

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

**Лекарственные формы для
ингаляций**

ОФС.1.4.1.0006.15

Вводится впервые

Лекарственные формы для ингаляций – жидкие или твердые лекарственные формы, предназначенные для введения в легкие действующего вещества (веществ) в виде паров или дисперсий твердых или жидких частиц в газовой среде с целью получения местного или системного эффекта.

Лекарственные формы для ингаляций содержат одно или более действующих веществ, которые растворяют или диспергируют в соответствующем носителе.

Лекарственные формы для ингаляций могут быть дозированными и не дозированными.

Доза – количество действующего вещества, которое должно быть принято за один раз, указанное в инструкции по медицинскому применению. Для получения одной дозы может потребоваться несколько высвобождений.

Высвобождение – приведение в действие устройства распыления/доставки лекарственного средства.

Доставляемая доза – количество действующего вещества, которое фактически получает пациент (не учитывается количество действующего вещества, осевшее на составных частях ингалятора).

Респирабельная фракция – количество действующего вещества, предположительно проникающее в легкие во время ингаляции (частицы с диаметром приблизительно от 1 до 5 мкм).

Различают твердые (порошки) и жидкие лекарственные формы для ингаляций. К жидким лекарственным формам относят три категории препаратов:

А. Лекарственные формы, предназначенные для ингаляций в парообразном состоянии (к этой категории также можно условно отнести твердые лекарственные формы, предназначенные для растворения или диспергирования в жидкой среде перед применением). Данные препараты представляют собой растворы, суспензии, эмульсии или твердые лекарственные формы. Как правило, их добавляют в горячую воду и образующийся пар вдыхают.

Б. Жидкие лекарственные формы для распыления с помощью небулайзера, которые представляют собой растворы, суспензии или эмульсии. К этой категории также можно условно отнести твердые лекарственные формы, предназначенные для растворения или диспергирования в жидкой среде перед применением. Препараты для распыления выпускают в многодозовых или однодозовых упаковках.

Небулайзер – ингалятор, обеспечивающий преобразование жидкого лекарственного средства для распыления в дисперсию в газовой среде при помощи, как правило, электрической энергии. Различают компрессорные, ультразвуковые небулайзеры, либо иного типа. Небулайзеры должны обеспечивать образование дисперсных частиц подходящего размера для доставки действующего вещества в легкие. Препараты, предназначенные для распыления с помощью небулайзеров, могут быть приготовлены из концентрированных лекарственных форм или порошков с помощью разбавителя, указанного в инструкции по медицинскому применению.

В. Лекарственные формы для ингаляций, находящиеся под давлением в упаковке с дозирующей клапанно-распылительной системой (аэрозоли и спреи). Аэрозоли и спреи представляют собой растворы, суспензии или эмульсии.

Порошки для ингаляций содержат одну или несколько доз порошка.

Порошки применяют при помощи порошковых ингаляторов, приспособленных для использования с однократными капсулами, блистерами или иными подходящими формами, содержащими порошок для ингаляций, либо имеющих резервуар для порошка. В последнем случае доза отмеряется с помощью дозирующего устройства ингалятора.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Препараты для ингаляций в зависимости от типа лекарственной формы и природы субстанции могут содержать пропелленты (тетрафторэтан и др.), растворители (вода, этанол и др.), антимикробные консерванты (метилпарагидроксибензоат и др.), поверхностно-активные вещества (полисорбат-20 и др.), стабилизирующие агенты (натрия эдетат и др.) и т.д. Вспомогательные вещества в используемых концентрациях не должны отрицательно влиять на основное терапевтическое действие лекарственного препарата, не должны быть токсичными и не должны неблагоприятно воздействовать на функции слизистой оболочки дыхательных путей и ее реснитчатого эпителия.

При разработке лекарственных форм для ингаляций, содержащих антимикробные консерванты, необходимость их применения и эффективность должны быть доказаны.

Состав лекарственных форм для ингаляций и процесс их производства должны обеспечивать однородность дозирования и респираторность (доставляемость в легкие) действующего вещества.

ИСПЫТАНИЯ

Жидкие лекарственные формы, предназначенные для ингаляций в парообразном состоянии, а также для распыления с помощью небулайзера, представляющие собой суспензии или эмульсии, должны соответствовать требованиям ОФС «Суспензии» или ОФС «Эмульсии».

