



## ❑ Клапаны с дозатором для ХФА рMDIs *Факторы к обсуждению*

Chris Baron: Associate Director, Business Development:  
Aptar Pharma, Asthma & COPD



# Клапаны с дозатором для ХФА pMDIs

## Факторы к обсуждению

### Содержание

- CFC to HFA – Общие исследования
- Доставка лекарственных средств для ингаляторов
- ▣ Важные пункты при разработке pMDIs
  - Взаимосвязь между лекарственным веществом, актуатором/ устройс и пациентом
  - Выбор и разработка лекарственного средства
  - Выбор дизайна клапана с дозатором, компонентов и материалов
- ▣ Заключение



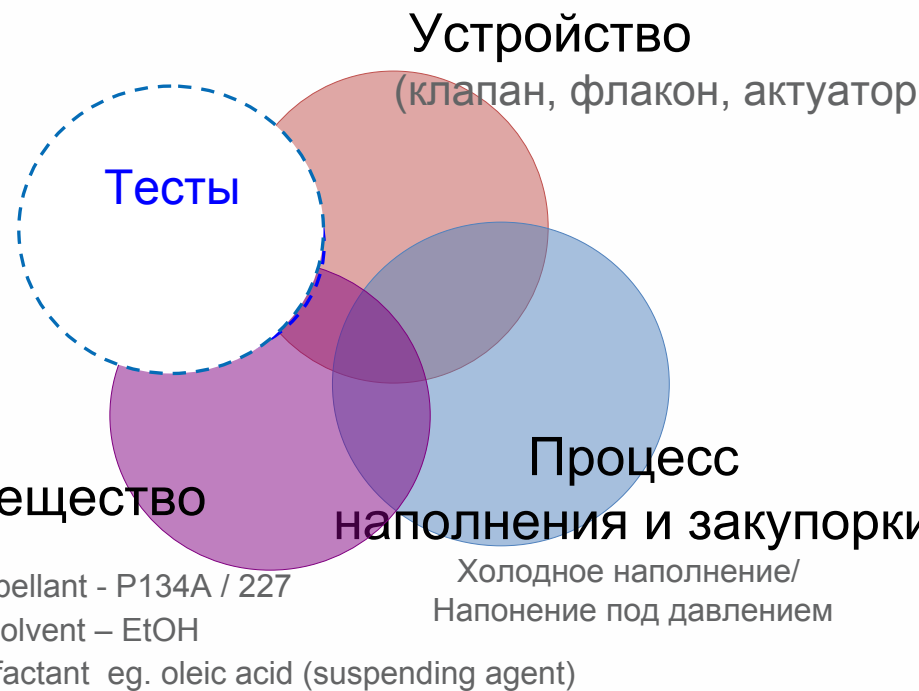
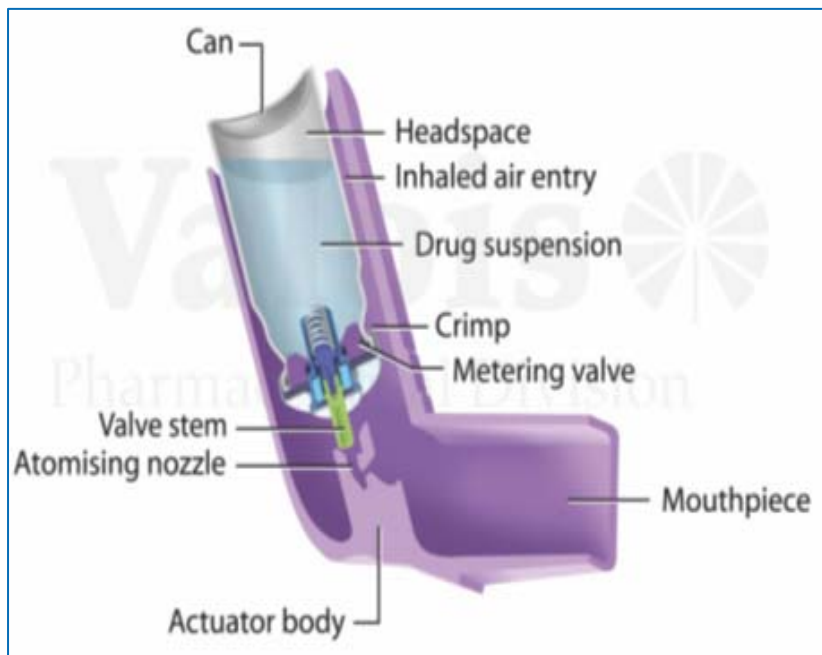
# Переход от CFC к HFA

## Трудные моменты

### Разработка продуктов, содержащих ХФА:

- Большинство поверхностно-активных веществ / вспомогательные вещества не растворяются в ХФ-пропелленте => менее стабильным лекарственные средства(суспензии):
- Отсутствие или низкий уровень ПАВ => плохое рассеивание лекарства, потенциальное склеивание (отсутствие смазки)
- Необходимость усовершенствования клапана с дозатором(материалы, дизайн, характеристики)
  - Необходимость использования совместимых материалов (пластмассы и резины) с новыми пропиллентами / лекарственными составы : CFC valve configurations / материалы не совместимы.
- Ужесточаются нормативные требования на различных территориях.
- IP Landscape (лекарственное средство): e.g. GSK & 3M.

