

**Номер. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ РАСПЫЛЕНИЯ**

Настоящая общая фармакопейная статья определяет характеристики лекарственных препаратов для распыления, предназначенных для доставки в легкие с помощью небулайзеров. Для определения характеристик используют следующие испытания:

- скорость высвобождения действующего вещества и общее содержание высвобожденного вещества;
- аэродинамическая оценка распыляемых аэрозолей.

Данные испытания представляют подходы к определению дозы, получаемой пациентом, но не предназначены для оценки качества небулайзера. Для определения эффективности лекарственного препарата более приемлемым является массовое распределение частиц, чем средневзвешенное распределение частиц по размеру. Кроме того, масса действующего вещества, как функция аэродинамического диаметра, в большей степени отражает их терапевтическое действие на дыхательные пути.

**СКОРОСТЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА И
ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ВЫСВОБОЖДАЕМОГО ДЕЙСТВУЮЩЕГО
ВЕЩЕСТВА**

Испытания проводят для определения скорости высвобождения и общего содержания высвобождаемого действующего вещества, используя стандартные условия волюмометрического измерения скорости потока. Следует отметить, что небулайзеры с усилением дыхания или активируемые дыханием, оцениваются с помощью симулятора дыхания, так как выход препарата из устройства значительно зависит от скорости вдыхаемого потока. Приведенная ниже методика основана на применении стандартной

модели дыхания для взрослых. Если определенный лекарственный препарат для распыления показан для применения только в педиатрии (новорожденные, младенцы и дети), должна использоваться модель для дыхания ребенка. Для проведения подходящего измерения массы высвобождаемого действующего вещества использование моделей дыхания является более предпочтительным, чем испытания при скорости непрерывного потока. Скорость высвобождения действующего вещества и общее содержание высвобождаемого действующего вещества являются наиболее подходящими характеристиками для оценки высвобождаемой массы стандартным способом независимо от типа небулайзера. Соответственно, приведенная ниже методика испытания позволит измерить массу действующего вещества, высвобождаемого в первом периоде времени (обычно 1 мин) (оценка скорости высвобождения действующего вещества), а также общую массу высвобождаемого действующего вещества.

ОБОРУДОВАНИЕ

Симулятор дыхания. Для испытания используют коммерчески доступный симулятор дыхания, способный воспроизводить определенную модель дыхания, технические характеристики которого приводятся в таблице Номер.-1. Модель дыхания взрослого человека применяют за исключением случаев, когда лекарственный препарат предназначен только для педиатрии, тогда используют альтернативную модель дыхания, как указано в таблице Номер-1.

Таблица Номер.-1.- Технические характеристики симулятора дыхания

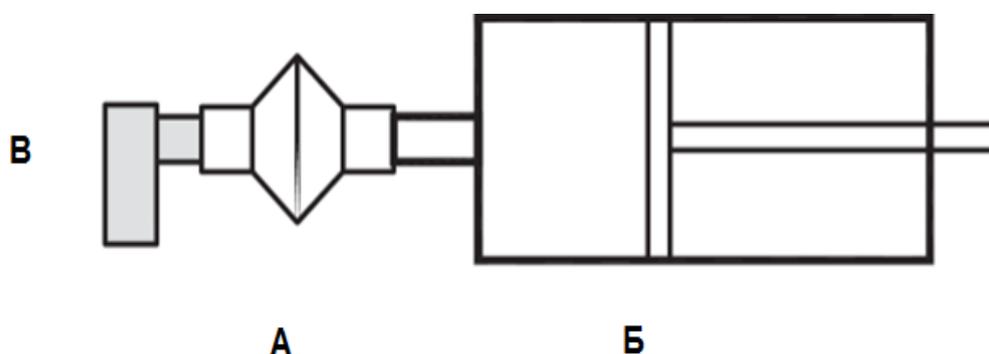
Показатель	Технические характеристики			
	Взрослый	Новорожденный	Младенец	Ребенок
Дыхательный объем, в миллилитрах	500	25	50	155
Частота, цикл в минуту	15	40	30	25
Форма волны	Синусоидальная	Синусоидальная	Синусоидальная	Синусоидальная