Препараты для ингаляций, находящиеся под давлением, должны соответствовать требованиям ОФС «Аэрозоли и спреи».

Порошки для ингаляций должны соответствовать требованиям ОФС

«Порошки».

pH. Испытание проводят для жидких лекарственных форм, предназначенных для ингаляций в парообразном состоянии, а также для распыления с помощью небулайзера. Если не указано иначе, значение pH данных препаратов или их растворов (дисперсий) должно составлять не менее 3,0 и не более 8,5.

Механические включения. Испытание проводят для аэрозолей и порошков для ингаляций. 50 доз препарата пропускают через фильтр (методика приводится в фармакопейной статье или нормативной документации), который затем рассматривают под микроскопом, снабженным подходящим окуляром. Определяют количество частиц с диаметром более 100 мкм, также учитывают фоновое загрязнение реактивов (проводят контрольный опыт). Если не указано иначе, допускается наличие не более 50 частиц диаметром 100 мкм и более в 50 дозах. Отсутствие данного показателя должно быть обосновано.

Количество доз. Проводится для лекарственных форм для ингаляций, снабженных дозирующим устройством, одновременно с испытанием «Однородность доставляемой дозы». Количество доз должно быть не менее номинального значения.

Респирабельная фракция. Испытание проводят для аэрозолей для ингаляций и порошков для ингаляций, а также жидких лекарственных форм для распыления, снабженных индивидуальными небулайзерами. Используют приборы и методики, описанные в ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц». Нормы указывают в фармакопейной статье или нормативной документации.

Однородность доставляемой дозы (однородность дозирования). Испытание проводят для дозированных лекарственных форм для ингаляций. Контроль данного показателя для препаратов в упаковках с дозирующим устройством должен проводиться не только для доз, высвобождаемых из одной упаковки, но и для доз, полученных из разных упаковок. Процедура

отбора доз при оценке однородности дозирования из разных упаковок приводится в фармакопейной статье или нормативной документации и должна включать в себя отбор доз в начале, в середине и в конце использования ингалятора.

Методика для аэрозолей

Высвобождение дозы проводят в соответствии со способом, описанным в инструкции по применению или в фармакопейной статье или нормативной документации; как правило, ингалятор используют в перевернутом состоянии.

Для сбора дозы используют следующий прибор и методику.

Прибор (рис. 1) состоит из держателя фильтра (А), цилиндра для сбора образцов (Б), который герметично закрепляется с держателем фильтра и адаптером (В), соединяющим цилиндр для сбора образцов и выходное отверстие ингалятора. Держатель фильтра сконструирован для использования фильтров диаметром 25 мм. Вакуумный ниппель соединяет насос и регулятор воздушного потока. Воздушный поток регулируют таким образом, чтобы воздух проходил через всю конструкцию, включая фильтр и ингалятор, со скоростью $28,3 \pm 1,5$ л/мин. Фильтр и другие составляющие части конструкции должны быть совместимы с компонентами лекарственной формы и растворителями, которые используются для извлечения действующего вещества из фильтра. В собранном виде все соединения прибора должны быть герметичны.

Испытание проводят, по отдельности определяя количество действующего вещества в 10 дозах. При отсутствии иных указаний в инструкции по медицинскому применению перед использованием упаковку встряхивают в течение 5 с и отбрасывают одну дозу. При включенном насосе вставляют ингалятор в прибор и выпускают одну дозу, через 5 с насос отключают. Производят смывы с фильтра и внутренней поверхности собирательного цилиндра, используя определенные порции растворителя в соответствии с методикой, приведенной в фармакопейной статье или

нормативной документации. Процедуру повторяют дополнительно 2 раза.

Необходимое количество доз отбрасывают с интервалом не менее 5 с до тех пор, пока не останется $(n/2)+1$ доза, где n – заявленное количество доз. Собирают 4 дозы согласно описанной выше методике.

Снова отбрасывают необходимое количество доз с интервалом не менее 5 с до тех пор, пока не останется 3 дозы. Собирают 3 последние дозы согласно описанной выше методике.

Определяют количество действующего вещества в каждой собранной порции по методике, приведенной в фармакопейной статье или нормативной документации.

Для лекарственных форм, содержащих более одного действующего вещества, проводят определение для каждого действующего вещества.

