МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

# Испытания лекарственных форм ОФС

# для ингаляций, предназначенных

# для распыления с помощью небулайзера Вводится впервые

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на лекарственные формы для ингаляций для распыления, предназначенные для преобразования в аэрозоль с помощью небулайзера.

Лекарственные формы для ингаляций для распыления должны соответствовать требованиям ОФС "Лекарственные формы для ингаляций".

Небулайзер (от латинского *nebula* — туман, облако) представляет собой прибор, обеспечивающий преобразование жидкой лекарственной формы для распыления в дисперсию в газовой среде (аэрозоль) и доставляющий действующие веществ в дыхательные пути и легкие в виде дисперсии твердых или жидких частиц.

В зависимости от способа распыления различают небулайзеры компрессорного, ультразвукового и мембранного типа. В *ультразвуковых* небулайзерах распыление происходит за счет высокочастотной вибрации жидкой лекарственной формы под действием источника ультразвуковых колебаний (пьезоэлемента). *Мем*бранные, или mesh-небулайзеры*,* также работают с применением ультразвука, однако его действие направлено не напрямую на лекарственную форму, а на сетчатую мембрану, которая приходит в движение, в результате чего происходит распыление. Компрессорные (струйные)небулайзеры состоят из электромеханического компрессора и небулайзерной камеры, в которой происходит образование аэрозоля посредством распыления жидкой лекарственной формы мощной струей воздуха, создаваемой компрессором.

Компрессорные небулайзеры различаются способом активации. *Конвекционный* небулайзер производит аэрозоль с постоянной скоростью, но лекарственная форма поступает в дыхательные пути только во время вдоха пациента, а во время выдоха выходит во внешнюю среду, т.е.происходит потеря лекарственной формы. *Небулайзеры, активируемые вдохом*, образуют аэрозоль также постоянно на протяжении всего процесса дыхания, но во время вдоха высвобождение аэрозоля усиливается, количество вдыхаемой лекарственной формы увеличивается, соответственно, снижается ее потеря. *Небулайзеры, синхронизированные с дыханием* ([дозиметрические](https://wiki2.org/ru/%D0%94%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%8F%22%20%5Co%20%22%D0%94%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%8F)) производят аэрозоль только во время фазы вдоха.

Небулайзеры должны обеспечивать образование дисперсных частиц подходящего размера для доставки действующего вещества в дыхательные пути и легкие. Скорость доставки, размер дисперсных частиц, общее количество действующего вещества, доставляемого различными типами небулайзеров, различны.

Лекарственные формы для ингаляций, предназначенные для распыления и превращения в аэрозоль с помощью небулайзера, должны выдерживать испытания, характерные для этой лекарственной формы, в соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы» и ОФС «Лекарственные формы для ингаляций». В настоящей общей фармакопейной статье приведены испытания, позволяющие определить дополнительные показатели качества лекарственных форм для ингаляций, предназначенных для распыления с помощью небулайзеров, которые стандартизируют подход к оценке дозы действующего вещества, которая вероятно будет доставлена в дыхательные пути и легкие пациента.

**Скорость доставки и общее количество доставленного действующего вещества**

Испытания проводят, используя стандартизированные условия объемной скорости потока используемого небулайзера. Если для распыления должны быть использованы небулайзеры, синхронизированные с дыханием или небулайзеры, активируемые вдохом, то при проведении испытания их следует заменить имитатором дыхания из-за зависимости скорости потока воздуха при вдохе от особенностей устройства небулайзеров такого типа. Имитация характера дыхания используемого имитатора дыхания может соответствовать стандартному характеру дыхания взрослых пациентов или характеру дыхания, свойственному детям - новорожденным, младенцам или детям других возрастных групп. Имитацию характера дыхания используют вместо потоков воздуха с постоянными скоростями, чтобы измерение массы действующего вещества, которое будет доставлено в легкие пациента, было более адекватным.

***Прибор.*** *Имитатор дыхания.* Для проведения испытания используют доступный имитатор дыхания, способный генерировать характер дыхания с параметрами, указанными в таблице 1. Имитатор дыхания, имеющий характер дыхания с параметрами, указанными для взрослых, применяют только в том случае, если испытуемый небулайзер специально не предназначен для распыления лекарственных препаратов, используемых в педиатрической практике, в противном случае выбирают имитаторы дыхания с параметрами, указанными в таблице 1 для новорожденных, младенцев или детей.

