

Х.Х.Х.ХХ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ: АЭРОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ ЧАСТИЦ

Настоящее испытание предназначено для определения характеристик мелкодисперсных частиц облаков аэрозолей, образующихся при применении лекарственных препаратов для ингаляций.

Если иное не обосновано и не разрешено, используют один из следующих приборов и методик испытаний, приведённых ниже.

Измерение размеров на ступенях прибора выполняют периодически совместно с подтверждением других измерений, критичных для эффективной работы импактора.

Вторичный унос (для приборов D и E). Для обеспечения эффективного захвата частиц каждую пластину покрывают глицерином, силиконовым маслом или аналогичной высоковязкой жидкостью, которая обычно наносится с помощью летучего растворителя. Покрытие пластинки должно быть частью валидации методики и может не проводиться, если это обосновано и разрешено.

Массовый баланс. Общая масса действующего вещества должна составлять не менее 75 % и не более 125 % от средней доставляемой дозы, определённой во время испытания на однородность доставляемой дозы. Данная проверка не является испытанием для ингалятора, а используется для подтверждения достоверности результатов испытания.

ПРИБОР А – СТЕКЛЯННЫЙ ИМПИНДЖЕР

Прибор показан на рисунке ХХХХ-1 (см. также таблицу ХХХХ-1).

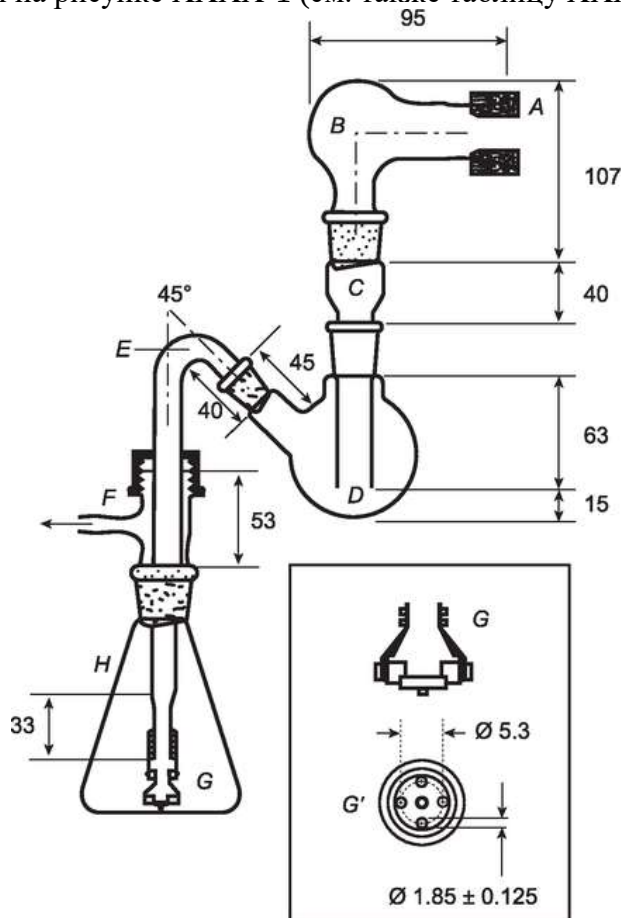


Рисунок ХХХХ-1 – Прибор А: стеклянный импиджер

Размеры указаны в миллиметрах (допустимое отклонение составляет ± 1 мм, если не указано иное)

Таблица XXXX-1 – Спецификация компонентов прибора А, представленных на рисунке XXXX-1

Код	Компонент	Описание	Размеры ¹
A	Адаптер для мундштука	Формованный резиновый адаптер для мундштука	
B	Горловина	Модифицированная круглодонная колба: - входное отверстие из шлифованного стекла - выходное отверстие из шлифованного стекла	50 мл 29/32 24/29
C	Переходник из горловины в верхнюю камеру («Шейка»)	Модифицированный стеклянный адаптер: - входное отверстие шлифованного стекла - выходное отверстие шлифованного стекла Нижняя выходная часть в виде стеклянной трубки точно определенного диаметра: - диаметр трубки Тонкостенная стеклянная трубка - внешний диаметр	24/29 24/29 14 17
D	Верхняя камера импинджера	Модифицированная круглодонная колба: - входное отверстие из шлифованного стекла - выходное отверстие из шлифованного стекла	100 мл 24/29 24/29
E	Соединительная трубка	Стеклянная трубка со стенками средней толщины: - конический наружный шлиф Изогнутая часть и верхняя вертикальная секция - внешний диаметр Нижняя вертикальная секция - внешний диаметр	14/23 13 8
F	Боковой адаптер с резьбой (к насосу)	Пластиковый наконечник винта Силиконовая прокладка Шайба из ПТФЭ (политетрафторэтилен) Стеклянная резьба адаптера - размер резьбы Боковой отвод (выходное отверстие) к вакуумному насосу - минимальный диаметр трубки	28/13 28/11 28/11 28 5
G	Узел нижнего жиклёра	Модифицированный полипропиленовый держатель фильтра, соединённый с нижней вертикальной секцией соединительной трубки с помощью соединителя-трубки из ПЭТФ Ацетальный циркулярный диск с четырьмя форсунками, центры которых расположены на окружности диаметром 5,3 мм со встроенной центральной форсункой - диаметр штифта - выступ штифта	рис. XXXX-1 10 2 2
H	Нижняя камера импинджера	Коническая колба - входное отверстие шлифованного стекла	250 мл 24/29

¹ размеры приведены в миллиметрах, если нет других указаний

МЕТОДИКА ДЛЯ НЕБУЛАЙЗЕРОВ

Помещают 7 мл и 30 мл подходящего растворителя в верхнюю и нижнюю камеры импинджера соответственно.

Соединяют все составные части прибора, удостоверившись, что конструкция расположена вертикально и надлежащим образом закреплена, а распорный штифт нижнего узла жиклёра в нижней камере импинджера только слегка касается её дна.

Подсоединяют подходящий насос, оснащённый фильтром (с подходящим размером пор), к боковому адаптеру прибора. Устанавливают скорость потока воздуха, проходящего через прибор, измеряемую на входе в горловину, на 60 ± 5 л/мин.

Вводят жидкий препарат для ингаляции в резервуар небулайзера. Устанавливают мундштук и подсоединяют его с помощью адаптера к устройству.

Включают насос и через 10 с включают небулайзер.

Через 60 с, если не обосновано иное, выключают небулайзер и примерно через 5 с выключают насос прибора. Разбирают прибор и промывают внутреннюю поверхность верхней камеры импинджера, собирая промывную жидкость в мерную колбу. Промывают внутреннюю поверхность нижней камеры импинджера, собирая промывные воды во вторую мерную колбу. Затем промывают фильтр, расположенный перед насосом, и его соединения с нижней камерой импинджера и объединяют полученные промывные воды с промывными водами из нижней камеры импинджера. Определяют количество действующего вещества, собранного в каждой из двух мерных колб. Результаты для каждой из двух частей прибора выражают в процентах от общего количества действующего вещества.

МЕТОДИКА ДЛЯ ИНГАЛЯТОРОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ

Адаптер для мундштука помещают в конец горловины таким образом, чтобы мундштук, вставленный на глубину около 10 мм, располагался вдоль горизонтальной оси горловины, а открытый конец мундштука, который соединяется с ингалятором под давлением, находился сверху остальных частей прибора и в той же вертикальной плоскости, что и остальная часть прибора.

Помещают 7 мл и 30 мл подходящего растворителя в верхнюю и нижнюю камеры импинджера соответственно.

Соединяют все составные части прибора, удостоверившись, что конструкция расположена вертикально и надлежащим образом закреплена, а распорный штифт нижнего узла жиклёра в нижней камере импинджера только слегка касается её дна. Подключают подходящий насос к боковому адаптеру прибора. Устанавливают скорость потока воздуха, проходящего через прибор, измеряемую на входе в горловину на 60 ± 5 л/мин.

Подготавливают дозирующий клапан, встряхивая ингалятор в течение 5 с и высвобождая одну дозу в отходы; не менее чем через 5 с вновь встряхивают и снова высвобождают одну дозу в отходы. Повторяют процедуру ещё 3 раза.

Встряхивают в течение примерно 5 с, включают насос и помещают наконечник мундштука в адаптер ингалятора и немедленно нажимают на дозирующий клапан. Отсоединяют ингалятор от адаптера, встряхивают в течение не менее 5 с, соединяют наконечник мундштука с адаптером и снова нажимают на дозирующий клапан. Повторяют описанную выше процедуру.

Количество нажатий должно быть минимальным, и как правило, не превышает 10. После последнего нажатия по прошествии не менее 5 с выключают насос. Прибор демонтируют.

Промывают внутреннюю поверхность входной трубки в нижнюю камеру импинджера и её внешнюю поверхность, которая выступает в камеру, подходящим растворителем, собрав промывную жидкость в нижней камере импинджера. Определяют

содержание действующего вещества в этом растворе. Рассчитывают количество действующего вещества, собранного в нижней камере импинджера в пересчёте на одно высвобождение дозы препарата, выражая результаты в процентах по отношению к заявленному содержанию действующих веществ в дозе.

МЕТОДИКА ДЛЯ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ

Помещают 7 мл и 30 мл подходящего растворителя в верхнюю и нижнюю камеры импинджера соответственно.

Соединяют все составные части прибора, удостоверившись, что конструкция расположена вертикально и надлежащим образом закреплена, а распорный штифт нижнего узла жиклёра в нижней камере импинджера только слегка касается её дна. Подключают подходящий насос к боковому адаптеру прибора без подсоединения ингалятора. Устанавливают скорость потока воздуха, проходящего через прибор, измеряемую на входе в горловину, на 60 ± 5 л/мин.

