

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕСПИРАБЕЛЬНУЮ ФРАКЦИЮ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С. Я. Скачилова^{1, *}, А. Г. Чучалин², Е. В. Шилова¹, Т. А. Балаев³,
А. Н. Караваева³

Резюме. В обзоре представлены данные о зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратах для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Основными существующими системами доставки препаратов для ингаляций являются дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные порошковые ингаляторы и небулайзеры. Важнейшим показателем качества ингаляционных препаратов является респирательная фракция, количество которой зависит от ряда факторов и определяется на валидированном импакционном приборе.

Abstract. This review provides data on authorized in the Russian Federation medicinal products for inhalation used for treating bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Metered-dose aerosol inhalers, dry powder inhalers and nebulizers are the most commonly used delivery systems. The most important characteristic of the quality of inhaled medicines is the respirable fraction. The respirable fraction depends on a number of factors and is determined by a validated instrument.

Ключевые слова: ингаляционные препараты, системы доставки, респирательная фракция.

Keywords: inhalational medicinal products, drug delivery systems, respirable fraction.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты для ингаляций применяют при различных заболеваниях. Особенно важен этот путь введения при лечении болезней органов дыхания [1].

Ингаляционная терапия бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) применяется в медицинской практике более 60 лет как за рубежом, так и в последние десятилетия в нашей стране.

В отличие от внутривенного и перорального путей введения при лечении заболеваний органов дыхания ингаляционный способ позволяет доставлять лекарственный препарат непосредственно в просвет дыхательных путей, к органу-мишени, что обеспечивает быструю реакцию на действие лекарственного вещества.

В международных рекомендациях по клиническому лечению БА и ХОБЛ указано, что ингаляционная терапия является основным путём введения лекарственного средства [2, 3].

Так как ингаляционная доставка лекарственного препарата в дыхательные пути – существенно более сложный способ

по сравнению с пероральным, разработаны специальные системы доставки препарата, ингаляционные устройства, которые постоянно совершенствуются. В настоящее время применяют в основном три вида систем доставки ингаляционных препаратов: дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), небулайзеры (НЕБ).

Одним из важнейших качественных показателей эффективности лекарственных препаратов для лечения БА и ХОБЛ является обеспечение транспорта активного компонента в легкие и минимального оседания в ротоглотке.

Как известно, размер частиц препарата, доставляемого в легкие, должен быть в интервале 1-5 мкм. Эти частицы называют тонкодисперсной фракцией (FPF – fine particle fraction – респирательная фракция (RF)).

На рисунке 1 представлена модель Международной комиссии по радиационной защите, показывающая взаимосвязь размера частиц с распределением в лёгких [4]. Частицы лекарственного порошка с размером 4-5 мкм депонируются в верхних дыхательных путях, 1-3 мкм – в альвеолах (дистальных отделах лёгких).

¹ - Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ (ОАО «ВНЦ БАВ»), 142450, Московская обл., г. Старая Кулава, ул. Кирова, д. 23

² - Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, 105077, г. Москва, 11-я Парковая ул., д. 32

³ - ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга», 191144, г. Санкт-Петербург, ул. Моисеенко, д. 24а

* адресат для переписки:
E-mail: vnc@pc-club.ru

За последние годы накоплен большой опыт применения различных препаратов для ингаляций: β_2 -агонисты короткого и длительного действия, кортикостероиды, холинолитики, антибиотики, ферменты и др.

В России в настоящее время зарегистрировано более 100 ингаляционных препаратов для лечения БА и ХОБЛ, из них около 30 выпускаются отечественными производителями [5].

Большую группу препаратов для ингаляций представляют бронходилататоры: стимуляторы β_2 -адренегических рецепторов и блокаторы M_3 -холинорецепторов.

Стимуляторы β_2 -адренорецепторов представлены как в виде препаратов короткого действия, так и β_2 -агонистов длительного действия (таблица 1).

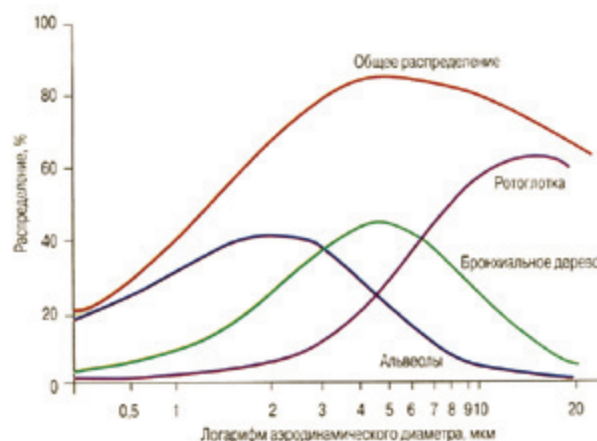


Рисунок 1. Модель Международной комиссии по радиационной защите, показывающая взаимосвязь размера частиц с распределением в лёгких

Таблица 1.