## Взаимодействие между составляющими pMDI



- Очень сложная система
- Взаимодействи между составляющими частями напрямую влияет на дальнейшее взаимодействи устройства с “пациентом”
- «Дружелюбное» устройство – одна из наиболее злободневных проблем Asthma &

**Вещество, устройство и составляющие компоненты не могут рассматриваться отдельно друг от друга .**

## Взаимодействие между составляющими pMDI

### ❑ Клапан/ лекарственное средство

- Химическая совместимость между лекарственным веществом и материалом клапана:  
Соответствие фармацевтических и функциональные характеристик.

### ❑ Актуатор/ клапан

- Несоответствие между актуатором и клапаном может привести к нежелательным результатам.

### ❑ Актуатор/ канистра

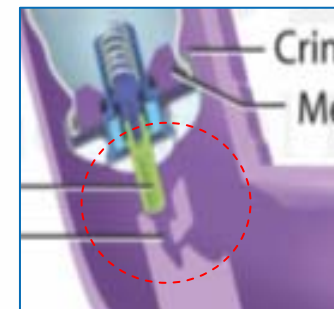
- Согласование с канистрой: характеристика потока воздуха / побочное влияние на клапан.
- Определение дозы / влияет на характеристики воздушного потока.

### ❑ Канистра/ лекарственное средство

- Осадок вещества / деградация – зависит от самого вещества и материала канистры
  - (I) алюминий, (II) с покрытием из алюминия или (III) "плазменноепокрытие"(низкая - поверхностная энергия), (IV) из анодированного (деградация препарата), (V) из нержавеющей стали (химическая совместимость).
  - Цена может быть различная / рассмотреть IP

### ❑ Клапан/ оборудование для наполнения/ лекарственное средство (ур-нь этанола)

- Рассмотреть влияние на скорость наполнения/уровень/точность.



## Взаимодействие между составляющими pMDI

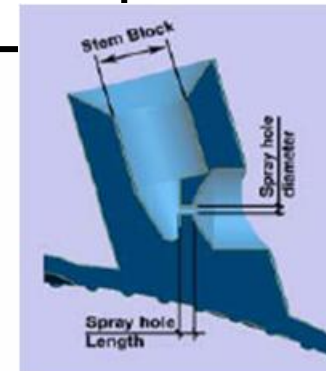
Важно выбрать правильный актуатор: – например, размер выходного отверстия

Диаметр выходного отверстия	0.25mm	0.30mm	0.33mm	0.42mm
Объем дозы (mg)	1.05 (0.07)	1.14 (0.04)	1.06 (0.11)	1.14 (0.09)
FPD (mg)	0.65 (0.05)	0.54 (0.02)	0.43 (0.02)	0.35 (0.01)
FPF (%)	62	47	40	31

Условное вещество: 1% Drug 5% EtOH / HFA 134a / 100ul Nitrile

### ■ Valves Вывод

- Диаметр выходного отверстия актуатора оказывает значительное влияние на FPD & FPF клапана - так же, как и необходимый объем дозы.
- Старайтесь не выбирать слишком маленький диаметр- это может привести к блокировке актуатора
- Размеры актуатора и состав лекарственного средства (уровень этанола) также оказывают значительное влияние на FPF клапана.



Выбор оптимального диаметра основан на составе лекарственного

# Факторы к обсуждению

## Разработка ХФА для pMDIs

### Первоначальные шаги разработки лекарственного средства

#### ■ Параметры оптимизации

- Выбор типа вещества – суспензия или раствор
  - Выбор гранулометрического состава (суспензия)
  - Выбор ХФА, с или без Этанолола (суспензия/ раствор)
  - Выбор вспомогательных веществ или ПАВ и уровней для устойчивых веществ (суспензия/ раствор)
- Выбор устройства для доставки вещества (клапан с дозатором, канистра и актуатор)
- ...