Ингалятор готовят к использованию и вставляют мундштук с помощью подходящего адаптера в прибор. Включают насос на 5 с. Выключают насос и извлекают ингалятор. Повторяют описанную процедуру высвобождения доз. Количество высвобождаемых доз должно быть минимальным и, как правило, не превышает 10.

Промывают внутреннюю поверхность входной трубки в нижнюю камеру импинджера и её внешнюю поверхность, которая выступает внутрь камеры, подходящим растворителем, собирая промывную жидкость в нижней камере импинджера. Определяют содержание действующего вещества в этом растворе. Рассчитывают количество действующего вещества, собранного в нижней камере импинджера в пересчёте на одно высвобождение дозы препарата, выражая результаты в процентах по отношению к заявленному содержанию действующих веществ в дозе.

Доза мелкодисперсных частиц и распределение частиц по размерам

ПРИБОР С – МНОГОСТУПЕНЧАТЫЙ ЖИДКОСТНОЙ ИМПИНДЖЕР

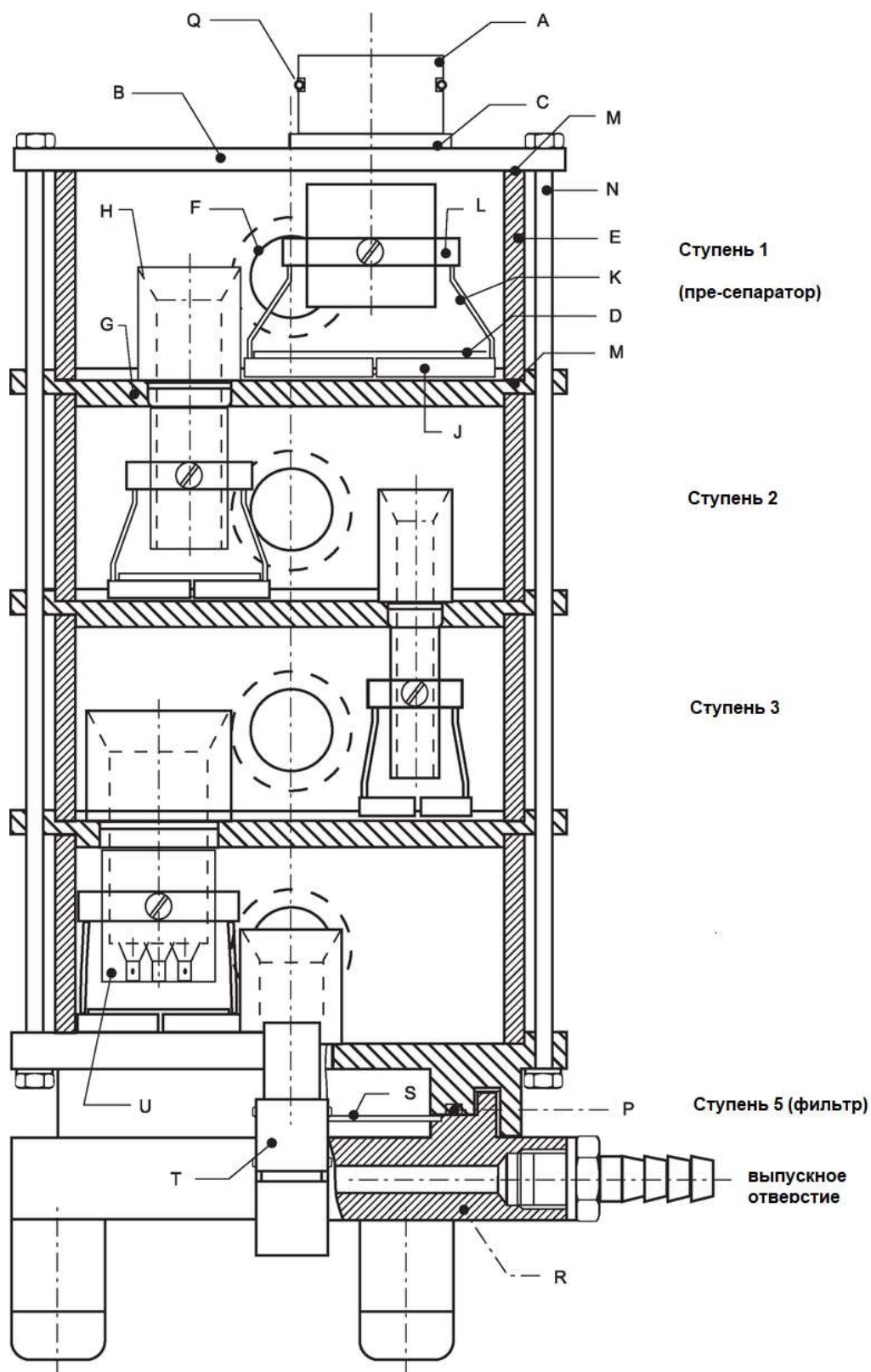


Рисунок XXXX-2 – Прибор С: многоступенчатый жидкостной импиджер

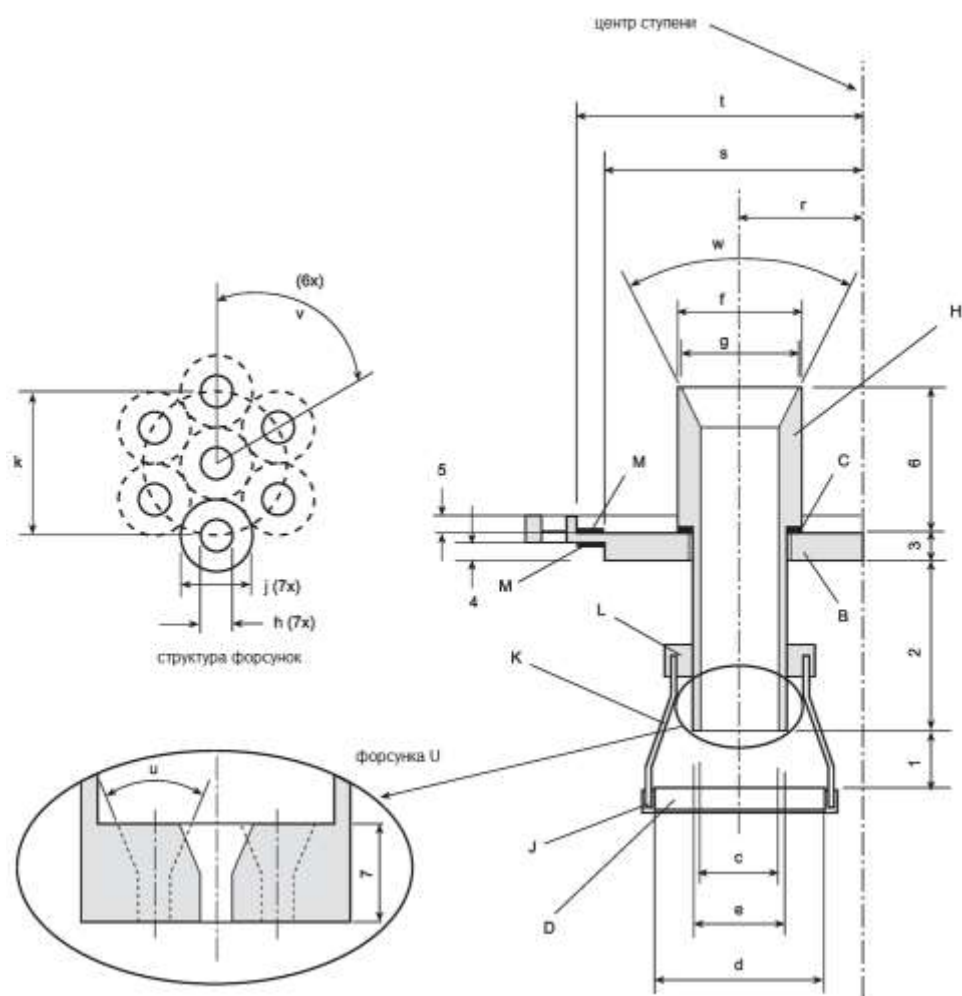


Рисунок XXXX-3 – Прибор С: детали распылительной трубки и импакторной пластины
Вставки на рисунке показывают конец многоструйной трубки с системой форсунок, на ступени 4. (Цифры и строчные буквы относятся к Таблице XXXX-3, а заглавные буквы – к рисунку XXXX-2).