Таблица  1 — Параметры характера дыхания имитатора дыхания для пациентов разных возрастов

|  |  |
| --- | --- |
| Параметры характера дыхания, ед.изм | Возраст пациента |
| Взрослые | Новорожденные | Младенцы | Дети |
| Общий объем, мл | 500 | 25 | 50 | 155 |
| Частота дыхания, циклов в мин. | 15 | 40 | 30  | 25 |
| Форма волны | синусоидальная | синусоидальная | синусоидальная | синусоидальная |
| Соотношение времени вдоха и выдоха | 1:1 | 1:3 | 1:3 | 1:2 |

*Система фильтров.* Используют любой, надлежащим образом валидированный фильтр низкого сопротивления, способный собирать частицы аэрозоля для количественной оценки и позволяющий извлекать действующее вещество подходящим растворителем. Мертвый объем корпуса фильтра не должен превышать 10 % объема потока стандартного вдоха/выдоха, используемого для имитации дыхания.

***Методика.*** Фильтр в держателе (А) соединяют с имитатором дыхания (B), как показано на рисунке 1. Заполняют небулайзер (C) таким объемом лекарственного препарата в лекарственной форме для ингаляций, предназначенной для распыления с помощью небулайзера, как указано в инструкции по применению в соответствии с возрастом пациента. Присоединяют к дыхательному фильтру мундштук небулайзера, если необходимо, то с помощью адаптера. Убеждаются в герметичности мест соединения. Проверяют, чтобы положение небулайзера было таким же, как при использовании по назначению. Может понадобиться наклонить имитатор дыхания и держатель фильтра. Настраивают имитатор на воспроизведение дыхания определенного характера.

Рисунок 1 —. Экспериментальная установка для испытания с использованием имитатора дыхания

А — дыхательный фильтр и держатель фильтра,

B — имитатор дыхания, C — небулайзер.

Активируют имитатор дыхания, а в момент начала цикла вдыхания включают небулайзер. Оставляют небулайзер работать в течение заданного первого промежутка времени. Этот промежуток времени должен быть таким, чтобы количество лекарственного препарата, оставшегося на фильтре, было достаточно для проведения количественного определения действующего вещества. Выбранное время обычно составляет (60±1) с, это время позволяет напрямую определить скорость доставки действующего вещества. Если количество действующего вещества, необходимое для его количественного определения, за (60±1) с не успевает осесть на фильтре, то время для сбора частиц аэрозоля можно увеличить. Если фильтр успевает промокнуть, время можно сократить. По завершении этого первого промежутка времени небулайзер останавливают. Помещают в установку свежий фильтр и держатель. Продолжают, испытание, пока небулайзер не закончит распыление. Чтобы избежать пропитывания фильтра, по мере необходимости прерывают распыление и меняют фильтры.

***Результаты***. Используя подходящий метод анализа, определяют массу действующего вещества, собравшегося на фильтрах и держателях за каждый из промежутков времени. Определяют скорость доставки действующего вещества путем деления массы лекарственного препарата с первого фильтра на время, которое ушло на то, чтобы она там собралась. Определяют общую массу доставленного действующего вещества путем сложения масс лекарственного препарата, собравшихся на всех фильтрах и держателях.

Таким образом, скорость доставки и общее количество доставленного действующего вещества позволяют узнать массу доставленного лекарственного препарата для ингаляций, предназначенного для распыления небулайзером, с помощью стандартного способа, независимо от вида используемого небулайзера. Соответственно, используемая методика проведения испытаний позволяет:

- определить массу лекарственного препарата, доставленного за первый промежуток (обычно за одну минуту) времени, что позволяет оценить и скорость доставки действующего вещества;

- собрать данные об общей массе доставленного лекарственного препарата.

**Аэродинамическое распределение частиц аэрозолей, формируемых при распылении лекарственных форм для ингаляций с помощью небулайзера**

Лекарственные формы для ингаляций, предназначенные для распыления с помощью небулайзера, должны быть охарактеризованы по размеру частиц при скоростях потока ниже диапазона, который обычно используют для порошковых и дозирующих ингаляторов. Как правило, рекомендуют скорость потока 15 л/мин, так как это значение является хорошим приближением к средней скорости потока воздуха при вдохе здорового взрослого человека, общий объем потока стандартного вдоха/выдоха составляет 500 мл.