# Выбор лекарственного средства для MDI: раствор или суспензия?

Раствор Для лекарственных средств, растворимых в пропелленте(& EtOH)		Суспензия Для лекарственных средств, растворимых в пропелленте, даже если добавлен EtOH	
(+)	(-)	(+)	(-)
Хорошо отлаженная доставка дозы из-за однородности. Не нужно встряхивать перед использованием.	Возможна низкая стабильность из-за химической нестабильности	Стабильность препарата выше	Переменное содержание дозы(Необходимо взболтать перед употреблением). Соответствие ожиданиям пациента!
Лучше контроль FPD / FPF (легче добавить FPF)	Сильнее взаимодействие между веществом и CCS компонентами:- Возможно ухудшение свойств лекарства	Обычно такое лекарственное средство легче разработать	Прилипание вещества на стенки канистры и клапана
Этанол позволяет лекарствам раствориться и действует как смазка-улучшает функции клапана	Могут возникнуть проблемы при взаимодействии металла и лекарств с повышенной кислотностью		Высокое содержание этанола может уменьшить FPF
			Маленькое входное отверстие может засориться



## Выбор лекарственного вещества для MDI: Размер частиц?

Плотность против скорости выпадения осадка

Расчет скорости выпадения осадка $\text{mm min}^{-1}$				
Диаметр частиц ( $\mu\text{m}$ )	CFC11 $1.48\text{gcm}^3$	CFC114 $1.46\text{gcm}^3$	CFC12 $1.31\text{gcm}^3$	HFA 134a $1.22\text{gcm}^3$
1	0.006	0.005	0.01	0.03 ↑
5	0.15	0.13	0.40	0.79 ↑
10	0.60	0.51	1.36	3.14 ↑
20	2.39	2.03	5.44	12.57 ↑



- Частицы оседают быстрее в HFA134a, чем в CFCs.

← Одна минута после встряхивания-

**Важно соответствие между плотностью частиц и пропеллена.**

## Влияние 'клапана с дозировкой' и взаимодействие с pMDI

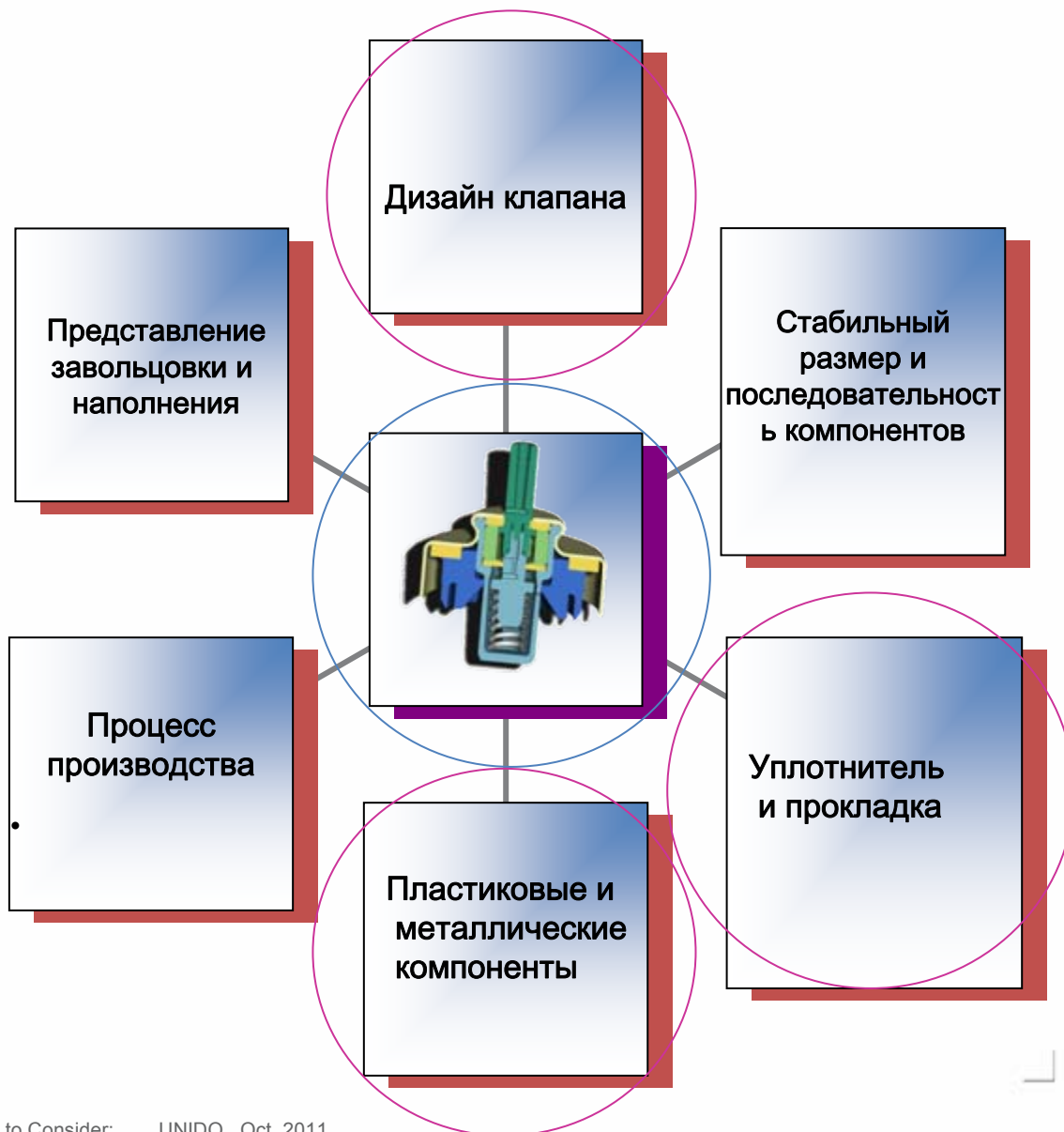
### Значение клапана с дозировкой:

Точно измеряет и распыляет дозу при активации, с помощью актуатора.