Таблица XXXX-2 – Спецификация элементов для прибора С на рисунках XXXX-2-4

Код	Компонент	Описание	Размеры ¹
А, Н	Распылительная трубка	Металлическая трубка, прикрученная к перегородке, с уплотнительной прокладкой (С), с полированной внутренней поверхностью	рис. XXXX-3
В, G	Перегородка	Круглая металлическая пластина – диаметр – толщина	120 рис. XXXX-3
С	Прокладка	Например, из ПТФЭ	должна подходить к трубке
D	Импакторная (улавливающая) пластина	Пористый стеклянный диск с пористостью 0 – диаметр	рис. XXXX-3
Е	Стеклянный цилиндр	Стеклянная трубка с ровными полированными поверхностями – высота вместе с прокладками	

Код	Компонент	Описание	Размеры ¹
J	Металлический каркас	– внешний диаметр	100
		– толщина стенок	3,5
		– диаметр отверстия для отбора пробы (E)	18
		– пробка в отверстии для отбора пробы	24/25 (ISO) ²
		L-образная круговая рама с щелью	должен подходить к импакторной пластине
K	Проволока	– внутренний диаметр	
		– высота	
		– толщина горизонтальной секции	
		– толщина вертикальной секции	
		Стальная, соединяющая металлическую рамку и втулку (два для каждой рамки)	1
L	Втулка	– диаметр	
		Металлическая втулка, закреплённая на трубке резьбовым соединением	должен подходить к распылительной трубке
		– внутренний диаметр	
		– высота	
		– толщина	
		Прокладка, например, силиконовая	
M	Уплотнительная прокладка		должна подходить к стеклянному цилиндру
N	Болт	Металлический болт с гайкой (6 пар) длиной	205
		– длина	
		– диаметр	
P	Уплотнительное кольцо	Каучуковое уплотнительное кольцо, – диаметр × толщина	66,34×2,62
Q	Уплотнительное кольцо	Каучуковое уплотнительное кольцо, – диаметр × толщина	29,1×1,6
R	Держатель фильтра	Металлический кожух со штативом и выходным отверстием	рис. XXXX-4
S	Опора для фильтра	Перфорированная листовая сталь:	65
		– диаметр	
		– размер отверстий	
		– расстояние между отверстиями (по центру)	
T		Замки с защелкивающимся механизмом	
U	Распылительная трубка с набором форсунок	Трубка (H) с насадкой и набором форсунок	рис. XXXX-3

¹ размеры приведены в миллиметрах, если нет других указаний

² по ISO 2768-mk

Многоступенчатый жидкостной импинджер состоит из следующих ступеней импакции: первая (пре-сепаратор), вторая, третья, четвёртая и встроенная ступень с фильтром – пятая ступень (рисунки XXXX-2–4). Ступень импакции состоит из верхней горизонтальной металлической перегородки (В), через которую проходит металлическая входная распылительная трубка (А) с импакторной пластиной (D). Стекланный цилиндр (Е) с отверстием для отбора проб (F) образует вертикальную стенку ступени и нижней горизонтальной металлической перегородки (G), через которую трубка (H) соединяется со следующей нижней ступенью. Трубка ступени 4 (U) заканчивается форсуночной системой. Импакторная пластина (D) закреплена в металлической раме (J), которая прикреплена двумя проволоками (K) к втулке (L), прикреплённой к распылительной трубке. Горизонтальная поверхность импакторной пластины перпендикулярна оси распылительной трубки и выровнена по центру. Верхняя поверхность импакторной пластины слегка приподнята над краем металлической рамы. Выемка по периметру горизонтальной перегородки определяет положение стеклянного цилиндра. Стеклянные цилиндры герметично изолированы от горизонтальных перегородок с помощью уплотнительных прокладок (M) и скреплены вместе с ними шестью болтами (N). Отверстия для отбора проб герметизированы пробками. Нижняя сторона нижней перегородки ступени 4 имеет концентрический выступ, снабжённый резиновым уплотнительным кольцом (P), которое герметизирует край фильтра, помещённого в держатель фильтра. Держатель фильтра (R) сконструирован в виде резервуара с концентрическим углублением, в котором плотно установлена перфорированная опора фильтра (S). Держатель фильтра предусматривает использование фильтров диаметром 76 мм. Конструкция ступеней импакции закреплена на держателе фильтра двумя фиксаторами (T). Подключают индукционный порт (рисунок XXXX-5) к входной распылительной трубке ступени 1 импинджера. Резиновое уплотнительное кольцо на трубке обеспечивает герметичное соединение с индукционным портом. Для обеспечения герметичного уплотнения между ингалятором и индукционным портом используется подходящий адаптер для мундштука. Передняя поверхность мундштука ингалятора должна быть на одном уровне с передней поверхностью индукционного порта.

МЕТОДИКА ДЛЯ ИНГАЛЯТОРОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ

Помещают по 20 мл растворителя, подходящего для растворения действующего вещества, в каждую из четырех ступеней импинджера и закрывают отверстия пробками. Наклоняют прибор так, чтобы смочить пробки для нейтрализации электростатического заряда. Вставляют подходящий фильтр, способный количественно собирать действующее вещество в держатель на ступени 5, и собирают прибор. Устанавливают подходящий адаптер для мундштука в положение на конце индукционного порта таким образом, чтобы конец мундштука при вставке был выровнен по горизонтальной оси индукционного порта, а ингалятор располагался в такой же ориентации, в которой он будет находиться при использовании. Подсоединяют подходящий вакуумный насос к выходному отверстию прибора и регулируют скорость потока воздуха, проходящего через прибор, таким образом, чтобы на входном отверстии индукционного порта он составлял 30 л/мин ($\pm 5\%$). Выключают насос.

Если иное не предписано в инструкции по применению лекарственного препарата, встряхивают ингалятор в течение 5 с и высвобождают одну дозу в воздух. Включают насос, вставляют мундштук в адаптер и высвобождают дозу из ингалятора в прибор, нажимая на клапан в течение достаточного времени, чтобы обеспечить полное высвобождение дозы. Спустя 5 с извлекают ингалятор из адаптера. Повторяют процедуру. Количество нажатий должно быть минимальным и, как правило, не превышает 10. Количество нажатий должно быть также достаточно для обеспечения точного и правильного определения дозы мелкодисперсных частиц. После последнего нажатия, по прошествии 5 с выключают насос.

Разбирают ступень с фильтром прибора. Осторожно снимают фильтр и извлекают действующее вещество в аликвоту растворителя. Снимают индукционный порт и адаптер для мундштука с прибора и извлекают действующее вещество в аликвоту растворителя. При необходимости промывают растворителем внутреннюю часть входной распылительной трубки на ступени 1, так, чтобы растворитель стекал в ступень. Извлекают действующее вещество со внутренних стенок и улавливающей пластины на каждой из четырех верхних ступеней прибора в раствор соответствующей ступени, осторожно наклоняя и вращая прибор, следя за тем, чтобы не происходило попадания жидкости из одной ступени в другую.

Определяют количество действующего вещества, содержащегося в каждой из аликвот растворителя, используя подходящую методику количественного определения.

Рассчитывают дозу мелкодисперсных частиц (см. раздел *Расчёты*).

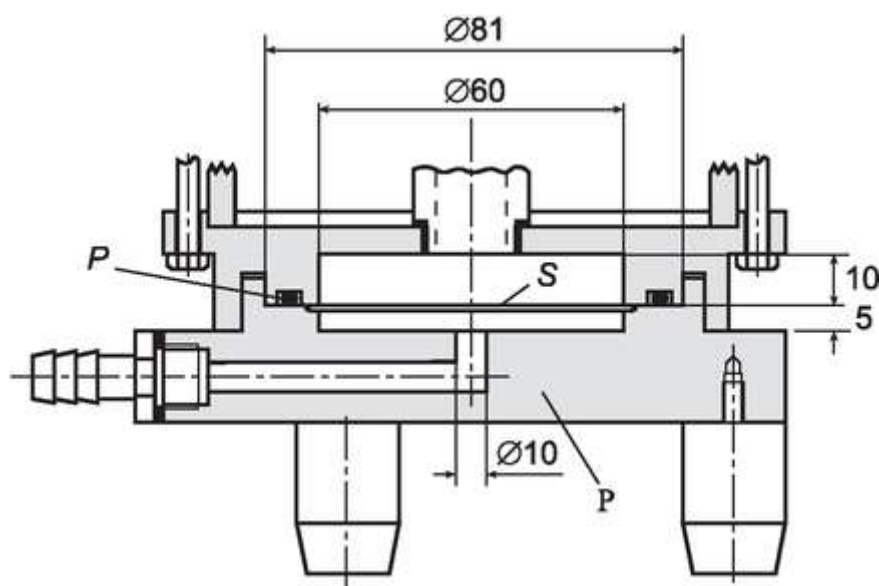
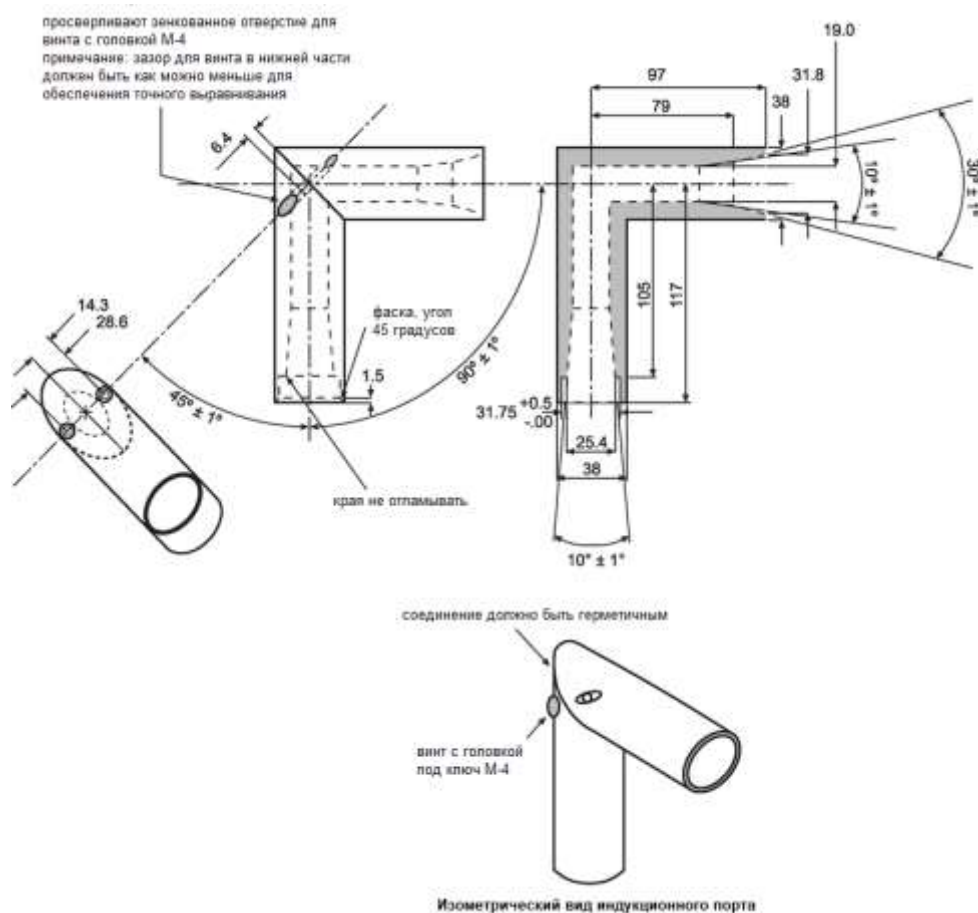


Рисунок XXXX-4 – Прибор С: детальная схема держателя фильтра (ступень 5) Цифры относятся к размерам (Ø = диаметр). Заглавные буквы относятся к таблице XXXX-2.

