамолу та відповідають сучасним фармакопейним вимогам. Досліджено фізико-хімічні властивості препаратів; показано, що за функціональними властивостями вони мають переваги порівняно з препаратом *Вентолін™ Евохалер™*, аерозоль для інгаляції дозований 100 мкг/доза, а один з препаратів є еквівалентним *in vitro* препарату *Сальбутамол-Тева*, аерозоль для інгаляції дозований 100 мкг/доза. Обґрунтовано способи виробництва і встановлено, що в ході виробничого процесу продукти розкладання сальбутамолу сульфату не утворюються, а його вміст у відміряній дозі (у балонах) є більш однорідним при виготовленні за способом подвійного наповнення під тиском. На препарати розроблені реєстраційні документи. МОЗ України зареєстровано препарати *Сальбутамол-НЕО*, інгаляція під тиском, 100 мкг/доза (РП № UA/10530/01/01) і *Сальбутамол*, інгаляція під тиском, суспензія, 100 мкг/доза (РП № UA/15683/01/01); їх впроваджено у промислове виробництво на ТОВ «Мікрофарм» і ТОВ «Мультиспрей» відповідно.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вопросы контроля качества лекарственных средств для ингаляции / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, Е. К. Товмасын, Ю. М. Столпер, В. А. Бовтенко, С. Л. Дашутина. *Фармаком*. 2006. № 4. С. 9–15. *(Особистий внесок – брав участь у перекладі загальних статей Європейської Фармакопеї, критичному огляді регуляторних вимог, експериментальних дослідженнях і підготовці статті)*.
2. Аналитическое обеспечение фармацевтической разработки лекарственных средств для ингаляций под давлением. Выбор состава и упаковки / Н. А. Ляпунов, В. А. Бовтенко, Е. П. Безуглая, Ю. М. Столпер. *Фармаком*. 2008. № 3. С. 65–77. *(Особистий внесок – виконав фізико-хімічні та аналітичні дослідження, брав участь в узагальненні результатів і підготовці статті)*.
3. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных средств / Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, В. А. Бовтенко. *Фармаком*. 2008. № 4. С. 75–82. *(Особистий внесок – виконав дослідження, брав участь у перекладі настанови ICH Q8 (Part I) і підготовці статті)*.
4. Валидация методик анализа препарата «Сальбутамол, ингаляция под давлением, 100 мкг/доза» / В. А. Бовтенко, Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, Ю. М. Столпер. *Фармаком*. 2009. № 1. С. 60–72. *(Особистий внесок – брав участь у плануванні експерименту, здійснив валідацію аналітичних методик і випробування зразків, брав участь в узагальненні результатів і підготовці статті)*.
5. Новые технологии производства дозированных аэрозольных препаратов для ингаляций под давлением / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, В. А. Бовтенко, Ю. М. Столпер. *Фармаком*. 2011. № 1/2. С. 65–74. *(Особистий внесок – здійснював випробування зразків, брав участь в обґрунтуванні способів виробництва та підготовці статті)*.
6. Обоснование нового подхода к оценке качества дозированных аэрозолей для ингаляций на этапе их разработки / Н. А. Ляпунов, В. А. Бовтенко, Е. П. Безуглая, Ю. М. Столпер. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. 2016. № 5 (226). Вып. 33. С. 170–179. *(Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту, здійснив дослідження, брав участь в узагальненні результатів, обґрунтуванні підходу щодо однорідності дози дрібнодисперсних частинок і підготовці статті)*.
7. Изучение свойств препаратов сальбутамола сульфата в форме дозированных ингаляторов под давлением / В. А. Бовтенко, Е. П. Безуглая, Ю. М. Столпер, Н. А. Ляпунов. *Фармаком*. 2018. № 1. С. 57–70. *(Особистий внесок – виконав аналітичні дослідження, брав участь в узагальненні результатів і підготовці статті)*.
8. Сравнительное исследование аэродинамических свойств аэрозолей сальбутамола / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, В. А. Бовтенко, Ю. М. Столпер. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018. № 1 (22). С. 54–61. *(Особистий внесок – виконав аналітичні дослідження, брав участь в узагальненні результатів і підготовці статті)*.
9. Управление рисками для качества препаратов сальбутамола в форме дозированных аэрозолей / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, В. А. Бовтенко, Ю. М. Столпер, В. Н. Баумер, Е. Ю. Брылёва. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018. № 4 (25). С. 49–61. *(Особистий внесок – брав участь в плануванні експерименту)*.