Несмотря на то, что можно быстро измерить распределение частиц аэрозоля, распыленного небулайзером, по размеру, используя приборы для малоугловой лазерной фотометрии светорассеяния (лазерных дифракционных анализаторов), с помощью таких методик нельзя детектировать действующее вещество; измеряется скорее распределение по размеру капелек аэрозоля, но не содержимого этих капелек. Это может не иметь значения для однородных растворов, но может приводить к значимым ошибкам, если лекарственная препарат для распыления находится в виде лекарственной формы суспензии или если капельки достаточно быстро испаряются, что может быть при использовании некоторых типов небулайзеров. Однозначно охарактеризовать аэрозоль с точки зрения массы действующего вещества как функции от аэродинамического диаметра позволяют каскадные импакторы. Использование лазерной дифракции допустимо при условии валидации в сравнении с методом с каскадным импактором.

Для определения рекомендуется использовать каскадный импактор нового поколения, охарактеризованный в ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц», который предварительно откалиброван при скорости потока 15 л/мин. Определение массового баланса таким же способом, как для порошковых и дозирующих ингаляторов, затруднительно, поскольку доза захватывается как постоянно выходящая из небулайзера, поэтому в эту статью данный способ не включен. В рамках разработки и валидации метода обязательно проводить эксперименты на точность определения баланса масс. Контроль испарения капелек, созданных небулайзером, может иметь критическое значение для появления систематической ошибки в процессе оценки размера капелек. Испарение можно свести к минимуму путем охлаждения импактора до температуры около 5 °C. Обычно импактор охлаждают путем помещения в холодильник примерно на 90 мин. Как правило, обязательно необходимо полностью очищать аппарат, в том числе промежутки между ступенями, минимум после каждого дня использования, в виду повышенного риска коррозии, вызываемой конденсацией/накоплением содержащих соль капелек внутри металлических частей вследствие охлаждения импактора. Рекомендуется высушивать все поверхности аппарата после каждого испытания, например, сжатым воздухом. Сушить сжатым воздухом микродиафрагменный сборник не рекомендуется.

***Прибор***. Подробно прибор и индукционный порт описаны в ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц», где также указаны важнейшие размеры и описан процесс квалификации импактора (измерение диаметра отверстий и прочих важных размеров импактора).

Чтобы обеспечить полноту извлечения действующего вещества из аэрозоля, распыленного небулайзером со скоростью потока 15 л/мин, обязательно использовать в дополнение к микродиафрагменному сборнику дублирующий фильтр. Этот фильтр помещают за микродиафрагменный сборник, если это вариант с внутренним расположением фильтра, или в держателе, помещенном снаружи импактора. Фильтр используется для захвата всех мелких капелек, которые проходят за последнюю фракционирующую ступень импактора. Пресепаратор в испытаниях распыленных небулайзером аэрозолей не используют.

***Валидация метода***. *Перегрузка ступени импактора*. В ходе разработки и валидации метода важно подтвердить, что объем жидкости, отобранной из небулайзера как образец, не перегружает импактор. При визуальном осмотре собирающих поверхностей на ступенях, где скапливается наибольшее количество капелек аэрозоля, в случае перегрузки могут обнаружиться следы стекающих капель. Это явление обычно также связывают с ростом массы действующего вещества, собравшегося на последней ступени и дублирующем фильтре. Наиболее эффективный способ избежать перегрузки любой системы — это сокращение времени отбора пробы (T0) с балансировкой перегрузки повышением чувствительности анализа.

*Вторичный унос.* Отскакивание и вторичный унос капелек, сделанных небулайзером, менее вероятны, чем у твердых частиц из ингаляторов, поэтому обычно никакого покрытия не требуется.

***Методика.*** Предварительно охлаждают собранный импактор и индукционный порт в холодильнике (при температуре около 5 °C) в течение не менее 90 мин., определение начинают в течение примерно 5 мин. после того, как вынут импактор из холодильника. Также, при условии валидации, могут использоваться другие методы поддерживания постоянной температуры импактора (например, охлаждающая камера).

Снабжают небулайзер приводным газом (обычно это воздух или кислород) или используют компрессор с давлением и скоростью потока, заданными производителем небулайзера. Принимают меры предосторожности, чтобы под воздействием давления линия подачи газа не отсоединялась от небулайзера. Заполняют распылитель таким объемом лекарственного препарата в виде лекарственной формы для ингаляций, предназначенной для распыления с помощью небулайзера, как указано в инструкции для пациента.