Бронходилататоры

МНН	Система доставки	Торговое наименование (производитель)
β_2-агонисты короткого действия		
Сальбутамол	ДАИ	Вентолин (Глаксо Смит Кляйн Фармасьютикалз С.А.); Саламол Эко (Нортон Вотерфорд); Саламол Эко Лёгкое Дыхание (Нортон Вотерфорд); Асталин (Ципла Лтд); Сальбутамол (ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н.А.Семашко»); Сальбутамол (ЗАО «Бинофарм»); Сальбутамол (ЗАО «Алтайвитамины»)
	ДПИ	Сальгим (ЗАО «Пульмомед»)
	Раствор для ингаляций (НЕБ)	Вентолин небулы (Аспен Бад Олдесло ГмбХ); Саламол Стери-Неб (Нортон Хэлскэа Лимитед); Сальгим (ЗАО «Пульмомед»)
Фенотерол	ДАИ	Беротек Н (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ)
	Раствор для ингаляций (НЕБ)	Беротек (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ)
β_2-агонисты длительного действия		
Салметерол	ДАИ	Серевент (Глаксо Вэлком Продакшен)
Формотерол	ДАИ	Атимос (Къези Фармацевтичи С.П.А.)
	ДПИ	Форадил (Новартис Фарма АГ); ОкисТурбухалер (АстраЗенека АБ); Формотерол Изихейлер (Орион Корпорейшн Орион Фарма)
Индакатерол	ДПИ	Онбрез® Бризхалер® (Новартис Фарма АГ)
M_3-холинолитики		
Ипратропия бромид	ДАИ	Атровент® Н (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ)
	Раствор для ингаляций (НЕБ)	Атровент (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ); Ипратропиум Стери-Неб (Нортон Хэлскэа Лимитед)
Тиотропия бромид	ДПИ	Спирива (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ)
	Дозирующий жидкостной ингалятор	Спирива Респимат (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ)

В таблице 2 представлены препараты для ингаляций на основе глюкокортикостероидов, применяемые для базисной терапии БА и ХОБЛ. В таблице 3 представлена группа комбинированных препаратов.

Таблица 2.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

МНН	Система доставки	Торговое наименование (производитель)
Беклометазон	ДАИ	Беклазон Эко (Нортон Вотерфорд) Беклазон Эко Лёкое Дыхание (Нортон Вотерфорд) Кленил (Къези Фармацевтичи С.П.А.) Беклометазон ДС (Дансон Трейдинг) Беклоспир (ОАО «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга»)
	НЕБ	Кленил УДВ (Къези Фармацевтичи С.П.А.)
Будесонид	ДАИ	Будизёр (Къези Фармацевтичи С.П.А.)
	ДПИ	Новопульмон Е Новолайзер® (Меда Фарма ГмбХ и Ко. КГ) Пульмикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ) Тафен Новолайзер (Софотек ГмбХ энд Ко.КГ) Будесонид Изихейлер (Орион Корпорейшн Орион Фарма) Бенакорт® (ЗАО «Пульмомед»)
	НЕБ	Пульмикорт (АстраЗенека АБ) Бенакорт® (ЗАО «Пульмомед») Буденит Стери-Неб (Нортон Хэлскаэ Лимитед.)
Мометазон	ДПИ	Асманекс® Твистхейлер® (Шеринг-Плау Лабо Н.В.)
Циклесонид	ДАИ	Альвеско® (Никомед ГмбХ)
Флутиказон	ДАИ	Фликсотид® (Глаксо Смит Кляйн Фармасьютикалз С.А.)

Таблица 3.

Комбинированные препараты

МНН	Система доставки	Торговое наименование (производитель)
кортикостероиды+ β_2 -агонисты		
Салметеролаксинафоат+ Флутиказона пропионат	ДАИ	Серетид® (Глаксо Смит Кляйн Фармасьютикалз С.А.)
	ДПИ	Серетид® мультидиск (Глаксо Смит Кляйн Фармасьютикалз С.А.)
Будесонид +Формотерол	ДПИ	Симбикорт турбухалер (АстраЗенека АБ) Форадил Комби (Новартис Фарма АГ)
Флутиказон + Салметерол	ДАИ	Тевакомб (Тева, Ципла)
Беклометазон + Формотерол	ДАИ	Фостер (Къези Фармацевтичи С.П.А.)
Мометазон+Формотерол	ДАИ	Зенхейл (Органон (Ирландия) Лтд.)
ипратропия бромид + β_2 -агонисты		
Ипратропия бромид + Фенотерол	ДАИ	Беродуал® Н (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ)
	НЕБ	Беродуал (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ)
Ипратропия бромид + Сальбутамол	НЕБ	Ипрамол Стери-Неб (Нортон Хэлскаэ Лимитед)