нту, виконав експериментальні аналітичні дослідження, брав участь в узагальненні результатів і підготовці статті).

10. Глава 9. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, Ю. М. Столпер, В. А. Бовтенко, А. Н. Ляпунова, Е. Г. Жемерова, И. А. Зинченко // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3 т. / Под ред. В. П. Георгиевского. – Том 3. Метрологическое и нормативное обеспечение создания, производства и контроля качества лекарственных средств. – Харьков: Изд-во «НТМТ», 2011. Т. 3. С. 1419–1512. (*Особистий внесок – дослідив сальбутамолу сульфат, суспензії та аерозолі з цією речовиною, первинну упаковку й допоміжні речовини для аерозолів, брав участь у підготовці глави*).

11. Актуальные проблемы разработки, стандартизации и технологии ингаляционных аэрозолей и спреев / Н. А. Ляпунов, Ю. М. Столпер, В. А. Бовтенко, Т. Н. Пухова, Л. А. Чайка, О. Н. Гомон, О. И. Чудинова // *Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України*: матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України, Харків, 28-30 вересня 2005. С. 325–326.

12. Разработка и исследование лекарственных средств для ингаляции / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, В. А. Бовтенко, Ю. М. Столпер, Е. Г. Жемерова, О. Н. Гомон // *Сьогодення та майбутнє фармації*: матеріали Всеукраїнського конгресу, Харків, 16-19 квітня 2008 р. Харків, 2008. С. 644.

13. Разработка ингаляционных препаратов под давлением / В. А. Бовтенко, Е. П. Безуглая, Ю. М. Столпер, Н. А. Ляпунов // *Фармація України. Погляд у майбутнє*: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, Харків, 15-17 вересня 2010. Т. 1. С. 446.

14. Однородность дозы мелкодисперсных частиц – новая функциональная характеристика препаратов для ингаляций под давлением / Е. П. Безуглая, В. А. Бовтенко, Н. А. Ляпунов, Ю. М. Столпер // *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали II Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, Харків, 12-13 листопада 2015 р. Харків, 2015. С. 296.

15. Подходы к фармацевтической разработке и стандартизации препаратов для ингаляций под давлением / Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, В. А. Бовтенко, Ю. М. Столпер // *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, Харків, 13-16 вересня 2016 р. Харків, 2016. Т. 1. С. 167–168.

## АНОТАЦІЯ

**Бовтенко В. О. Фармацевтична розробка та стандартизація лікарських препаратів із сальбутамолу сульфатом у формі інгаляції під тиском.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2020.

За результатами верифікації/валідації доведено коректність методик: ідентифікації сальбутамолу сульфату (СС), кількісного визначення СС (для різних тестів в

прийнятних діапазонах застосування), сальбутамолу кетону і супровідних домішок СС в дозованих інгаляторах під тиском (pMDIs) на основі норфлурану. Для СС досліджено кристалічну структуру, розподіл за розмірами частинок і розчинність; виявлені критичні фактори для стабільності суспензій СС. Методом ВЕРХ показано, що СС у розчинах розкладається під впливом перекису водню та УФ опромінення. Обґрунтовано вибір дозуючих клапанів і балонів за результатами досліджень речовин, що екстрагуються і виділяються, а також елементів, що виділяються до pMDIs. За результатами визначення функціональних характеристик (ОДД, ДДЧ, розподіл на ступенях імпакторів тощо) обґрунтовано вибір насадок-інгаляторів. Показано фактори ризиків для якості pMDIs і обґрунтовано доцільність введення нового показника якості – ОДДЧ. Встановлено раціональні підходи до використання приладів А, С, D, Е при дослідженні pMDIs. Здійснено фармацевтичну розробку і стандартизацію двох лікарських препаратів із СС у формі pMDIs, на які складено реєстраційну документацію. Лікарські препарати зареєстровано і впроваджено у виробництво.

**Ключові слова:** сальбутамолу сульфат, нофлуран, дозований інгалятор під тиском (pMDI), лікарський препарат, фармацевтична розробка, стандартизація.

## АННОТАЦИЯ

**Бовтенко В. А. Фармацевтическая разработка и стандартизация лекарственных препаратов с сальбутамола сульфатом в форме ингаляций под давлением.** – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2020.

Диссертация посвящена комплексным исследованиям по фармацевтической разработке и стандартизации лекарственных препаратов сальбутамола сульфата (СС) в форме дозированных ингаляторов под давлением (pMDIs) на основе норфлурана.