Размеры указаны в миллиметрах, если не указано иное



1. Материалом может служить алюминий, нержавеющая сталь или другой подходящий материал.
2. Вырезают из стержневой заготовки толщиной 38 мм.
3. Просверливают отверстие 19 мм в стержневой заготовке.
4. Отрезают трубку точно под углом 45°, как показано на рисунке.
5. Внутренние отверстия и конусы должны быть гладкими – шероховатость поверхности (Ra) должна составлять около 0,4 мкм.
6. Соединение должно быть выполнено таким образом, чтобы обеспечить герметичное уплотнение без утечек.
7. Устанавливают зажимное приспособление для выравнивания внутреннего отверстия 19 мм канала и для сверления и нарезания резьбы М4 × 0,7. В угловых соединениях практически не должно быть несовпадений внутренних каналов.

Рисунок XXXX-5 – Индукционный порт
Размеры указаны в миллиметрах, если не указано иное

Таблица XXXX-3 – Размеры¹ распылительной трубки с импакторной пластиной прибора С

Тип	Код ²	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Фильтр (ступень 5)
Расстояние	1	9,5 (−0,0; +0,5)	5,5 (−0,0; +0,5)	4,0 (−0,0; +0,5)	6,0 (−0,0; +0,5)	-
Расстояние	2	26	31	33	30,5	0
Расстояние	3	8	5	5	5	5
Расстояние	4	3	3	3	3	-

Тип	Код ²	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Фильтр (ступень 5)
Расстояние	5	0	3	3	3	3
Расстояние	6 ³	20	25	25	25	25
Расстояние	7	-	-	-	8,5	-
Диаметр	c	25	14	8,0 (±0,1)	21	14
Диаметр	d	50	30	20	30	-
Диаметр	e	27,9	16,5	10,5	23,9	-
Диаметр	f	31,75 (-0,0; +0,5)	22	14	31	22
Диаметр	g	25,4	21	13	30	21
Диаметр	h	-	-	-	2,70 (±0,5)	-
Диаметр	j	-	-	-	6,3	-
Диаметр	k	-	-	-	12,6	-
Радиус ⁴	r	16	22	27	28,5	0
Радиус	s	46	46	46	46	-
Радиус	t	-	50	50	50	50
Угол	w	10°	53°	53°	53°	53°
Угол	u	-	-	-	45°	-
Угол	v	-	-	-	60°	-

¹ размеры приведены в миллиметрах, допустимые отклонения, при отсутствии указаний, согласно ISO 2768-mk

² см. рис. XXXX-3

³ включая уплотнительное кольцо

⁴ относительно центральной оси ступени

МЕТОДИКА ДЛЯ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ

Устанавливают подходящий фильтр с низким сопротивлением, способный количественно собирать действующее вещество на ступени 5, и собирают прибор. Подключают прибор к системе регулирования скорости потока в соответствии со схемой, указанной на рисунке XXXX-6, и таблицей XXXX-4. Если не указано иное, проводят испытание при скорости потока, $Q_{исх}$, которую используют в испытании на однородность доставляемой дозы, пропуская 4 л воздуха через мундштук ингалятора и далее через прибор.

Подключают расходомер (счётчик объёма) к индукционному порту. Используют расходомер, откалиброванный для объёмного потока, выходящего из счётчика, или рассчитывают объёмный поток, выходящий из счётчика ($Q_{исх}$), используя закон идеального газа. Для расчёта объёмного потока ($Q_{исх}$) для счётчика, откалиброванного для входящего объёмного потока ($Q_{вх}$) используют следующее выражение:

$$Q_{исх} = \frac{Q_{вх} \cdot P_o}{P_o - \Delta P}$$

где: P_o — атмосферное давление;

ΔP — перепад давления в измерительном приборе.

Регулируют клапан управления потоком, чтобы достичь устойчивого потока через систему с требуемой скоростью $Q_{исх}$ (± 5 %). Выключают насос. Необходимо убедиться, что в клапане управления потоком возникает критический поток, выполнив нижеописанную процедуру.

При подключённом ингаляторе и установленной испытуемой скорости потока, измеряют абсолютное давление с обеих сторон от регулирующего клапана (точки считывания давления P2 и P3 на рисунке XXXX-6). Соотношение P3/P2, меньшее или равное 0,5, свидетельствует о наличии критического потока. Если критический поток не достигнут, переключают прибор на более мощный насос и повторно измеряют испытуемую скорость потока.

Помещают по 20 мл растворителя, подходящего для растворения действующего вещества, в каждую из четырех верхних ступеней прибора и закрывают отверстия пробками. Аккуратно наклоняя прибор, смачивают пробки для нейтрализации электростатического заряда. Устанавливают подходящий адаптер для мундштука в положение на конце индукционного порта.

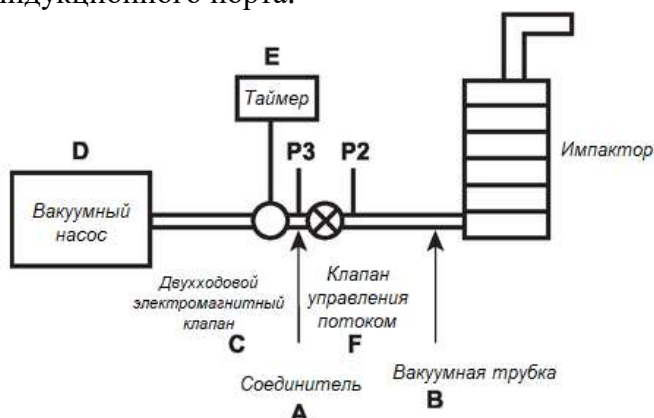


Рисунок XXXX-6 – Экспериментальная установка для испытания порошковых ингаляторов

Таблица XXXX-4 – Спецификация элементов прибора для рисунка XXXX-6

Код	Компонент	Описание
A	Соединитель	Внутренний диаметр ≥ 8 мм, например, короткая металлическая муфта с отводом к P3 меньшего диаметра
B	Вакуумная трубка	Подходящая трубка с внутренним диаметром ≥ 8 мм, и внутренним объёмом 25 ± 5 мл
C	Двухходовой электромагнитный клапан	Двухходовой, двухпортовый электромагнитный клапан, имеющий отверстие с минимальным сопротивлением воздушному потоку, с внутренним диаметром ≥ 8 мм, и временем реакции ≤ 100 мс
D	Вакуумный насос	Насос должен обеспечивать необходимую скорость воздушного потока через собранный прибор с порошковым ингалятором в адаптере для мундштука. Насос соединяют с двухходовым клапаном с помощью коротких и (или) широких вакуумных трубок (внутренний диаметр ≥ 10 мм) и соединителей для уменьшения требований к производительности насоса
E	Таймер	Таймер, способный регулировать двухходовой электромагнитный клапан в течение необходимого времени
P2 P3	Измерители давления	Измерение осуществляются в условиях постоянного потока воздуха с помощью датчика абсолютного давления
F	Регулирующий клапан	Клапан, регулирующий воздушный поток с максимальным значением $C_v \geq 1$

Порошковый ингалятор готовят к использованию в соответствии с инструкцией по применению. При работающем насосе и закрытом двухходовом электромагнитном клапане помещают мундштук ингалятора в адаптер для мундштука. Высвобождают

порошок в прибор, открывая клапан на необходимое время, $T (\pm 5 \%)$. Повторяют процедуру. Количество высвобождений должно быть как можно меньше, и, как правило, не должно превышать 10. Количество высвобождений должно быть достаточно для обеспечения правильного и прецизионного определения дозы мелкодисперсных частиц.

Разбирают фильтрующую ступень прибора. Осторожно снимают фильтр и извлекают действующее вещество в аликвоту растворителя. Снимают индукционный порт и адаптер для мундштука с прибора и извлекают действующее вещество в аликвоту растворителя. При необходимости промывают внутреннюю часть входной распылительной трубки на ступени 1 растворителем, так, чтобы растворитель стекал в ступень. Собирают действующее вещество с внутренних стенок и улавливающей пластины каждой из четырёх верхних ступеней прибора в раствор для каждой соответствующей ступени, осторожно наклоняя и вращая прибор, следя за тем, чтобы жидкость не проникала из одной ступени в другую.

Используя подходящий методiku испытания, определяют количество действующего вещества, содержащегося в каждой из аликвот растворителя.

Рассчитывают дозу мелкодисперсных частиц (см. раздел *Расчёты*).