Вынимают импактор из холодильника. Присоединяют индукционный порт к импактору и подключают импактор / внешний фильтр к источнику вакуума, который способен всасывать воздух через систему со скоростью 15 л/мин, как показано на рисунке 2. Активируют поток через импактор.

Рисунок 2 — Схема прибора для измерения распределения по размеру частиц лекарственных форм для инъекций, предназначенных для распыления с помощью небулайзера

А — небулайзер, B — индукционный порт, C — импактор,

D — клапан контроля потока, E — источник вакуума.

Подключают расходомер, откалиброванный для объемного потока, выходящего из прибора, к индукционному порту. Настраивают клапан управления потоком, расположенный между импактором и источником вакуума, для достижения стабильного потока через систему со скоростью 15 л/мин (±5 %). Убирают расходомер.

Убеждаются, что ориентация небулайзера соответствует положению при правильном применении, затем присоединяют мундштук небулайзера к индукционному порту, при необходимости через адаптер для мундштука, следя за тем, чтобы соединения были герметичными. Включают поток/компрессор для небулайзера. Отбирают пробу в течение заранее определенного времени (T0). После того, как T0 установлено, его обязательно зафиксировать и использовать в аналитическом методе для конкретного лекарственного препарата, чтобы была возможность сравнения данных о массовой доле. В конце периода отбора проб отключают поток/компрессор приводного газа для небулайзера, вынимают небулайзер из индукционного порта и отключают поток от источника вакуума к импактору. Разбирают импактор и, используя подходящий метод анализа, определяют массу действующего вещества, собравшегося в индукционном порте, на каждой ступени и на дублирующем/внешнем фильтре, как описано для каскадного импактора нового поколения в ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц». Суммируют массу действующего вещества, собранного в микродиафрагменном сборнике, с массой, осевшей на дублирующем/внешнем фильтре, и для последующих расчетов принимают результат за один образец.

Вычисляют массу мелкодисперсных частиц лекарственного препарата на основании заранее определенного времени T0. Вычисляют массовую долю (Fm,comp) действующего вещества, оставшуюся на каждой из частей импактора, начиная с индукционного порта и далее по порядку компонентов импактора, с помощью следующего уравнения:

Fm,comp = mcomp/M

mcomp — масса действующего вещества, относящаяся к рассматриваемой части импактора;

M — общая масса действующего вещества, скопившаяся в системе.

Результаты вычисления Fm,comp представляют в порядке места получения в измерительном оборудовании, начиная с индукционного порта и заканчивая дублирующим фильтром импактора, пример которого приведен на рисунке 3. В соответствующих случаях Fm,comp для соседних ступеней импактора можно сложить, чтобы включать в отчет массовую долю, полученную для нескольких ступеней, как одно значение.

|  |
| --- |
|  |
|  | Индукционный порт | Ступень 1 | Ступень 2 | Ступень 3 | Ступень 4 | Ступень 5 | Ступень 6 | Ступень 7 | МДС/фильтр |

Рисунок 3 — Пример массовой доли капелек, показанных в зависимости от местоположения в системе для отбора проб

Определяют взвешенное по совокупной массе распределение частиц аэрозоля, фракционированных импактором, в соответствии с процедурой, приведенной в ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц». Начиная с фильтра, вычисляют совокупную массу как функцию от эффективного отсекающего диаметра соответствующих ступеней в соответствии с данными таблицы 2, с указанием подходящих диаметров для скорости 15 л/мин.

Таблица 2 — Размеры отсекающих отверстий в ступенях каскадного импактора нового поколения для скорости потока 15 л/мин

|  |  |
| --- | --- |
| Ступень | Диаметр отверстия (μм) |
| 1 | 14,1 |
| 2 | 8,61 |
| 3 | 5,39 |
| 4 | 3,30 |
| 5 | 2,08 |
| 6 | 1,36 |
| 7 | 0,98 |

Строят график совокупной фракции действующего вещества в зависимости от диаметра отсекающих отверстий в подходящем формате, например, график в логарифмической шкале или логарифмический график вероятностей. В соответствующих случаях интерполяционно определяют фракцию частиц, которые либо меньше заданного размера, либо попадают в диапазон между верхним и нижним размерными пределами.

При необходимости и уместности, определяют значение массового медианного аэродинамического диаметра и геометрического стандартного отклонения (в соответствующем случае).