Эффективность ингаляционной терапии зависит не только от состояния активной субстанции, но и в значительной степени от системы доставки лекарственного средства. Каждый вид системы доставки (ДАИ, ДПИ, НЕБ) имеют свои известные преимущества и недостатки [6]. Так, ДАИ, как правило, без примене-

ния специальных спейсеров и насадок, оптимизаторов обеспечивает величину RF лишь до 15-25%.

В последние годы более популярны ДПИ (около 60% применяемых ингаляционных устройств). Однако ДПИ определённой конструкции имеют свои недостатки. Так, специальными исследованиями было показано,

что «порошковые ингаляторы более подвержены влиянию условий среды, при попадании влаги нарушается процесс деагрегирования частиц активной субстанции от вспомогательного вещества-носителя, что приводит к нарушению дозы и снижению величины респираторной фракции» [7].

В России также проведены исследования на ряде препаратов в ДПИ (Форадил Комби, Онбрез® Бризхалер®, Серетид) и показано, что при повышении относительной влажности от 40% до 75% объем респираторной фракции снижается на 6-10% [8].

Важны системы доставки, обеспечивающие герметичность ингаляционного устройства и использование минимальных количеств вспомогательных веществ. В этом отношении перспективны разработки по использованию блистерных мультидисков, которые имеют определенные преимущества перед однодозовыми капсульными и многодозовыми резервуарными порошковыми ингаляторами. Герметичность мультидиска обеспечивает защиту порошка от контакта с атмосферным воздухом, точность дозы, возможность снижения количества вспомогательных веществ и повышения объема респираторной фракции.

В последние годы популярна небулайзерная терапия в связи с созданием разнообразных устройств, обеспечивающих надежную доставку лекарственных средств как в виде растворов, так и суспензий [9]. Преимуществом небулайзерной терапии является возможность ингалировать концентрированные растворы и высокие дозы препаратов, обеспечивая эффективную терапию при тяжелых состояниях, что исключается при использовании ДАИ и ДПИ [10, 11].

Перспективным направлением ингаляционной терапии являются разработки немецких ученых по применению новых дозирующих жидкостных ингаляторов (ДЖИ), продуцирующих «мягкий» аэрозоль (soft-mist) – Респимат® Софт Мист®. Это устройство обеспечивает низкое депонирование лекарственного вещества в полости рта и его высокое (от 40 до 60%) депонирование в легких [12-14]. Пока в России зарегистрирован один препарат – Спирива® Респимат® (тиотропия бромид) [5].

Сложнейшая ингаляционная терапия БА И ХОБЛ периодически подвергается пересмотру и уточнению с целью повышения ее эффективности и безопасности.

Большая работа проведена ведущими специалистами по ингаляционной терапии. Опубликован обзор по клиническим рекомендациям ингаляционной терапии и ингаляционным устройствам «Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине» [15].

Важным фактором обеспечения эффективности применения ингаляционных препаратов является нормативно-правовой контроль ингаляционных

устройств. В Европе это осуществляет EMA (European Medicines Agency), в США – FDA, в России – Министерство здравоохранения.

Для подготовки Государственной Фармакопеи XII изд. проведены исследования по разработке стандартов качества препаратов для ингаляций (НИИ Фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, ВНЦ БАВ и др.). Подготовлены проекты общих фармакопейных статей (ОФС): «Лекарственные формы для ингаляций», «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц», «Аэрозоли и спреи», «Порошки». В проектах ОФС предусмотрен показатель «Респираторная фракция» (RF), описаны приборы и методы определения (каскадный импактор Андерсена, импактор нового поколения Next, два стеклянных импинджера).

По разработанным стандартам в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России проведены сравнительные исследования качества препаратов для ингаляций, зарегистрированных зарубежными и отечественными производителями.

Так, с использованием каскадного импактора Андерсена определена респираторная фракция и показано, что аэрозоль производства ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко обладает наименьшей величиной RF из всех исследованных препаратов. Условно этот препарат соответствует нижней норме (RF 20%) оригинального препарата «Вентолин», фактически же уступает препарату «Вентолин» более чем в 2 раза [16].

Особенности изучения аэродинамических характеристик порошков для ингаляций по сравнению с аэрозолями заключаются в более высоком сопротивлении воздушному потоку.