ПРИБОР D – КАСКАДНЫЙ ИМПАКТОР АНДЕРСЕНА

Каскадный импактор Андерсена (Andersen 1 ACFM Non-Viable Cascade Impactor (ACI)) состоит из 8 ступеней, включая конечный фильтр. При производстве прибора может использоваться алюминий, нержавеющая сталь или другой подходящий материал. Ступени прибора скреплены между собой и герметизированы друг от друга уплотнительными кольцами. Критические размеры составляющих прибора, предусмотренные производителями прибора D, приведены в таблице XXXX-5. В процессе использования может происходить небольшая закупорка и повреждение отверстий (изменение их геометрии). Допуски измерений в процессе эксплуатации прибора должны быть обоснованы. В конфигурации, используемой для ингаляторов под давлением (рисунок XXXX-7), входной конус импактора соединён с индукционным портом (как показано на рисунке XXXX-5). Для обеспечения герметичного уплотнения между ингалятором и индукционным портом используют подходящий адаптер для мундштука. Передняя поверхность мундштука ингалятора должна быть на одном уровне с передней поверхностью индукционного порта.

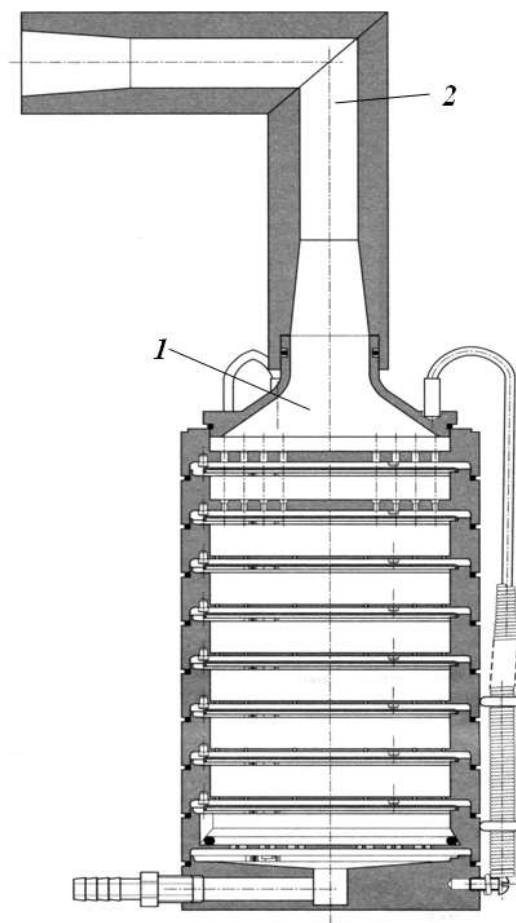


Рисунок XXXX-7 – Прибор D: каскадный импактор Андерсена используемый для ингаляторов под давлением

1 – входной конус; 2 – индукционный порт.

В конфигурации для порошковых ингаляторов пресепаратор размещён над верхней ступенью для сбора больших частиц порошка, не попадающего в дыхательные пути. Он соединён с индукционным портом, как показано на рисунке XXXX-8. Для обеспечения высоких скоростей потока через импактор, выходной патрубок, используемый для соединения импактора с вакуумной системой, увеличен до внутреннего диаметра, большего или равного 8 мм.

Таблица XXXX-5 – Критические размеры для прибора D

Описание	Количество отверстий	Размеры, мм
диаметр распылителя на ступени 0	96	$2,55 \pm 0,025$
диаметр распылителя на ступени 1	96	$1,89 \pm 0,025$
диаметр распылителя на ступени 2	400	$0,914 \pm 0,0127$
диаметр распылителя на ступени 3	400	$0,711 \pm 0,0127$
диаметр распылителя на ступени 4	400	$0,533 \pm 0,0127$
диаметр распылителя на ступени 5	400	$0,343 \pm 0,0127$
диаметр распылителя на ступени 6	400	$0,254 \pm 0,0127$
диаметр распылителя на ступени 7	201	$0,254 \pm 0,0127$

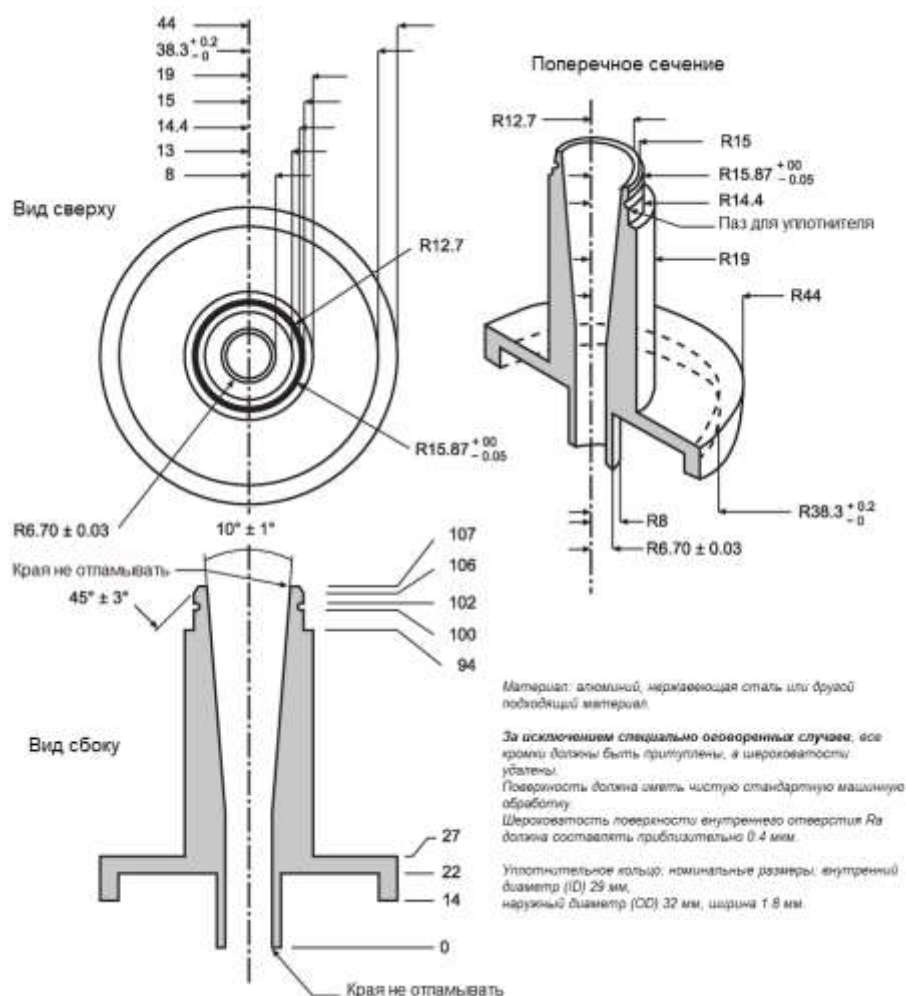


Рисунок XXXX-8 – Соединение индукционного порта с пресепаратором каскадного импактора Андерсена
Размеры указаны в миллиметрах, если не указано иное

МЕТОДИКА ДЛЯ ИНГАЛЯТОРОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ

Импактор Андерсена собирают, устанавливая подходящий фильтр. Необходимо убедиться, что система герметична, для чего следуют рекомендациям инструкции по эксплуатации прибора. Устанавливают подходящий адаптер для мундштука в положение в конце индукционного порта таким образом, чтобы конец мундштука при вставке был выровнен по горизонтальной оси индукционного порта, а ингалятор был расположен в том же положении, в котором он будет находиться при использовании. Подключают подходящий насос к отводящему патрубку прибора и устанавливают скорость потока воздуха через прибор, измеряемую на входе в индукционный порт, на 28,3 л/мин ($\pm 5\%$). Выключают насос.

Встряхивают ингалятор в течение 5 с и высвобождают одну дозу препарата в воздух, если в инструкции по применению лекарственного препарата не указано иное. Включают насос, помещают конец мундштука в адаптер и выпускают содержимое перевернутого вверх дном ингалятора в импактор, нажимая на клапан в течение достаточного времени, чтобы обеспечить полное высвобождение дозы. Через 5 с вынимают ингалятор из адаптера. Повторяют процедуру. Количество высвобождений должно быть как можно меньше, и, как правило, не должно превышать 10. Количество высвобождений должно быть достаточно для правильного и прецизионного определения дозы мелкодисперсных частиц. После окончательного высвобождения дозы по истечении 5 с выключают насос.

Прибор демонтируют. Осторожно снимают фильтр и извлекают действующее вещество в аликвоту растворителя. Отсоединяют индукционный порт и адаптер для мундштука от прибора и извлекают действующее вещество в аликвоту растворителя. Собирают действующее вещество с внутренних стенок и улавливающей пластины каждой из ступеней прибора в аликвоты растворителя.

Используя подходящую методику испытаний, определяют количество действующего вещества, содержащегося в каждой из аликвот растворителя.

Рассчитывают дозу мелкодисперсных частиц (см. раздел *Расчёты*).

МЕТОДИКА ДЛЯ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ

Границы отсекаемых аэродинамических диаметров для каждой ступени прибора при скоростях потока, отличающихся от 28,3 л/мин, в настоящее время не установлены.

Использование импактора при скорости потока отличной от 28,3 л/мин должно быть обосновано и подтверждено валидацией в выбранных условиях.

Собирают импактор Андерсена с пресепаратором и помещают подходящий фильтр; необходимо удостовериться в герметичности системы. В зависимости от характеристик препарата, пресепаратор может быть исключён, если это обосновано. Если обосновано, ступени 6 и 7 также могут отсутствовать при высоких скоростях потока. Пресепаратор может быть обработан таким же способом, что и пластины, или может содержать 10 мл подходящего растворителя. Подключают прибор к системе потока в соответствии со схемой, указанной на рисунке XXXX-6 и в таблице XXXX-4.