Соотношение (отношение) ВХОД/ВЫДОХ	1:1	1:3	1:3	1:2
--	-----	-----	-----	-----

Система фильтров. Для испытания используют подходящий валидированный фильтр с низким сопротивлением, обеспечивающий количественный сбор аэрозоля и полноту извлечения действующего вещества соответствующим растворителем. Пустой (не используемый) объем корпуса фильтра не должен превышать 10 % дыхательного объема симулятора дыхания.

МЕТОДИКА

Фильтр вдоха (А), входящий в состав держателя фильтра, присоединяют к симулятору дыхания (Б) в соответствии с рисунком Номер.-1. Наполняют распылитель небулайзера (В) лекарственным препаратом в необходимом объеме в соответствии с инструкцией по применению. При необходимости, присоединяют мундштук распылителя к фильтру вдоха с помощью адаптера мундштука, обеспечивая герметичность соединения. Необходимо удостовериться, что распылитель ориентирован надлежащим для использования образом, для этого может потребоваться изменение наклона симулятора дыхания и держателя фильтра. Симулятор дыхания настраивают для получения определенной модели дыхания.



А. Фильтр вдоха и держатель фильтра

Б. Симулятор дыхания

В. Распылитель

Рисунок Номер.-1. - Установка для испытания с симулятором дыхания

В начале запускают симулятор дыхания, затем, в начале ингаляционного цикла, небулайзер, который функционирует в течение определенного периода времени. Выбранное время, обычно 60 ± 1 с, должно обеспечить накопление действующего вещества на фильтре вдоха достаточное для определения его количественного содержания. Если количество действующего вещества, накопленное на фильтре вдоха в течение 60 с, недостаточно для проведения испытания, продолжительность промежутка времени для сбора аэрозоля можно увеличить. Если фильтр пропитывается лекарственным препаратом, указанное время можно уменьшить. По завершению выбранного периода времени останавливают небулайзер. Новый фильтр и держатель фильтра помещают в рабочее положение и продолжают процесс до остановки распыления. Во избежание пропитываемости фильтра, при необходимости, распыление прерывают и заменяют фильтр.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью подходящего метода испытания определяют массу действующего вещества, накопленного на фильтре вдоха и держателе фильтра в течение каждого промежутка времени. Определяют скорость высвобождения действующего вещества путем деления массы действующего вещества, накопленного на первом фильтре вдоха в промежутке времени сбора. Определяют общую массу высвобождаемого действующего вещества, суммируя массу действующего вещества, накопленного на всех фильтрах и держателях фильтра.

АЭРОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСПЫЛЯЕМЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

Размер частиц (капель) лекарственных препаратов для распыления определяют при более низких скоростях потока, чем обычно используемых

для порошковых ингаляторов и дозирующих ингаляторов. Обычно рекомендуют использовать скорость потока 15 л/мин, так как указанное значение приближено к средней скорости дыхания здорового взрослого человека (дыхательный объем 500 мл). Хотя лазерные приборы рассеяния света под малым углом (лазерная дифрактометрия) могут обеспечить быстрое измерение распределения по размеру частиц аэрозолей, образуемых небулайзером, указанные способы не обнаруживают действующее вещество; в большей степени они измеряют частицы (капли) по размеру независимо от их состава. Изложенное выше применимо для гомогенных растворов, но может приводить к существенным ошибкам, если лекарственный препарат для распыления представляет собой суспензию, или если происходит, значительное испарение капель, как в определенных типах небулайзеров. Каскадные импакторы позволяют однозначно охарактеризовать аэрозоли по массе действующего вещества как функции аэродинамического диаметра. Кроме метода каскадной импакции, может применяться лазерная дифракция при условии валидации методики. Для проведения испытания используют каскадный импактор (см. ниже в разделе ОБОРУДОВАНИЕ), откалиброванный на скорость потока 15 л/мин. Для небулайзеров определение баланса масс способом аналогичным для порошковых ингаляторов и дозирующих ингаляторов не приемлемо, так как доза фиксируется при непрерывном выходе лекарственного препарата. Опыты по количественному извлечению действующего вещества должны выполняться как часть разработки методики с целью ее валидации. В процессе измерения размера частиц (капель) важно контролировать испарение образуемых капель в небулайзерах для предотвращения ошибок.