Анализ препаратов в ДПИ с использованием каскадного импактора Андерсена, валидированного на 28,3 л/мин, не обеспечивает получение фактических данных, прибор необходимо валидировать на более высокие скорости потока (до 100 л/мин).

В проекте ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц» аналогично Фармакопеям США и Европы для контроля качества препаратов для ингаляций предусмотрены 4 прибора: каскадный импактор Андерсена (КИА), импактор нового поколения (Next) с горизонтальным расположением каскадов (ИНП), стеклянный импинджер (СИ), многоуровневый (мультистадийный) жидкостной импинджер (МЖИ). С использованием этих приборов изучены сравнительные аэродинамические профили ряда оригинальных препаратов и дженериков. Показано, что в ряде случаев препараты-дженерики существенно уступают по RF оригинальным препаратам [17].

К качеству препаратов для ингаляций, действующих на уровне лёгких и имеющих системные эффекты, необходимо предъявлять особые требования [18]. В связи с неудовлетворительным качеством ряда воспроизведенных препаратов эксперты Российского респираторного общества подготовили документ и рекомендуют Министерству здравоохранения при регистрации препаратов-дженериков запрашивать у производителей результаты исследования качества препаратов для ингаляций в системе *in vitro* с установлением респираторной фракции на стандартных приборах (импактор Андерсена и др.). При необходимости проводить сравнительные с оригинальным препаратом исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При создании, производстве и регистрации лекарственных препаратов для ингаляций важно учитывать следующие факторы, влияющие на величину респираторной фракции и прецизионность её определения:

- состояние субстанции (размер частиц, гигроскопичность, агрегируемость, сорбируемость, полиморфизм);
- эффективность системы доставки;
- правильность выбора импакционного прибора, его валидации и условий проведения анализа для оценки респираторной фракции;
- целесообразно сравнение препарата-дженерика со стандартным оригинальным или аналогичным препаратом с установленной величиной RF.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Г. Чучалин. Бронхиальная астма. – М. 1997. Т. 1. С. 434. Т. 2. С. 395.
2. Global initiative for asthma (GINA). 2006. – URL: http://www.ginasthma.org/pdf/archived/GINA_Report_072007.pdf/ (дата обращения 09.02.2013).
3. Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). 2009.
4. S.P. Newman, D. Pavia, N. Garland, S.W. Clarke. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols // Eur. J. Respir. Dis. Suppl. 1982. V. 119. P. 57-65.
5. Государственный реестр лекарственных средств. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 15.01.2013).
6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина. Вып. XIII. – М. 2012. С. 922.
7. L. Maggi, R. Bruni, U. Conte. Influence of the moisture on the performance of a new dry powder inhaler // Int. J. Pharm. 1999. V. 177. № 1. P. 83-91.
8. О.А. Победин. Исследование аэродинамических свойств ингаляционных лекарственных форм. Диссертация на соискание ученой степени канд. фарм. наук. – М. 2010.
9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина. Вып XIII. – М. 2012. С. 924.
10. С.Н. Авдеев. Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний лёгких // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 3. С. 36-42.
11. С.Н. Авдеев, О.Н. Бродская. Стери-Небы – новые возможности небулайзерной терапии обструктивных заболеваний лёгких // Научное обозрение респираторной медицины. 2011. № 3. С. 18-23.
12. И.Э. Степанян. Спирива® Респимат® – препарат нового поколения // Российский медицинский журнал. 2012. № 6. С. 324-328.
13. B.L. Laube, H.M. Janssens, F.H de Jongh et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // Eur. Respir. J. 2011. V. 37. P. 1308-1331.
14. R. Hodder, D. Pavia, A. Lee, E. Bateman. Lack of paradoxical bronchoconstriction after administration of tiotropium via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. V. 6. P. 245-251.
15. B.L. Laube, H.M. Yanssens, F.H. de Jongh et al. Современные ингаляционные устройства для лечения респираторной патологии: отчет рабочей группы Европейского респираторного общества и Международного общества по использованию аэрозолей в медицине // Пульмонология. 2011. № 6. С. 17-41.
16. И.А. Прокопов. Исследование аэродинамических характеристик лекарственных препаратов для ингаляций. Диссертация на соискание ученой степени канд. фарм. наук. – М. 2011.
17. А.В. Емельянов. Оригинальные лекарственные средства и их «копии»: в чью пользу сделать выбор? // Доклад на XXII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания. – М., 2012.
18. Л.А. Горячкина. 40-летняя история терапии бронхиальной астмы // Доклад на XXII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания. – М., 2012.
19. А.Г. Чучалин. Информационное письмо-обращение экспертов Российского респираторного общества к врачам первичного звена и специалистам в области пульмонологии // Пульмонология. 2011. № 5. С. 119.