Проводят испытание при скорости потока, $Q_{исх}$, которую используют в испытании на однородность доставляемой дозы, пропуская 4 л воздуха через мундштук ингалятора и далее через прибор, если не указано иное.

Подключают расходомер (счётчик объёма) к индукционному каналу. Используют расходомер, откалиброванный для объёмного потока, выходящего из счётчика, или рассчитывают объёмный поток ($Q_{исх}$), выходящий из счётчика, используя закон идеального газа. Для расчёта объёмного потока ($Q_{исх}$) для счётчика, откалиброванного для входящего объёмного потока ($Q_{вх}$), используют следующее выражение:

$$Q_{исх} = \frac{Q_{вх} \cdot P_o}{P_o - \Delta P}$$

где: P_o – атмосферное давление;

ΔP – разница в давлении в измерительном приборе.

Регулируют клапан управления потоком, чтобы достичь устойчивого потока через систему с требуемой скоростью $Q_{исх}$ ($\pm 5\%$). Необходимо убедиться, что в клапане управления потоком возникает критический поток, выполнив процедуру, описанную для прибора С. Выключают насос.

Готовят порошковый ингалятор в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата. При работающем насосе и закрытом двустороннем электромагнитном клапане помещают мундштук ингалятора в адаптер для мундштука. Порошок высвобождают в прибор, открыв клапан на требуемое время, T ($\pm 5\%$). Повторяют процедуру высвобождения порошка. Количество высвобождений должно быть как можно меньше, и, как правило, не должно превышать 10. Количество высвобождений должно быть достаточно для правильного и прецизионного определения дозы мелкодисперсных частиц.

Прибор демонтируют. Осторожно снимают фильтр и извлекают действующее вещество в аликвоту растворителя. Отсоединяют пресепаратор, индукционный порт и адаптер для мундштука из прибора и извлекают действующее вещество в аликвоту растворителя. Собирают действующее вещество с внутренних стенок и улавливающей пластины на каждой из ступеней прибора в аликвоты растворителя.

Используя подходящую методику испытаний, определяют количество действующего вещества, содержащегося в каждой из аликвот растворителя. Рассчитывают дозу мелкодисперсных частиц (см. раздел *Расчёты*).

ПРИБОР Е

Прибор Е представляет собой каскадный импактор с 7 ступенями и коллектор с микроотверстиями (micro-orifice collector – МОС). В диапазоне скорости потока от 30 л/мин до 100 л/мин диапазон отсекаемых диаметров частиц, определяемых с 50 % эффективностью (значение D_{50}), равномерно распределённых по логарифмической шкале, составляет от 0,24 мкм до 11,7 мкм. В этом диапазоне скорости потока всегда выделяют не менее 5 ступеней со значениями D_{50} от 0,5 мкм до 6,5 мкм. Кривые эффективности улавливания частиц для каждой ступени должны иметь резкий изгиб (быть «острыми») и сводить к минимуму возможность перекрытия между ступенями.

Прибор может быть изготовлен из алюминия, нержавеющей стали или другого подходящего материала.

Конфигурация импактора предполагает съёмные импакторные чашки (для улавливания частиц), расположенные в одной плоскости (рисунки XXXX-9–12). Импактор состоит из 3 основных секций: нижней рамы, которая удерживает импакторные чашки, уплотнителя корпуса, который удерживает форсунки (распылители), а также крышки, которая содержит межступенчатые проходы (рисунки XXXX-9–10). На всех ступенях, кроме первой, используется набор форсунок (рисунок XXXX-11). Поток проходит через импактор по пилообразной траектории.

Основные критические размеры прибора приведены в таблице XXXX-6.

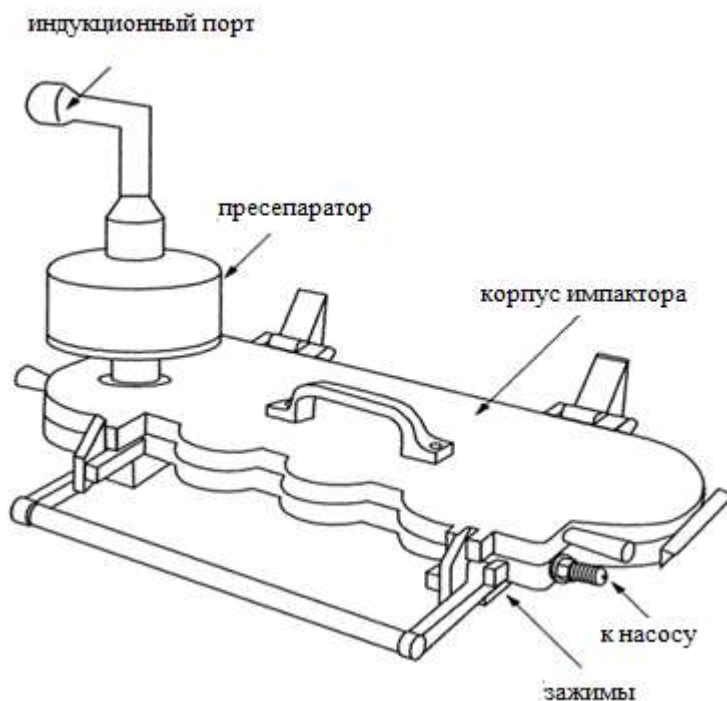


Рисунок XXXX-9 – Прибор Е (показан с установленным пресепаратором)

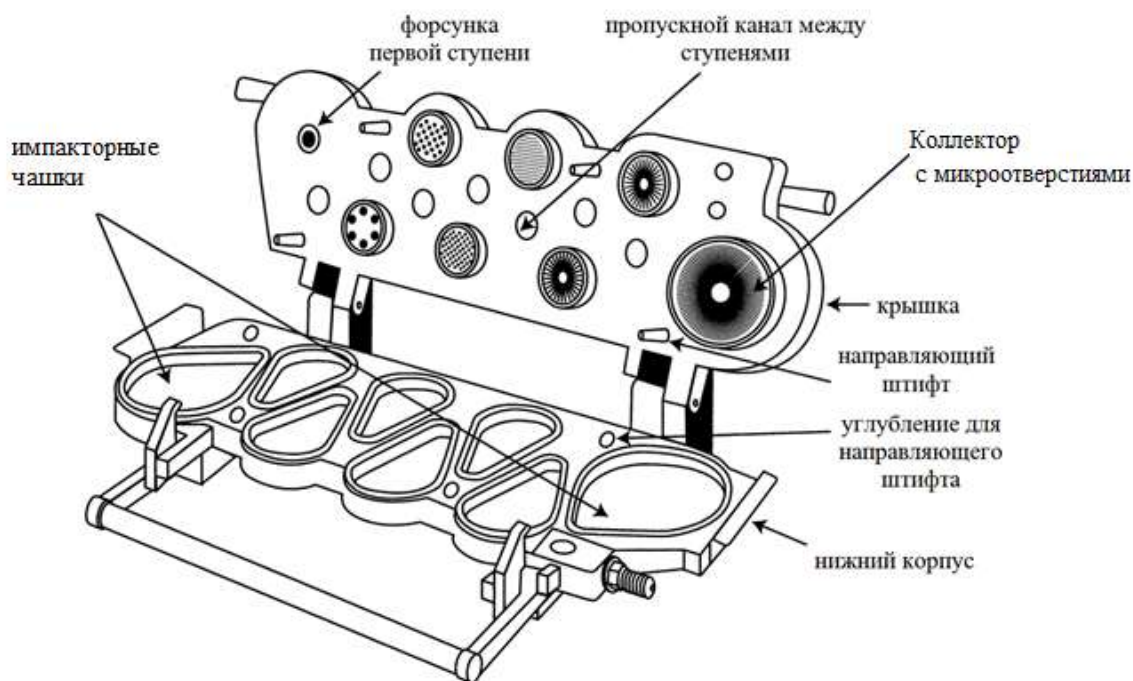


Рисунок XXXX-10 – Прибор E и его составные части

Таблица XXXX-6 – Критические размеры для прибора E

Описание	Размер, мм
Пресепаратор (размер «а» на рис. XXXX-13)	$12,8 \pm 0,05$
Ступень 1. Диаметр форсунки (рис. XXXX-11)	$14,3 \pm 0,05$
Ступень 2. Диаметр форсунки (рис. XXXX-11)	$4,88 \pm 0,04$
Ступень 3. Диаметр форсунки (рис. XXXX-11)	$2,185 \pm 0,02$
Ступень 4. Диаметр форсунки (рис. XXXX-11)	$1,207 \pm 0,01$
Ступень 5. Диаметр форсунки (рис. XXXX-11)	$0,608 \pm 0,01$
Ступень 6. Диаметр форсунки (рис. XXXX-11)	$0,323 \pm 0,01$
Ступень 7. Диаметр форсунки (рисунок XXXX-11)	$0,206 \pm 0,01$
МОС (рисунок XXXX-11)	около 0,070
Глубина чашки (размер «б» см. рис. XXXX-12)	$14,625 \pm 0,10$
Шероховатость поверхности чашек для сбора (Ra)	0,5–2 мкм
Ступень 1. Расстояние от форсунки до герметизирующего корпуса – размер «в» (рис. XXXX-12)	$0 \pm 1,18$
Ступень 2. Расстояние от форсунки до герметизирующего корпуса – размер «в» (рис. XXXX-12)	$5,236 \pm 0,736$
Ступень 3. Расстояние от форсунки до герметизирующего корпуса – размер «в» (рис. XXXX-12)	$8,445 \pm 0,410$
Ступень 4. Расстояние от форсунки до герметизирующего корпуса – размер «в» (рис. XXXX-12)	$11,379 \pm 0,237$
Ступень 5. Расстояние от форсунки до герметизирующего корпуса – размер «в» (рис. XXXX-12)	$13,176 \pm 0,341$
Ступень 6. Расстояние от форсунки до герметизирующего корпуса – размер «в» (рис. XXXX-12)	$13,999 \pm 0,071$
Ступень 7. Расстояние от форсунки до герметизирующего корпуса – размер «в» (рис. XXXX-12)	$14,000 \pm 0,071$
МОС. Расстояние от форсунки до герметизирующего корпуса – размер «в» (рис. XXXX-12)	От 14,429 до 14,571

В рабочем режиме уплотнитель корпуса и крышка удерживаются вместе как единая система. Импакторные чашки становятся доступны при открытии системы в конце испытания ингалятора. Чашки удерживаются в специальном держателе (лотке), таким образом все чашки можно извлечь из импактора одновременно, путём извлечения лотка.