В случае, если содержимое упаковки представляет собой раствор, допускается производить оценку однородности доставляемой дозы путем определения средней массы одной дозы и отклонений от средней массы.

Лекарственная форма выдерживает испытание, если 9 из 10 результатов находятся в пределах от 75 до 125 % от среднего значения, а все результаты находятся в пределах от 65 до 135 %. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 – 125 %, испытание повторяют с двумя другими ингаляторами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 – 125 %, и все значения должны быть в пределах от 65 до 135 %.

Методика для порошков для ингаляций

Высвобождение дозы проводят в соответствии со способом, описанным в инструкции по применению. Прибор для сбора дозы аналогичен прибору, представленному на рис. 1, однако имеет больший диаметр. Для испытания собирают прибор, представленный на рис. 2 и описанный в таблице. Размеры фильтров и трубок должны быть приемлемы для используемой скорости потока.

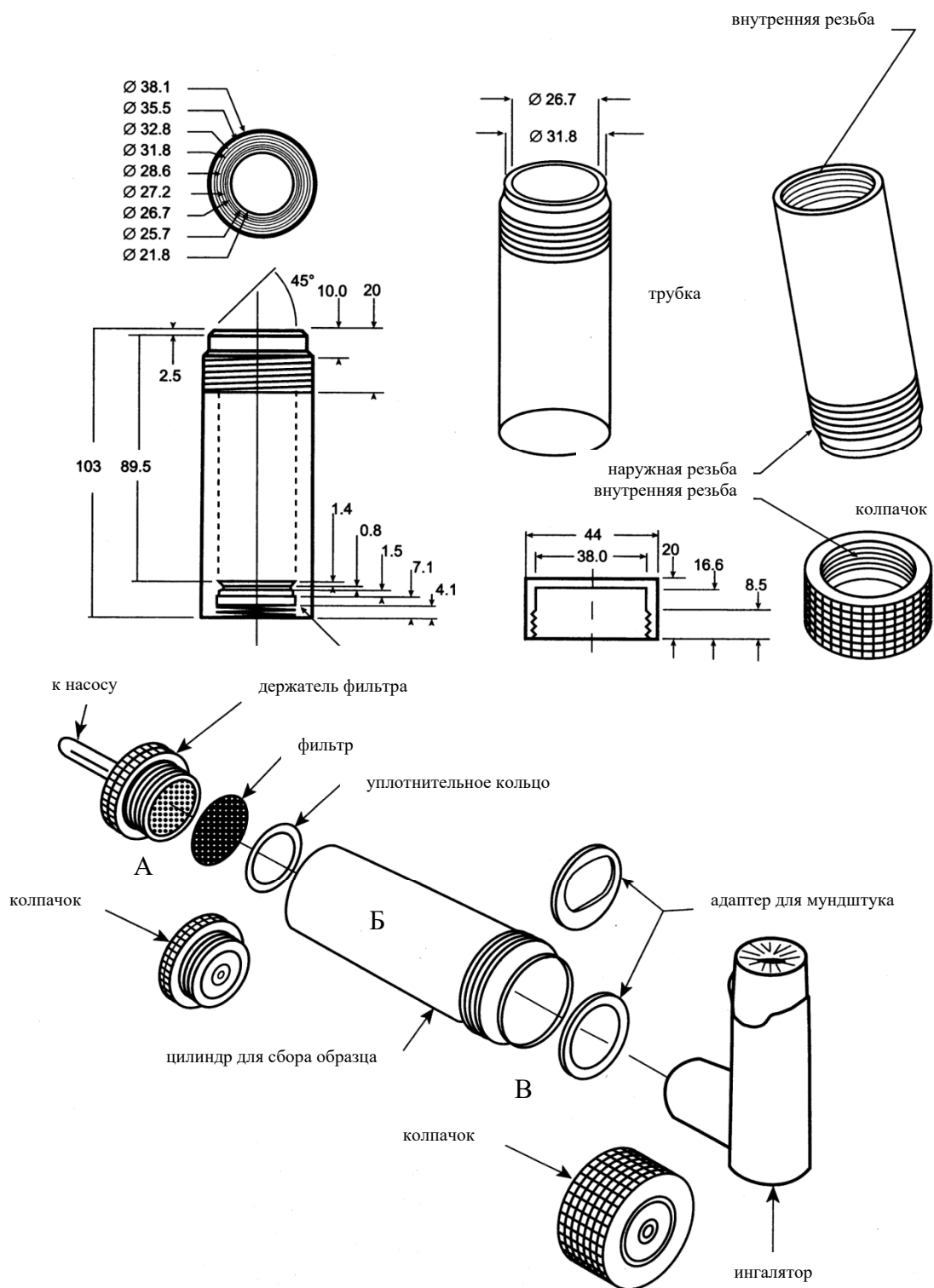


Рис. 1 – Прибор для сбора дозы в дозированных лекарственных формах, находящихся под давлением. Размеры приведены в мм