Разработаны три общие статьи ГФУ, регламентирующие требования к лекарственным средствам под давлением и лекарственным средствам для ингаляции.

По результатам верификации/валидации доказана корректность методик идентификации СС методами ИК спектроскопии и ВЭЖХ, методик количественного определения СС, сальбутамола кетона и сопутствующих примесей СС методом ВЭЖХ в pMDIs на основе норфлурана. Исследования проведены в диапазонах применения для тестов «Количественное определение», «Однородность доставляемой дозы», «Доза мелкодисперсных частиц» и «Однородность дозы мелкодисперсных частиц», а также для определения содержания СС на ступенях прибора D.

Исследованы физические и физико-химические свойства микронизированных субстанций СС. Методом РДП подтверждена характерная для СС кристаллическая структура и установлено, что на параметры рентгенограмм (в отличие от ИК спектров) могут влиять примеси СС. Методом лазерной дифракции изучено распределение по размерам частиц и оценена пригодность субстанций для pMDIs. Показано, что большой размер частиц и низкая вязкость норфлурана – критические факторы для стабильности суспензий к седиментации дисперсной фазы. Исследована растворимость СС в этаноле, норфлуране и их смесях и показано, что увеличение содержания воды в эта-

ноле и повышение температуры способствуют растворимости СС, что является фактором риска для термодинамической стабильности суспензий. Методом ВЭЖХ показано, что СС в растворах разлагается под влиянием перекиси водорода и УФ облучения.

Исследованы экстракция и выделение в смеси норфлурана с этанолом веществ из материалов дозирующих клапанов. Обоснованы хроматографические условия для определения методом ВЭЖХ экстрагируемых и выделяемых гидрофобных веществ. Результаты исследований использованы фирмой «Coster Technologie Speciali S.p.a.» для разработки двух новых типов клапанов. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой исследовано выделение элементов из алюминиевых баллонов без внутреннего покрытия и пружин дозирующих клапанов в pMDIs. После 2 лет хранения при температуре 25 °С элементы выделились в минимальных и допустимых количествах, или их содержание было ниже предела обнаружения. По результатам исследований выбраны дозирующие клапаны и баллоны.

Исследованы массы доз при разных объёмах дозирующей камеры клапанов и однородность массы доз, доза мелкодисперсных частиц (ДМДЧ), определяемая на приборе А, однородность и средняя величина доставляемой дозы, а также масса СС, оседающая на внутренней поверхности насадок-ингаляторов. Риск для однородности доставляемой дозы (ОДД) представляют частицы СС размером более 10 мкм и повышенная утечка норфлурана из баллонов в процессе хранения pMDIs. ДМДЧ уменьшается при увеличении выходного отверстия насадки-ингалятора, она повышается при введении в состав препарата этанола и проходит через максимум в зависимости от его концентрации. Увеличение содержания воды в этаноле свыше 5 % об/об, избыточная влага в СС и наличие в составе препарата *полисорбата 80* способствует уменьшению ДМДЧ и потере аэрозолями аэродинамических свойств. С использованием приборов А, С, D, Е исследованы аэродинамические характеристики аэрозолей для ингаляции, содержащих СС. Для рутинного определения ДМДЧ целесообразно использовать прибор А, а для определения содержания отдельных фракций СС, MMAD и GSD – прибор D или E. Показано, что ДМДЧ возрастает с уменьшением размера частиц СС, при включении в состав препарата этанола в определённой концентрации, при уменьшении диаметра факела распыления и угла аэрозольной струи. По результатам исследования ДМДЧ обоснован выбор насадок-ингаляторов.

Для препаратов в форме pMDIs обоснована целесообразность нового показателя качества «Однородность дозы мелкодисперсных частиц» (ОДМДЧ). Показано, что в течение срока годности препаратов в форме pMDIs на основе норфлурана, в которых СС находится в виде дисперсной фазы суспензий, этанол (96 %) и олеиловый спирт в их составе способствуют постоянству таких функциональных характеристик, как ДМДЧ и ОДМДЧ. Использование как вспомогательного вещества только норфлурана является фактором рисков для ДМДЧ и для ОДМДЧ, что обусловлено агрегацией частиц СС в процессе хранения pMDIs.