Испарение можно минимизировать, охладив импактор до температуры около 5 °С, поместив его в холодильник примерно на 90 мин. Из-за высокого риска коррозии, вызываемой конденсацией соледержащих капель при охлаждении импактора, прибор должен быть полностью очищен, включая межкаскадные каналы, после каждого дня использования. После каждого

испытания рекомендуется высушивать все поверхности прибора, например, сжатым воздухом. Не следует сушить сжатым воздухом коллектор с микроотверстиями.

ОБОРУДОВАНИЕ

Подробное описание прибора, представляющего собой каскадный ступенчатый импактор, оснащенный коллектором с микроотверстиями (прибор Е) и индукционного порта представлено в общей фармакопейной статье *Номер Лекарственные препараты для ингаляций: оценка аэродинамических характеристик мелкодисперсных частиц аэрозолей* и включает информацию о критических размерах и особенностях квалификации импактора (измерение уровня). Для обеспечения полного количественного извлечения действующего вещества из распыленного аэрозоля при заданной скорости потока в 15 л/мин, в дополнение к коллектору с микроотверстиями используют резервный фильтр. Фильтр размещают ниже микроотверстий (опция внутреннего фильтра) или используют в держателе вне импактора для удаления любых мелких капель, прошедших последний уровень фракционирования по размеру. Для испытания аэрозолей, образуемых небулайзером, пре-сепаратор не применяют.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК

Перегрузка импактора. При разработке и валидации методики важно подтвердить, что объем распыляемой жидкости, отобранной из небулайзера, не перегружает импактор. Визуальный осмотр поверхностей сбора на уровнях, собирающих наибольшее количество капель, может выявить полосы, если произошла перегрузка. Данное явление может быть связано и с увеличением массы действующего вещества, собранного на последнем

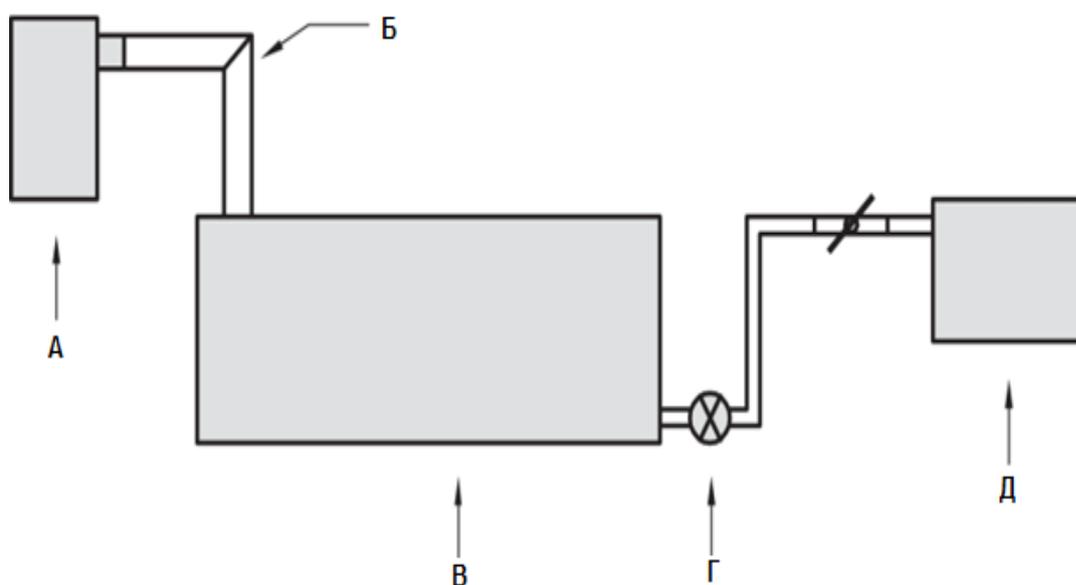
уровне и резервном фильтре. Наиболее эффективным способом избежать перегрузки для любой системы является уменьшение времени распыления испытуемого образца (T_0), путем уравнивания перегрузки и аналитической чувствительности.