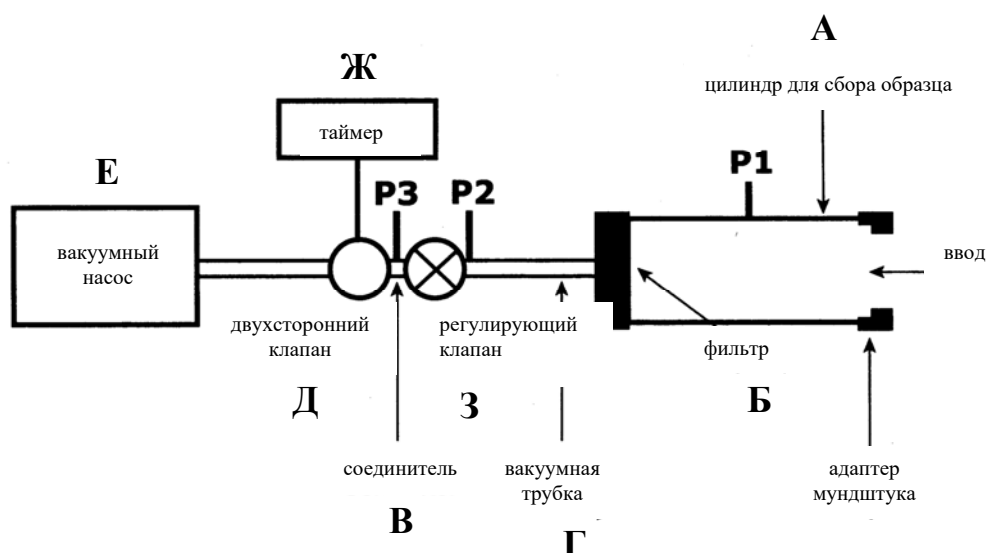


Рис. 2 – Прибор для определения однородности дозирования в порошковых ингаляторах

Таблица – Описание элементов прибора, предназначенного для определения однородности дозирования в порошковых ингаляторах

Код	Элемент прибора	Описание
А	Цилиндр для сбора образца	Количественный отбор действующего вещества. Аналогичен цилиндру на рис. 1 с размерами 34,85 мм (внутренний диаметр) x 12 см (длина)
Б	Фильтр	47 мм фильтр, например, стеклянный волокнистый фильтр
В	Соединитель	Внутренний диаметр ≥ 8 мм, например, короткая металлическая муфта с отводом к P3 меньшего диаметра
Г	Вакуумная трубка	Трубка $\geq (8 \pm 0,5)$ мм (внутренний диаметр), достаточной длины для внутреннего объема (25 ± 5) мл, например, силиконовая
Д	Двухсторонний клапан	Двухсторонний, двухпортовый электромагнитный клапан, имеющий минимальное сопротивление воздушному потоку, с внутренним диаметром ≥ 8 мм и временем реакции ≤ 100 мс
Е	Вакуумный насос	Насос должен обеспечивать достаточную скорость воздушного потока через собранную систему. Насос соединяют с двухсторонним клапаном с помощью вакуумной трубки (внутренний диаметр ≥ 10 мм)
Ж	Таймер	Таймер, способный регулировать двухсторонний клапан в течение необходимого времени
P1	Отвод к манометру	2,2 мм (внутренний диаметр), 3,1 мм (наружный диаметр), контактирует с внутренней поверхностью цилиндра для сбора образца. Отвод к манометру не должен открываться в атмосферу
P2 P3	Измерители давления	Измерители абсолютного давления
3	Регулирующий клапан	Клапан, регулирующий воздушный поток с максимальным значением $C_v \geq 1$

Определяют скорость потока и длительность отбора образца с помощью цилиндра для сбора образца по следующей процедуре.