Индукционный порт с внутренними размерами (соответствующими пути воздушного потока), указанными на рисунке XXXX-5, соединяется с входным отверстием импактора. При необходимости, как правило, для порошковых ингаляторов возможно добавление пресепаратора, который подключается между индукционным портом и импактором. Для обеспечения герметичного соединения между ингалятором и индукционным портом используют подходящий адаптер для мундштука.

Прибор Е содержит заключительный коллектор с микроотверстиями (МОС), который устраняет необходимость использования конечного фильтра для большинства составов лекарственных средств, при соответствующей валидации метода. МОС представляет собой импакторную (улавливающую) пластину с номинальным количеством отверстий – 4032, каждое приблизительно 70 мкм в диаметре. Большинство частиц, не захваченных на седьмой ступени импактора, будут собраны на поверхности чашки под МОС. Для импакторов, работающих со скоростью 60 л/мин, МОС способен уловить 80 % частиц размером 0,14 мкм. Для составов со значительной долей частиц, не захваченных МОС, имеется дополнительный держатель фильтра, который может заменить МОС или располагаться ниже по ходу движения воздуха после МОС (подходящим является фильтр из стекловолокна).

МЕТОДИКА ДЛЯ ИНГАЛЯТОРОВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ

Помещают чашки в отверстия для чашек в лотке. Вставляют лоток для чашек в нижнюю раму и опускают на место. Закрывают крышку импактора с прикрепленным уплотнителем корпуса и с помощью ручки фиксируют импактор с корпусом для герметизации системы.

Подсоединяют индукционный порт с внутренними размерами, указанными на рисунке XXXX-5, к входному отверстию импактора. Помещают подходящий адаптер для мундштука в положение в конце индукционного порта так, чтобы конец мундштука при размещении выравнился по горизонтальной оси индукционного порта. Передняя поверхность мундштука ингалятора должна быть на одном уровне с передней поверхностью индукционного порта. При присоединении к адаптеру мундштука ингалятор должен располагаться в той же ориентации, в которой он предназначен для использования. Подсоединяют подходящий насос к выходному отверстию прибора и устанавливают скорость потока воздуха, проходящего через прибор, измеряемую на входе в индукционный порт, до 30 л/мин ($\pm 5\%$). Выключают насос.

Если иное не указано в инструкции по применению лекарственного препарата, встряхивают ингалятор в течение 5 с и высвобождают одну дозу в воздух. Включают насос. Готовят ингалятор к использованию в соответствии с инструкцией по применению, подсоединяют конец мундштука в адаптере и высвобождают дозу препарата из ингалятора в прибор, нажимая на клапан в течение достаточного времени, чтобы обеспечить полное высвобождение. Через 5 с вынимают установку ингалятора из адаптера. Повторяют процедуру. Количество высвобождений должно быть как можно меньше, и, как правило, не должно превышать 10. Количество высвобождений должно быть достаточно для обеспечения правильного и прецизионного определения дозы мелкодисперсных частиц. Через 5 с после последнего высвобождения выключают насос.

Демонтируют прибор и извлекают действующее вещество следующим образом: отсоединяют индукционный порт и адаптер мундштука от прибора и извлекают отложения действующего вещества в аликвоту растворителя. С помощью ручки открывают импактор и поднимают крышку. Вынимают лоток с импакторными чашками и собирают действующее вещество из каждой чашки в аликвоту растворителя.

Используя подходящую методику испытаний, определяют количество действующего вещества, содержащегося в каждой из аликвот растворителя. Рассчитывают дозу мелкодисперсных частиц (см. раздел *Расчёты*).

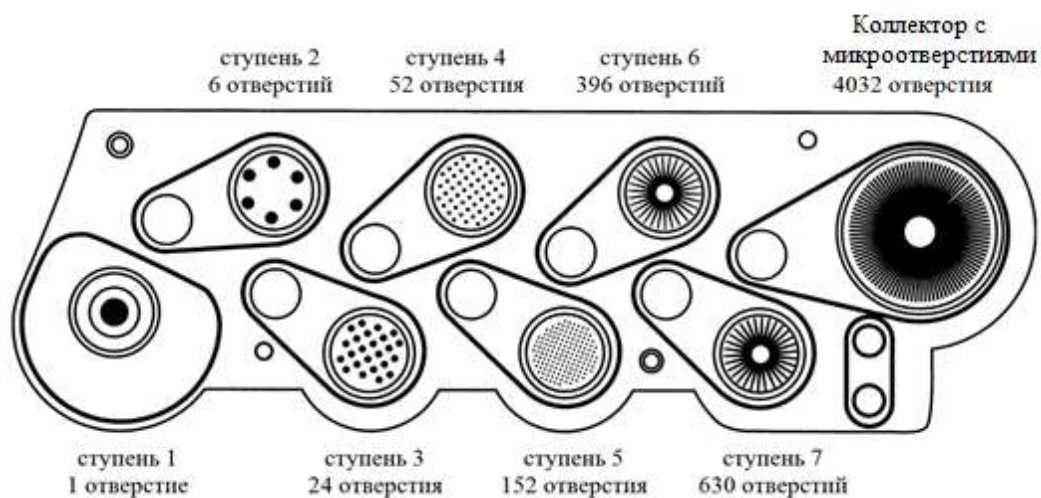


Рисунок XXXX-11 – Прибор E: конфигурация форсунок

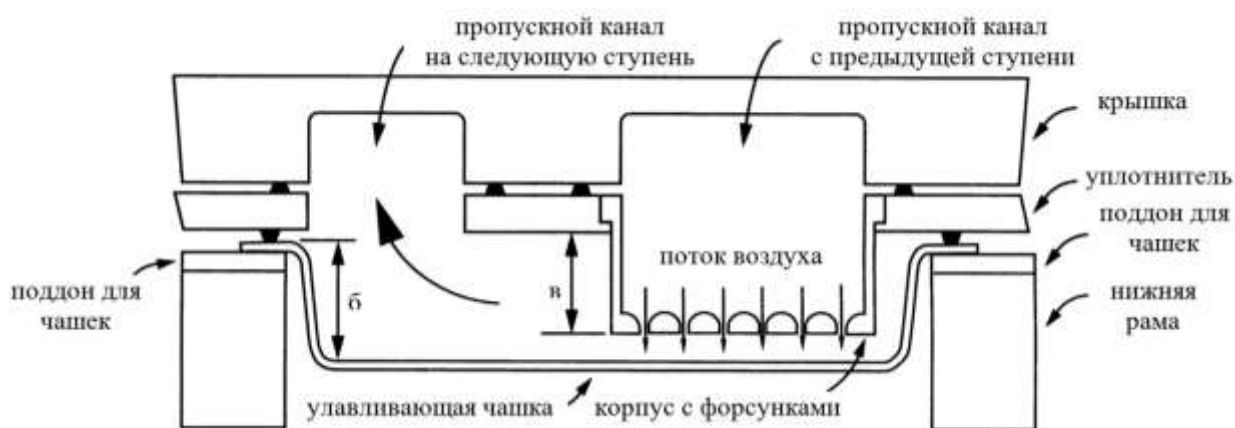


Рисунок XXXX-12 – Прибор E: схема конфигурации межступенчатых каналов

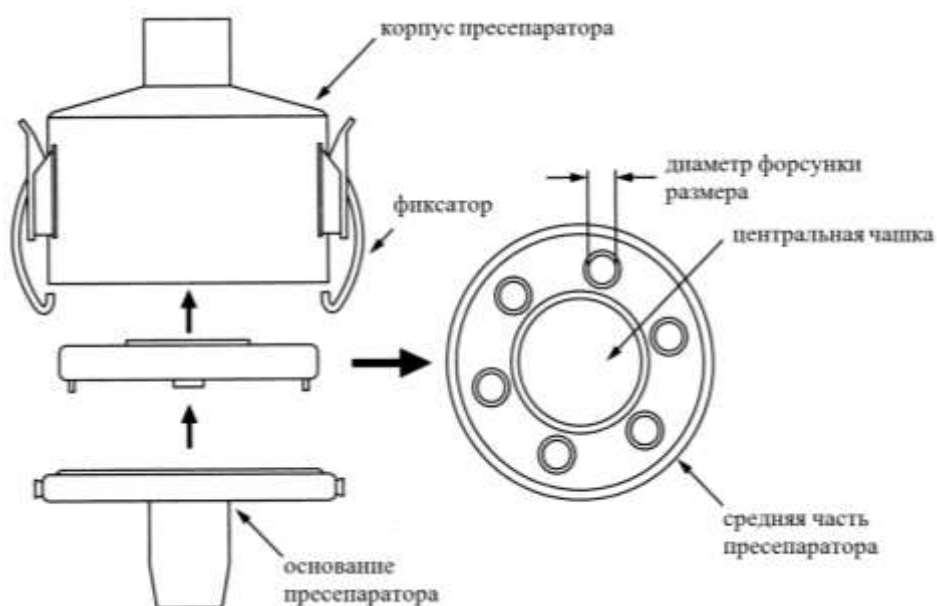


Рисунок XXXX-13 – Прибор E: конфигурация пресепаратора

МЕТОДИКА ДЛЯ ПОРОШКОВЫХ ИНГАЛЯТОРОВ

Собирают прибор с пресепаратором (рисунок XXXX-13). В зависимости от характеристик лекарственного препарата пресепаратор может быть исключён, при наличии обоснования.