Минимизирует пропеллента испарение и проникновение влаги..

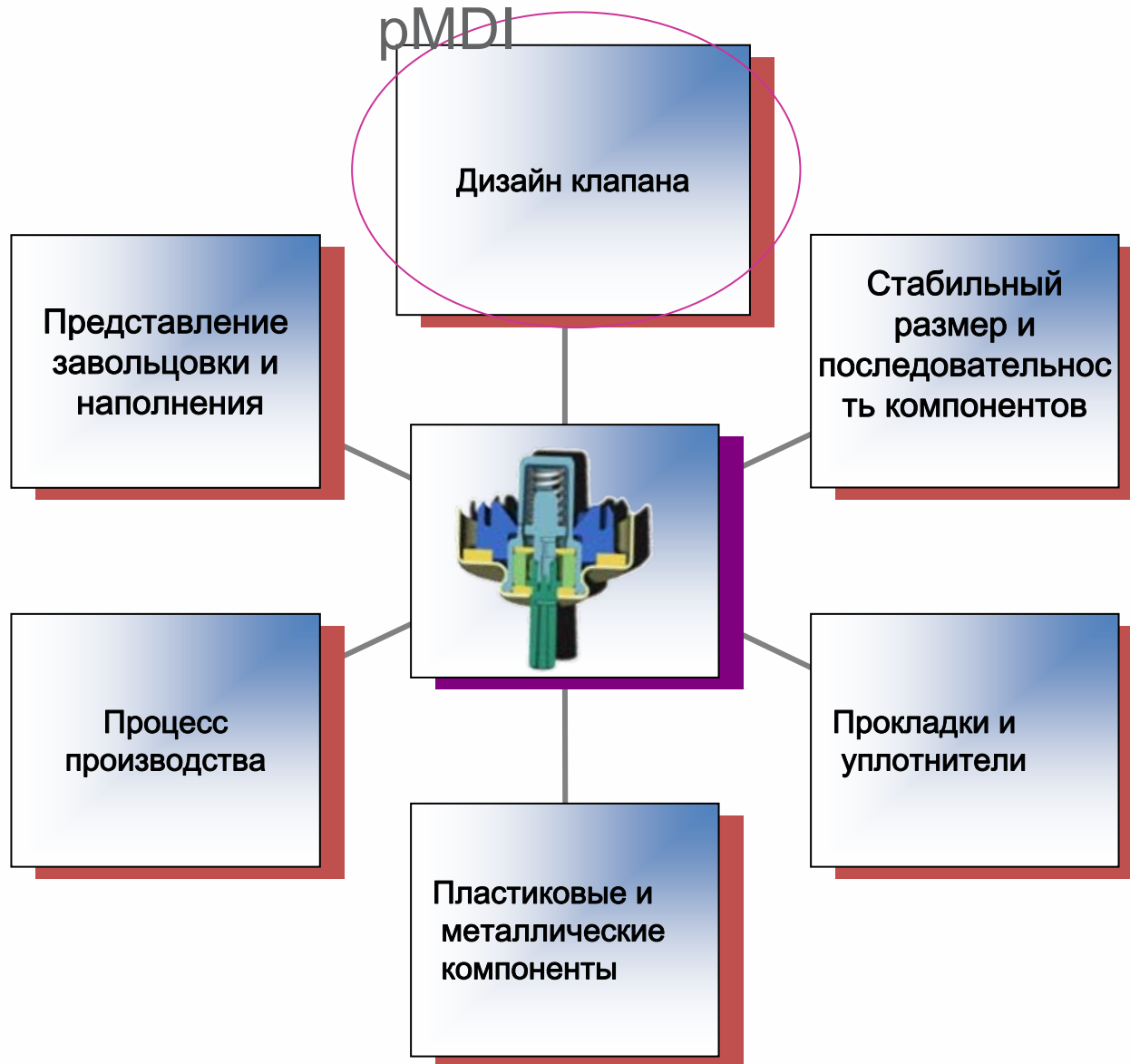
### Клапан с дозировкой это:

- Основа pMDI
- Всегда создается с учетом специфики лекарственного средства



## Влияние 'клапана с дозировкой' и взаимодействие с

pMDI

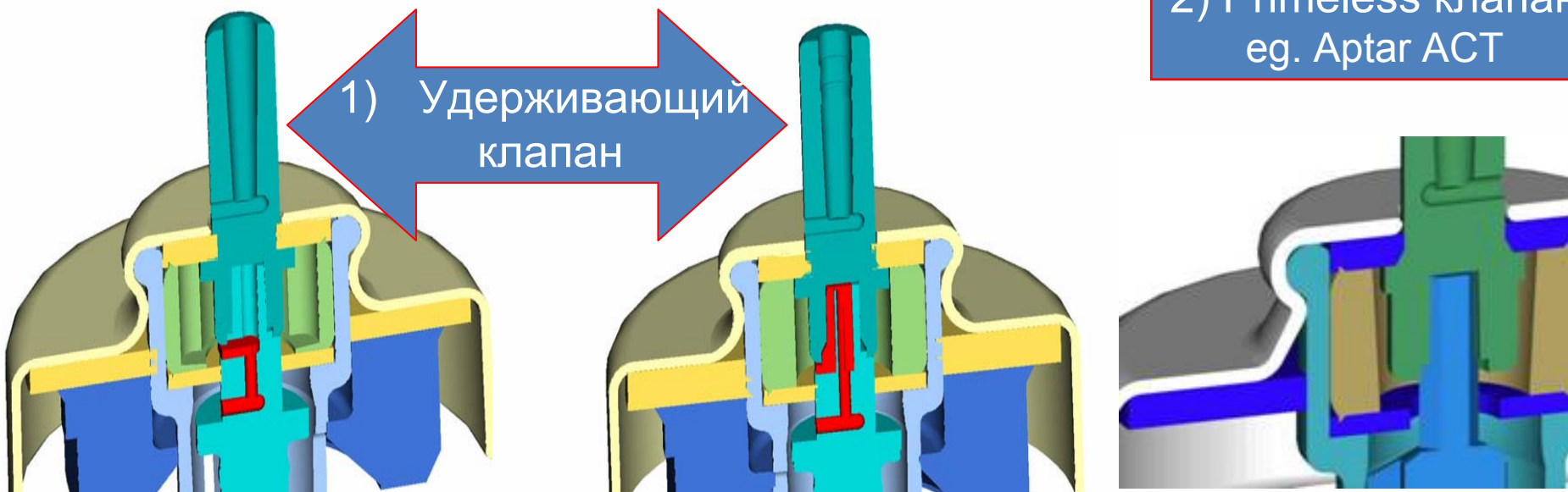


# Факторы к обсуждению Возможный дизайн клапана

RCU design by Aptar

RCS design by Aptar

2) Primeless клапан  
eg. Aptar ACT



## 1. Удерживающий клапан с дозатором

- Доза ‘сохраняется’ в дозирующей камере, после закрытия клапана.
- Избежание утечки за счет использования “U” и “S” –образных систем удержания
  - Подходит для растворов и суспензий (RCS, RCU)
  - RCS разработан для мелкодисперсной суспензии

## 2. Primeless metering valve – e.g Aptar ACT valve design

# Факторы к обсуждению Возможный дизайн клапана

Недостатки удерживающих клапанов: Возможна утечка из дозирующей камеры обратно в канистру по прошествии времени = loss of prime (LOP)... Need to prime.

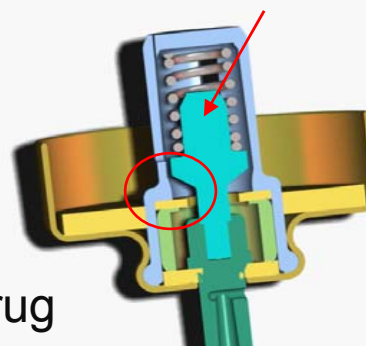


Удерживающий клапан

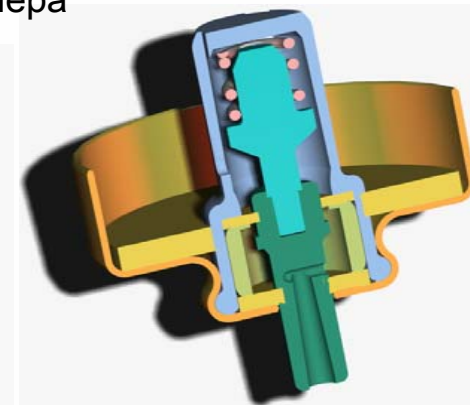
## Плюсы Primeless valve concept:

- Камера наполняется под действием силы тяжести непосредственно перед активацией
- Нет длительного контакта между стенками дозирующей камеры и веществом
- No loss of prime by design
- No need to prime the valve.