Ингалятор готовят согласно инструкции по применению и герметично соединяют его с цилиндром для сбора образца при помощи адаптера. Соединяют одно отверстие манометра с отводом (P1), второе отверстие манометра оставляют открытым. Включают насос, открывают двухсторонний клапан (Д). С помощью регулирующего клапана (З) устанавливают давление величиной 4,0 кПа (40,8 см H₂O). Отсоединяют ингалятор от адаптера и, не изменяя положение регулирующего клапана (З), присоединяют измеритель скорости потока к входному отверстию системы. Для измерения скорости исходящего потока используют либо измеритель скорости потока, откалиброванный для потока, исходящего из измерительного прибора, либо, в случае использования прибора, откалиброванного на измерение входящего потока ($Q_{вх}$), рассчитывают скорость исходящего потока ($Q_{исх}$) по закону идеального газа:

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

где P_0 – атмосферное давление, мм рт.ст;

ΔP – перепад давления в измерительном приборе, мм рт.ст.

В случае если скорость потока превышает 100 л/мин, с помощью регулирующего клапана (З) устанавливают данный показатель в пределах (100 ± 5) л/мин. Отмечают скорость потока, выходящего из измерителя, и определяют время, в течение которого 4 л воздуха проходят через ингалятор.

При присоединенном адаптере измеряют абсолютное давление с обеих сторон регулирующего клапана (точки замера P2 и P3, рис. 2). Соотношение P3/P2 должно составлять $\leq 0,5$, в противном случае производят увеличение мощности насоса и повторяют измерения.

Для порошковых ингаляторов, приспособленных для использования с капсулами, подготавливают ингалятор в соответствии с инструкцией по применению, герметично подсоединяют к прибору. Пропускают 4 л воздуха

через прибор. Отсоединяют ингалятор. Производят смывы с фильтра и внутренней поверхности собирательного цилиндра, используя определенные порции растворителя в соответствии с методикой, приведенной в фармакопейной статье или нормативной документации. Повторяют процедуру 9 раз. Определяют количество действующего вещества в каждой собранной порции по методике, приведенной в фармакопейной статье или нормативной документации.

Ингаляторы, имеющие резервуар, подготавливают в соответствии с инструкцией по применению, герметично подсоединяют к прибору. Пропускают 4 л воздуха через прибор. Отсоединяют ингалятор. Производят смывы с фильтра и внутренней поверхности собирательного цилиндра, используя определенные порции растворителя в соответствии с методикой, приведенной в фармакопейной статье или нормативной документации. Повторяют процедуру 2 раза.

Необходимое количество доз отбрасывают до тех пор, пока не останется $(n/2)+1$ доза, где n – заявленное количество доз. Собирают 4 дозы согласно описанной выше методике.

Снова отбрасывают необходимое количество доз до тех пор, пока не останется 3 дозы. Собирают 3 последние дозы согласно описанной выше методике.

Определяют количество действующего вещества в каждой собранной порции по методике, приведенной в фармакопейной статье или нормативной документации.

Для лекарственных форм, содержащих более одного действующего вещества, проводят определение для каждого действующего вещества.

Препарат выдерживает испытание, если 9 из 10 результатов находятся в пределах от 75 до 125 % от среднего значения, а все результаты находятся в пределах от 65 до 135 %. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 – 125 %, испытание повторяют с двумя другими ингаляторами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 – 125 %, и все значения должны

быть в пределах от 65 до 135 %.

УПАКОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». Лекарственные формы для ингаляций выпускают в многодозовых или однодозовых упаковках. Многодозовые упаковки должны быть снабжены дозирующим устройством, за исключением лекарственных форм, предназначенных для распыления с помощью небулайзеров. Материалы, из которых изготовлены упаковки и дозирующие устройства, должны быть инертны по отношению к компонентам лекарственного средства.

На упаковках должны отсутствовать внешние повреждения, наружная коррозия, протечки.

МАРКИРОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». На упаковке указывают названия всех вспомогательных компонентов, входящих в состав лекарственной формы, условия хранения и предупредительные надписи, предусмотренные в фармакопейных статьях или нормативной документации. Для дозированных лекарственных форм указывают количество доз в упаковке. В случаях, если для получения рекомендуемой дозы требуется более одного высвобождения, указывают необходимое число высвобождений.

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств». В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.