Помещают чашки в отверстия для чашек в лотке. Вставляют лоток в нижнюю раму и опускают его на место. Закрывают крышку импактора с прикреплённым уплотнителем корпуса и с помощью ручки фиксируют импактор с корпусом для герметизации системы.

При использовании пресепаратора прибор собирают следующим образом: вставляют пресепаратор в основание пресепаратора. Устанавливают основание пресепаратора на входное отверстие импактора. Прибавляют 15 мл растворителя, используемого для извлечения образца, в центральную чашку вкладыша пресепаратора. Сверху конструкции помещают корпус пресепаратора и закрывают двумя фиксаторами.

Подключают индукционный порт с внутренними размерами, указанными на рисунке XXXX-5, к входному отверстию импактора или входному отверстию пресепаратора. Помещают подходящий адаптер для мундштука в положение на конце индукционного порта так, чтобы конец мундштука ингалятора, когда он вставлен, был выровнен по горизонтальной оси индукционного порта. Передняя поверхность мундштука ингалятора должна быть на одном уровне с передней поверхностью индукционного порта. При присоединении к адаптеру мундштука ингалятор должен быть расположен в той же ориентации, в которой он будет находиться при использовании. Подключают прибор к системе регулирования потока в соответствии со схемой, указанной на рисунке XXXX-6 и в таблице XXXX-4.

Если не указано иное, проводят испытание при скорости потока $Q_{исх}$, которую используют в испытании на однородность доставляемой дозы, пропуская 4 л воздуха через мундштук ингалятора и далее через прибор. Подключают расходомер к индукционному порту. Используют расходомер, откалиброванный для объёмного потока, выходящего из счётчика, или рассчитывают объёмный поток, выходящий из счётчика ($Q_{исх}$), используя закон идеального газа. Для счётчика, откалиброванного для входящего объёмного потока ($Q_{вх}$), используют следующее выражение:

$$Q_{исх} = \frac{Q_{вх} \cdot P_0}{P_0 - \Delta P}$$

где: P_0 – атмосферное давление;

ΔP – перепад давления в измерительном приборе.

Настраивают клапан управления потоком, чтобы достичь устойчивого потока через систему с требуемой скоростью $Q_{исх}$ ($\pm 5\%$).

Необходимо убедиться, что в клапане управления потоком возникает критический поток, выполнив процедуру, описанную для прибора С. Выключают насос.

Готовят порошковый ингалятор к использованию в соответствии с инструкцией по применению. При работающем насосе и закрытом двухходовом электромагнитном клапане вставляют мундштук ингалятора в адаптер для мундштука. Выпускают порошок в прибор, открыв клапан на требуемое время, T ($\pm 5\%$). Повторяют последовательность процедуры. Количество высвобождений должно быть как можно меньше, и, как правило, не должно превышать 10. Количество высвобождений должно быть достаточно, чтобы обеспечить правильное и прецизионное определение дозы мелкодисперсных частиц.

Демонтируют прибор и собирают действующее вещество следующим образом: снимают индукционный порт и адаптер мундштука с пресепаратора, если он используется, и извлекают отложения действующего вещества в аликвоту растворителя.

При использовании пресепаратора извлекают его из импактора, соблюдая осторожность, чтобы жидкость из чашки не попала в импактор. Извлекают действующее вещество из пресепаратора.

С помощью ручки открывают импактор, подняв крышку. Извлекают лоток с импакторными чашками и извлекают действующее вещество из каждой чашки в аликвоту растворителя.

Используя подходящую методику испытаний, определяют количество действующего вещества, содержащегося в каждой из аликвот растворителя.

Рассчитывают дозу мелкодисперсных частиц (см. раздел *Расчёты*).

РАСЧЁТЫ

Таблица XXXX-7 – Расчёты для прибора С

Отсекаемый диаметр частиц (мкм)	Масса действующего вещества, собранного за одно высвобождение	Кумулятивная масса действующего вещества, осаждаемого за одно высвобождение	Кумулятивная фракция действующего вещества (%)
$d_4 = 1,7 \cdot q$	масса на ступени 5, m_5^*	$c_4 = m_5$	$f_4 = (c_4/c) \cdot 100$
$d_3 = 3,1 \cdot q$	масса на ступени 4, m_4	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \cdot 100$
$d_2 = 6,8 \cdot q$	масса на ступени 3, m_3	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c) \cdot 100$
	масса на ступени 2, m_2	$c = c_2 + m_2$	100

* Ступень 5 – ступень фильтрации

Используют выражение $q = \sqrt{(60/Q)}$, где Q – это скорость потока, выраженная в литрах в минуту, ($Q_{исх}$ для порошковых ингаляторов).

Таблица XXXX-8 – Расчёты для прибора D при скорости потока 28,3 л/мин

Отсекаемый диаметр частиц (мкм)	Масса действующего вещества, собранного за одно высвобождение	Кумулятивная масса действующего вещества, осаждаемого за одно высвобождение	Кумулятивная фракция действующего вещества (%)
$d_7 = 0,4$	масса на ступени 8, m_8	$c_7 = m_8$	$f_7 = (c_7/c) \cdot 100$
$d_6 = 0,7$	масса на ступени 7, m_7	$c_6 = c_7 + m_7$	$f_6 = (c_6/c) \cdot 100$
$d_5 = 1,1$	масса на ступени 6, m_6	$c_5 = c_6 + m_6$	$f_5 = (c_5/c) \cdot 100$
$d_4 = 2,1$	масса на ступени 5, m_5	$c_4 = c_5 + m_5$	$f_4 = (c_4/c) \cdot 100$
$d_3 = 3,3$	масса на ступени 4, m_4	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \cdot 100$
$d_2 = 4,7$	масса на ступени 3, m_3	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c) \cdot 100$
$d_1 = 5,8$	масса на ступени 2, m_2	$c_1 = c_2 + m_2$	$f_1 = (c_1/c) \cdot 100$
$d_0 = 9,0$	масса на ступени 1, m_1	$c_0 = c_1 + m_1$	$f_0 = (c_0/c) \cdot 100$
	масса на ступени 0, m_0	$c = c_0 + m_0$	100

Таблица XXXX-9 – Расчёты для прибора E

Отсекаемый диаметр частиц (мкм)	x	Масса действующего вещества, собранного за одно высвобождение	Кумулятивная масса действующего вещества, осаждённого за одно высвобождение	Кумулятивная фракция действующего вещества (%)
$d_7 = 0,34 \cdot q$	0,67	масса из МОС или с фильтра, m_8	$c_7 = m_8$	$f_7 = (c_7/c) \cdot 100$
$d_6 = 0,55 \cdot q$	0,60	масса на ступени 7, m_7	$c_6 = c_7 + m_7$	$f_6 = (c_6/c) \cdot 100$

$d_5 = 0,94 \cdot q$	0,53	масса на ступени 6, m_6	$c_5 = c_6 + m_6$	$f_5 = (c_5/c) \cdot 100$
$d_4 = 1,66 \cdot q$	0,47	масса на ступени 5, m_5	$c_4 = c_5 + m_5$	$f_4 = (c_4/c) \cdot 100$
$d_3 = 2,82 \cdot q$	0,50	масса на ступени 4, m_4	$c_3 = c_4 + m_4$	$f_3 = (c_3/c) \cdot 100$
$d_2 = 4,46 \cdot q$	0,52	масса на ступени 3, m_3	$c_2 = c_3 + m_3$	$f_2 = (c_2/c) \cdot 100$
$d_1 = 8,06 \cdot q$	0,54	масса на ступени 2, m_2	$c_1 = c_2 + m_2$	$f_1 = (c_1/c) \cdot 100$
		масса на ступени 1, m_0	$c = c_1 + m_1$	100

Используют выражение $q = (60/Q)^x$, где Q – скорость потока во время испытания, выраженная в литрах в минуту, а x – указанное в таблице значение.

При испытании растворов рассчитывают массу действующего вещества, собранного на каждой ступени за одно высвобождение, и массу действующего вещества за одно высвобождение, собранного в индукционном порте, адаптере для мундштука и в пресепараторе, если его использовали.

Получают кумулятивные массы действующего вещества в зависимости от отсекаемого диаметра частиц на соответствующей ступени, начиная с конечного места сбора (фильтр или МОС), как указано в таблице XXXX-7 для Прибора С, таблице XXXX-8 для Прибора D и таблице XXXX-9 для Прибора Е. Рассчитывают дозу мелкодисперсных частиц (Fine Particle Dose, FPD), которая представляет собой массу действующего вещества с частицами размером менее 5 мкм, методом интерполяции.

При необходимости и где применимо (например, если наблюдается нормальное логарифмическое распределение), строят график зависимости кумулятивной фракции действующего вещества от отсекаемого диаметра частиц (Таблицы XXXX-7–9) на вероятностной бумаге для логарифмически нормального распределения. Используют этот график для определения значений масс-медианного аэродинамического диаметра (Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD) и геометрического стандартного отклонения (Geometric Standard Deviation, GSD), при необходимости. Допускается использование подходящих вычислительных методов.