Проведены фармацевтическая разработка и стандартизация двух препаратов в форме pMDIs на основе экологически безопасного пропеллента норфлурана, которые содержат СС (100 мкг/доза в пересчёте на сальбутамол) и соответствуют фармакопейным требованиям. Исследованы физико-химические свойства препаратов и показано, что по величине ДМДЧ и распределению СС на ступенях прибора D разрабо-

танные препараты имеют преимущества перед препаратом *Вентолин™ Эвохалер™*, аэрозоль для ингаляции дозированный 100 мкг/доза, а один из препаратов эквивалентен *in vitro* препарату *Сальбутамол-Тева*, аэрозоль для ингаляции дозированный 100 мкг/доза. Обоснованы и оценены способы изготовления препаратов. Установлено, что в ходе производственного процесса продукты разложения СС не образуются, а содержание сальбутамола в отмеренной дозе и баллонах более однородно при изготовлении по способу двойного наполнения под давлением, чем по способу модифицированного двойного наполнения. На препараты разработаны регистрационные документы. Приказами МЗ Украины зарегистрированы препараты *Сальбутамол-НАО*, ингаляция под давлением 100 мкг/доза (р. № UA/10530/01/01) и *Сальбутамол*, ингаляция под давлением, суспензия, 100 мкг/доза (р. № UA/15683/01/01). Препараты внедрены в производство.

**Ключевые слова:** сальбутамола сульфат, норфлуран, дозированный ингалятор под давлением (рMDI), лекарственный препарат, фармацевтическая разработка, стандартизация.

## SUMMARY

**Bovtenko V. O. Pharmaceutical development and standardization of medicinal products with salbutamol sulfate in the form of metered dose inhalers.** – The manuscript.

Thesis for the candidate of pharmaceutical sciences degree in specialty 15.00.03 «Standardization and Organization of Manufacture of Medicinal Products». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

It was demonstrated by the results of verification/validation that such analytical procedures as an identification of salbutamol sulfate (SS), assay of SS (for various tests in acceptable ranges of use), determination of salbutamol ketone and related impurities of SS in the pressurized metered dose inhalers (pMDIs) with norflurane are correct. The crystal structure, particle size distribution and solubility of SS were studied; the critical factors for the stability of the suspensions of SS were identified. It was shown by HPLC that SS in solutions is decomposed on the impact of hydrogen peroxide and UV light. The choice of metering valves and containers was substantiated based on the results of studies of extractables and leachables, as well as the elements released to pMDIs. According to the results of determination of the performance characteristics (delivered dose uniformity, fine particle dose, distribution on the stages of impactors, etc.), the choice of actuators was justified. The factors of risk for the quality of pMDIs were shown and feasibility of implementation a new quality characteristic – fine particle dose uniformity – was substantiated. Rational approaches to the use of apparatuses A, C, D, E during the study of pMDIs were established. Pharmaceutical development and standardization of two medicinal products with SS in the form of pMDIs was performed; the registration documentation for these preparations was prepared. The medicinal products were registered and launched.

**Key words:** salbutamol sulfate, norflurane, pressurised metered-dose inhaler (pMDI), medicinal product, pharmaceutical development, standardization.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БА	— бронхіальна астма
ВЕРХ	— високоефективна рідинна хроматографія
ГХ	— газова хроматографія
ДД	— доза, що доставляється
ДДЕ	— добова доза елементів
ДДЧ	— доза дрібнодисперсних частинок
ДФУ	— Державна Фармакопея України
ІЧ	— інфрачервоний
МВ	— межа виявлення
МКВ	— межа кількісного визначення
НД	— нормативний документ, нормативна документація
НДР	— науково-дослідна робота
НІД	— неідентифікована домішка
ОДДЧ	— однорідність дози дрібнодисперсних частинок
ОДД	— однорідність дози, що доставляється
ПАР	— поверхнево-активна речовина
РДП	— рентгенівська дифракція порошку
СЗ	— стандартний зразок
СС	— сальбутамолу сульфат
УФ	— ультрафіолетовий
ХОЗЛ	— хронічне обструктивне захворювання легень
BP	— British Pharmacopoeia (Британська Фармакопея)
EP	— European Pharmacopoeia (Європейська Фармакопея)
GINA	— Global Initiative for Asthma (Глобальна ініціатива з бронхіальної астми)
GSD	— geometrical standard deviation (геометричне стандартне відхилення)
MMAD	— mass median aerodynamic diameter (середній аеродинамічний діаметр маси)
pMDIs	— pressurized metered dose inhalers (дозовані інгалятори під тиском)
Rt	— retention time (час утримування)