Обратный захват. Отскакивание и обратный захват капель в систему мало вероятны для капель, образующихся в небулайзере, в отличие от твердых частиц в ингаляторе, по данной причине импактор можно не закрывать.

МЕТОДИКА

Собранный импактор и индукционный порт предварительно охлаждают в холодильнике (при температуре около 5 °С) в течение 90 мин и начинают испытание в течение 5 мин после извлечения импактора из холодильника. Допускается применение других методик для поддержания постоянной температуры импактора (например, холодильный шкаф или холодная комната) после их валидации. Небулайзер соединяют с регулятором подачи газа (обычно воздух или кислород) или используют компрессор при давлении и скорости потока, указанных производителем устройства. Принимают меры предосторожности для обеспечения того, чтобы линия подачи газа не отсоединялась от небулайзера под давлением. В небулайзер помещают лекарственный препарат в необходимом количестве в соответствии с инструкцией по применению. Импактор достают из холодильника, присоединяют к нему индукционный порт, подключают к выходному отверстию импактора/наружного фильтра к источнику вакуума, способному откачивать воздух из системы со скоростью 15 л/мин, как указано на рисунке Номер - 2. Пропускают поток через импактор. К порту индукции подсоединяют измеритель потока, откалиброванный для измерения выходящего потока. Регулируют контрольный клапан, расположенный между импактором и источником вакуума, для обеспечения постоянного потока через систему со скоростью 15 л/мин ($\pm 5\%$). Отсоединяют

измеритель потока. Удостоверяются, что небулайзер располагается в таком же положении, что и при использовании его пациентом. Затем присоединяют мундштук небулайзера к индукционному порту, используя адаптер мундштука для обеспечения герметичности соединений, при необходимости. Включают подачу газа или компрессор небулайзера и производят отбор проб в течение предварительно установленного времени (T_0). Предварительно установленное время (T_0) должно использоваться в аналитической методике на данный лекарственный препарат для сопоставимости показателей массы фракций. После отбора проб выключают подачу газа или компрессор, отсоединяют небулайзер от индукционного порта и отключают источника вакуума.



А. Небулайзер (Распылитель)

Б. Порт индукции

В. Импактор (прибор Е)

Г. Контрольный клапан

Д. Источник вакуума

Рисунок Номер.-2. - Прибор Е для определения размера частиц лекарственных препаратов для распыления

Отсоединяют импактор и с помощью подходящего метода анализа определяют массу действующего вещества, собранного в индукционном порте, на каждом из уровней и резервном/наружном фильтре в соответствии с описанием прибора Е в общей фармакопейной статье *Номер. Лекарственные препараты для ингаляций: оценка аэродинамических характеристик мелкодисперсных частиц аэрозолей*. Массу действующего вещества, собранную в коллекторе с микроотверстиями суммируют с массой, собранной на резервном/наружном фильтре, и далее обрабатывают как единый образец для последующих расчетов. Массовую долю фракции ($F_{m, \text{comp}}$) действующего вещества, накопленного на каждой составной части импактора, начиная с индукционного порта и других расположенных в нем по порядку элементов, и рассчитывают по формуле:

$$F_{m, \text{comp}} = \frac{m_{\text{comp}}}{M}$$

где

m_{comp} – масса действующего вещества, накопленного на каждой составной части импактора;

M - общая масса действующего вещества, собранная в системе.