Дозирующая камера всегда открыта



АСТ – Положение покоя



АСТ – Положение активации

## Недостатки Primeless valve:

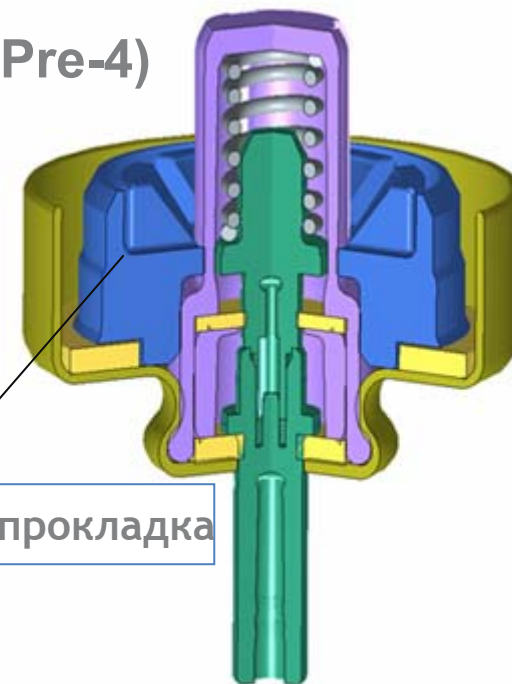
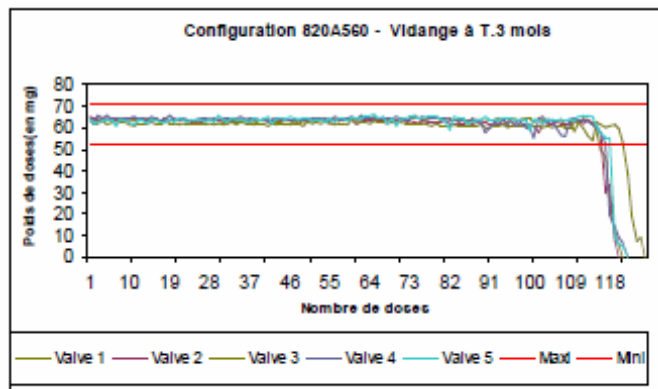
- Наблюдается увеличение DCU (Drug Content Uniformity) в течение времени.

~95% клапанов с дозировкой для Астмы/ COPD- удерживающие.

## Факторы к обсуждению: Функциональное представление:

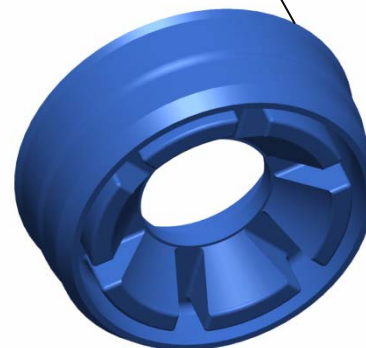
### Свойства 'Осушающей прокладки' - (Design Pre-4)

- Позволяет веществу дольше находиться на постоянном уровне:



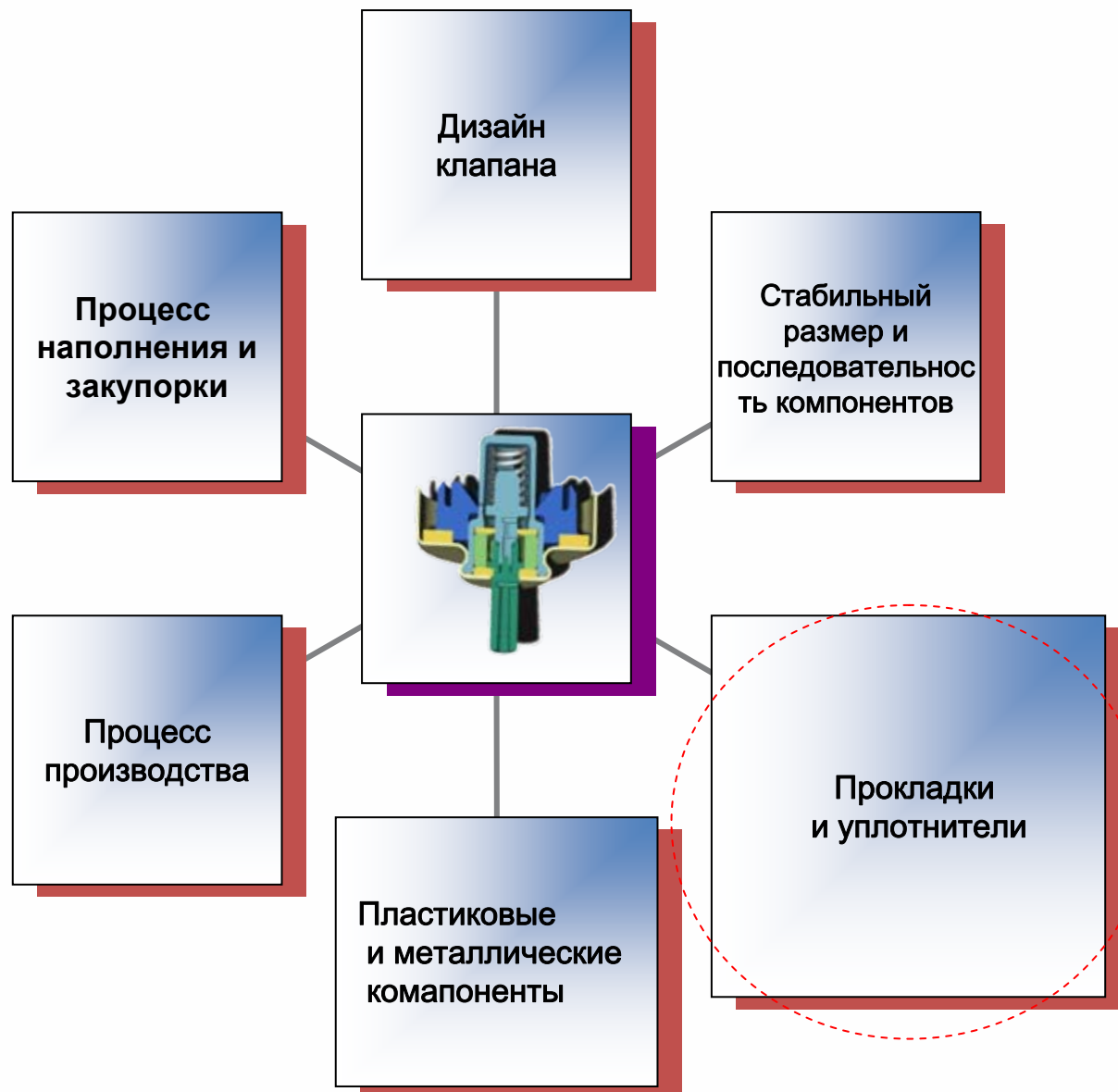
Pre 4 Осушающая прокладка

- Снижает возможность утечки вокруг кольца и уменьшает контакт между веществом и прокладкой перешейка – уменьшает проблемы совместимости
- Минимизирует возможную деформацию устройства, вызванную неправильным завальцовыванием
- Действует как Жидкая раковина внутри



Новое Pre 4-кольцо помогает сдерживать нежелательную силу при завальцовке.

Взаимосвязь между компонентами дозирующего клапана и pMDI



### Typical Rubber Formulation





## Пример производства– Aptar Le Vaudreuil



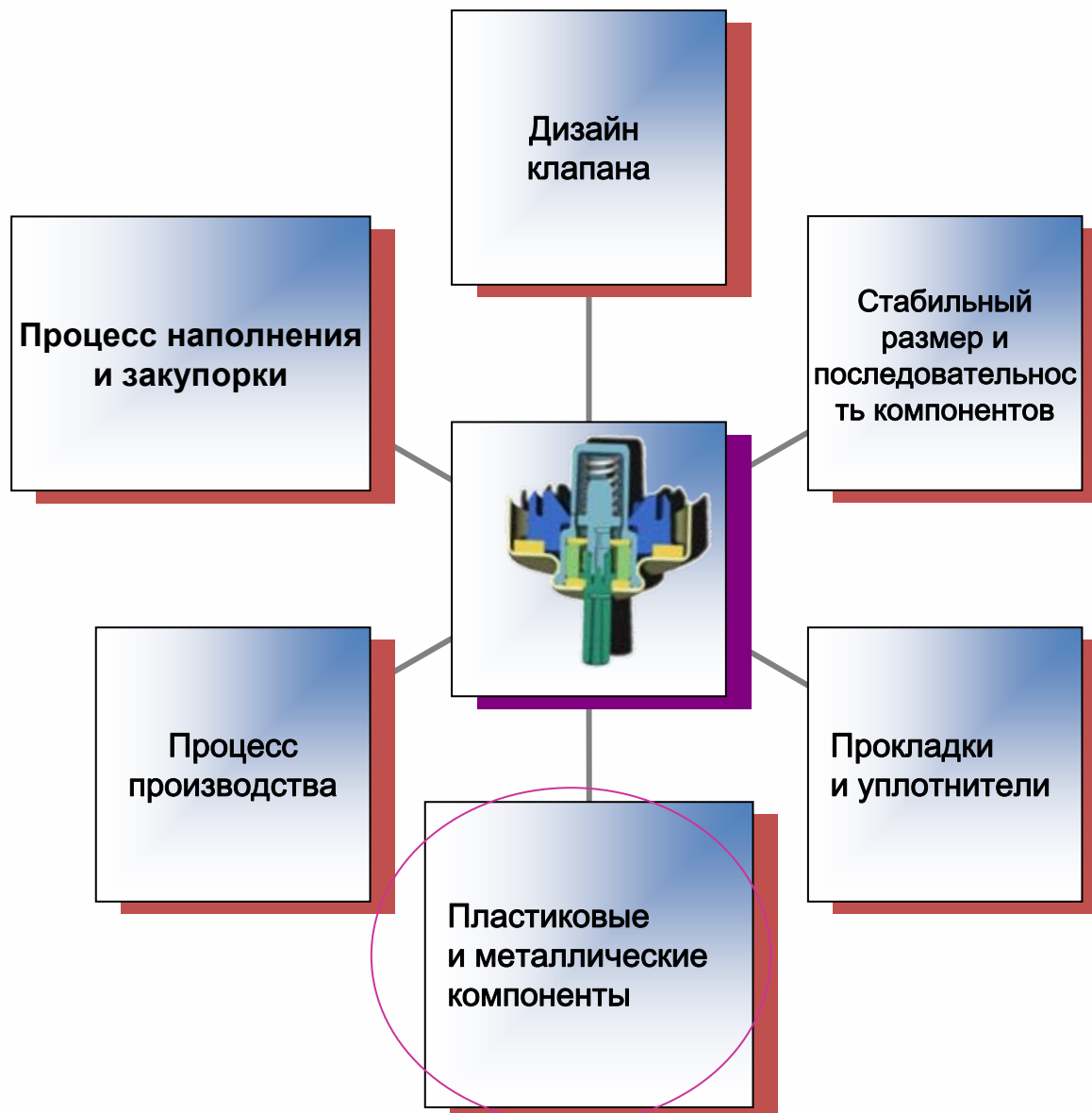
### ❖ Внутренние разработки и исследования:

- ❖ Разработка эластомеров: важно учитывать механические характеристики, химическая совместимость и соответствие нормативным требованиям - как развитие и масштабы.
- ❖ У выбранного эластомера всегда будут плюсы и минусы.
- ❖ Aptar Pharma следует **QBD principles** включая разработку ряда **DOEs** для понимания, оптимизации и контроля ключевых критических параметров нового эластомера.

### ❖ Внутреннее производство:

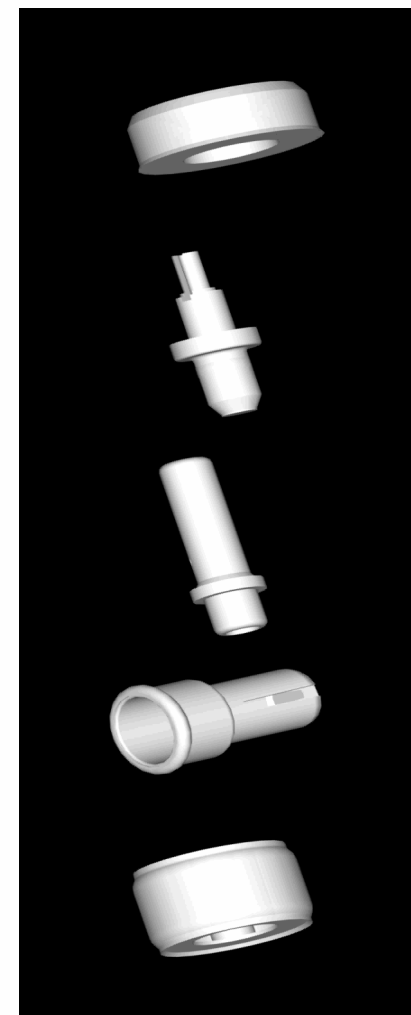
Для поставщиков клапанов важно рассмотреть следующие вопросы:  
 Последствия изменений эластомерных материалов и условий обработки.  
 Управление изменениями: как с поставщиками, так и с клиентами..

## Interactions between pMDI constituent parts Valve



## Выбор материалов для клапана:

- Многие производители клапанов используют **пластиковые компоненты сложной геометрии**
  - Большая свобода дизайна = инновационные решения.



- Пример материалов Aptar's : совместимых с EP, USP, FDA

- **POM (acetal resin):** Наиболее часто используемый: хорошие механические свойства точность производственного контроля / возможности.
- **PBT (polyester):** хорошая химическая совместимость, не содержит формальдегидов
- **PA (nylon):** только для осушающего кольца
- **PE (polyethylene):** только для осушающего кольца



- ❖ Необходимо учитывать многие факторы при разработке нового (или перехода с CFC на HFA ) pMDI продукта:
- ❖ Тип лекарственного вещества (раствор/суспензия) & formulation constituents (co-solvents etc.).
- ❖ Важен выбор составляющих устройства(канистра, клапан, актуатор).
- ❖ Особое внимание необходимо уделять клапанам с дозатором для pMDI :
  - Дизайн клапана и материалов влияет на функциональное и фармацевтическое представление pMDI включая экстрагируемые вещества, **совместимость лекарств, герметичность и процесс наполнения.**
  - Материалы и дизайн компонентов клапана **должны выбираться тщательно** и, при необходимости, **адаптированы** к конкретному лекарственному средству.
- ❖ Нужно учитывать нормативные требования стран.
  - Нельзя забывать про IP Landscape: вещество и устройство- FTO.
- ❖ Это возможно! ЕС, США и Латинская Америка практически завершили переход– Китай и Россия на пути к завершению.
- ❖ Aptar Pharma может помочь Вам с процессом перехода в России и СНГ

Вещество, устройство, процессы наполнения и закупорки НИКОГДА не должны рассматриваться отдельно! pMDI – комплексная система.

## Консультирующие эксперты:

- Dr. Gerallt Williams - Aptar Pharma
- Tim Chesworth - AstraZeneca

# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

- Chris Baron
- e-mail: [chris.baron@aptar.com](mailto:chris.baron@aptar.com)
- Tel. 0033 (0) 232 637 605