Представляют величину $F_{m, \text{comp}}$ в виде диаграммы ее значений, соответствующих составным частям измерительного оборудования, начиная от индукционного порта и заканчивая резервным фильтром импактора (рисунок Номер-3). При необходимости допускается объединение значений $F_{m, \text{comp}}$ соседних уровней импактора для представления массовой доли фракции действующего вещества, собранного на нескольких уровнях, в виде одного значения.

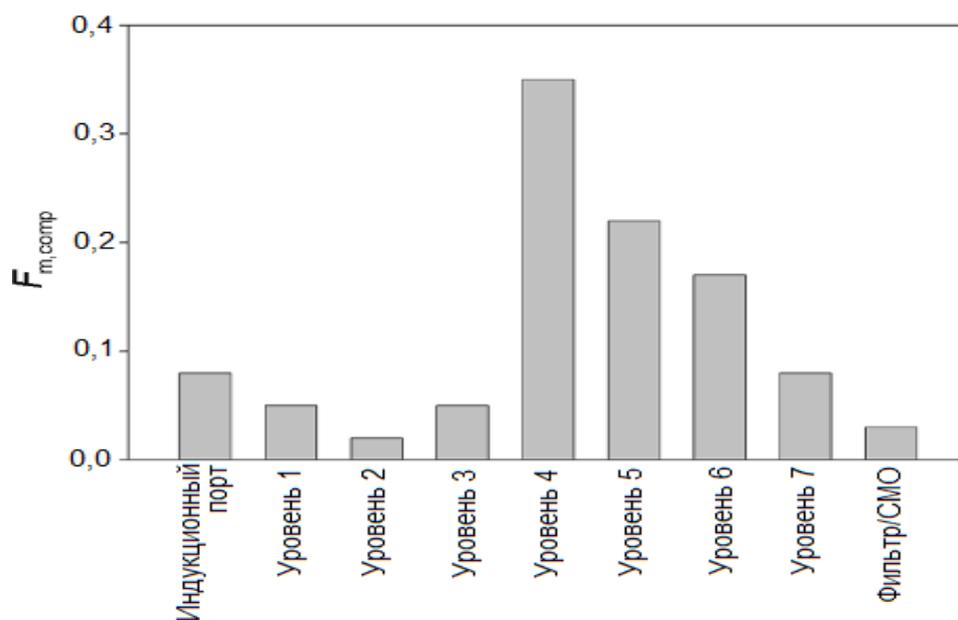


Рисунок Номер.-3. – Представление массовой доли капель в виде диаграммы ее значений, соответствующих составным частям системы отбора проб

Определяют кумулятивное массо-оценочное распределение по размеру частиц аэрозоля, фракционированных с помощью импактора в соответствии с методикой, приведенной в общей фармакопейной статье *Номер. Лекарственные препараты для ингаляций: оценка аэродинамических характеристик мелкодисперсных частиц аэрозолей*. Начиная с фильтра распределяют кумулятивную массу фракции действующего вещества в зависимости от эффективного предельного диаметра частиц фракции соответствующего уровня (таблица Номер -2 подходящих диаметров частиц фракции при скорости потока 15 л/мин). Строят график зависимости кумулятивной фракции действующего вещества от эффективного предельного диаметра частиц фракции в подходящем формате, например, логарифмическом или пробит анализа. При необходимости с помощью интерполяции определяют значения массовой доли фракции, или диаметром менее указанного значения в таблице 2 (см. Номер -2 *Диаметры частиц фракции для прибора E при скорости потока 15 л/мин*), или фракцию с размером между верхним и нижним пределами.

Таблица Номер 2. - Диаметры частиц фракции для прибора E при скорости потока 15 л/мин

Уровень	Диаметр частиц фракции (мкм)
1	14,1
2	8,61
3	5,39
4	3,30
5	2,08
6	1,36
7	0,98

При необходимости определяют значения средней массы аэродинамического диаметра и стандартного геометрического отклонения.