МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Аэродинамическое распределение

ОФС.1.4.2.0001.15

мелкодисперсных частиц

Вводится впервые

Настоящая общая фармакопейная статья описывает приборы и методы определения аэродинамического распределения частиц аэрозолей, формируемых при активации препаратов для ингаляций.

Допускается использование других приборов при условии соответствующей валидации методик.

СТЕКЛЯННЫЙ ИМПИНДЖЕР

Прибор изображен на рис. 1, спецификация компонентов прибора приведена в табл. 1.

Методика для жидких лекарственных форм для распыления

В верхнюю и нижнюю камеры помещают соответственно 7 и 30 мл растворителя, указанного в фармакопейной статье или нормативной документации.

Соединяют все части прибора, при этом прибор должен располагаться строго вертикально. Патрубок в нижней камере должен лишь касаться дна нижней камеры. Присоединяют насос, снабженный фильтром (размер пор фильтра указывают в фармакопейной статье или нормативной документации), к боковому адаптеру и пропускают через аппарат воздух. Скорость потока воздуха на входе в горловину устанавливают 60±5 л/мин.

Вводят жидкое лекарственное средство для распыления в резервуар небулайзера. Надевают мундштук и соединяют с помощью адаптера со стеклянным импинджером.

Включают насос аппарата, а через 10 с – небулайзер. Через 60 с, если

фармакопейной нет других указаний статье ИЛИ нормативной документации, отключают небулайзер и через 5 с после этого выключают насос. Разбирают прибор и промывают внутреннюю поверхность верхней камеры растворителем, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Промывную жидкость собирают в мерную колбу. Затем промывают внутреннюю поверхность нижней камеры. Промывную жидкость собирают в другую мерную колбу. Промывают фильтр насоса и его соединение нижней камерой, полученную промывную жидкость объединяют с промывной жидкостью, полученной при мытье нижней камеры. Определяют количественное содержание действующего вещества в каждой из 2 колб аналитическим методом, описанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Результаты выражают для каждой части прибора (верхней и нижней камеры) в процентах по отношению к заявленному содержанию действующего вещества.

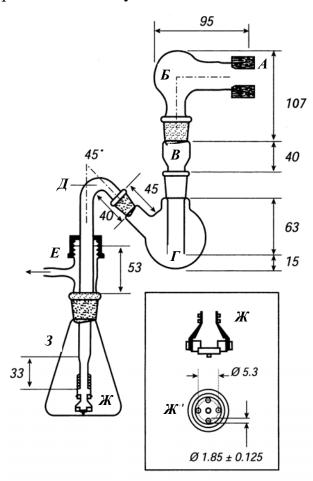


Рис. 1 – Стеклянный импинджер

Размеры даны в мм. Допустимое отклонение ± 1 мм.

Таблица 1 – Спецификация компонентов стеклянного импинджера

Код	Компонент	Описание	Размеры*
A	Адаптер для	Резиновый адаптер для мундштука	
Б	мундштука Горловина	Manyahayanan anayang kayang kayang	50 мл
D	т орловина	Модифицированная круглодонная колба:	29/32
		 входное отверстие шлифованного стекла 	
D	П	 выходное отверстие шлифованного стекла 	24/29
В	Переходник	Модифицированный стеклянный адаптер:	24/20
	из горловины	– входное отверстие шлифованного стекла	24/29
	отверстия в	 выходное отверстие шлифованного стекла 	24/29
	верхнюю	Нижняя секция в виде стеклянной трубки	
	камеру	диаметром	14
		Тонкостенная стеклянная трубка с внешним	
_	~	диаметром	17
Γ	Верхняя	Модифицированная круглодонная колба:	100 мл
	камера	– входное отверстие шлифованного стекла	24/29
		– выходное отверстие шлифованного стекла	24/29
Д	Соединитель-	Стеклянная трубка со стенками средней	
	ная трубка	толщины:	
		– конусообразное отверстие	14/23
		Изогнутая секция и верхняя вертикальная секция	
		с внешним диаметром	13
		Нижняя вертикальная секция с внешним	
		диаметром	8
E	Боковой	Пластиковый наконечник винта	28/13
	резьбовой	Силиконовая прокладка	28/11
	адаптер	Шайба из ПЭТФ	28/11
	(к насосу)	Стеклянная резьба адаптера размером	28
		Выходное отверстие адаптера минимальным	
		диаметром	5
Ж	Патрубок	Модифицированный полипропиленовый	см. рис. 1
		держатель фильтра, соединенный с нижней	
		вертикальной секцией соединительной трубки с	
		помощью соединителя из ПЭТФ	
		Диск с 4 форсунками, расположенными на	10
		окружности диаметром 5,3 мм вокруг	
		центральной форсунки:	
		– диаметр	2
		– выступ	2
3	Нижняя	Коническая колба	250 мл
	камера	– входное отверстие шлифованного стекла	24/29
* Разм	иеры приведены	в миллиметрах, если не обозначено иначе	

Методика для аэрозолей (дозированных ингаляционных лекарственных форм, находящихся под давлением)

Адаптер для мундштука подсоединяют к горловине таким образом, чтобы мундштук, при его подсоединении к адаптеру на глубину около 10 мм, располагался выше горизонтальной оси горловины, а открытый конец мундштука, который соединен с испытуемым ингалятором, располагался выше остальных частей стеклянного импинджера.

В верхнюю и нижнюю камеры помещают соответственно 7 и 30 мл растворителя, указанного в фармакопейной статье или нормативной документации.

Соединяют все части прибора, при этом прибор должен располагаться строго вертикально. Патрубок в нижней камере должен лишь касаться дна нижней камеры. Присоединяют насос, снабженный фильтром (размер пор фильтра указывают в фармакопейной статье или нормативной документации), к боковому адаптеру и пропускают через аппарат воздух. Скорость потока воздуха на входе в горловину устанавливают 60±5 л/мин.

Встряхивают испытуемый ингалятор в течение 5 с и, нажимая на дозирующий клапан, выпускают содержимое в воздух. Процедуру повторяют 3 раза, встряхивая каждый раз перед высвобождением в течение 5 с. Встряхивают в течение 5 с, соединяют мундштук и ингалятор с адаптером и сразу нажимают на дозирующий клапан, высвобождая дозу лекарственного средства. Отсоединяют ингалятор с мундштуком от адаптера, встряхивают в течение 5 с, вновь соединяют мундштук и ингалятор с адаптером и нажимают на дозирующий клапан. Повторяют описанную выше процедуру еще 8 раз. После десятого нажатия ожидают 5 с и отключают насос. Разбирают прибор. Промывают внутреннюю поверхность соединительной трубки растворителем, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Промывную жидкость собирают В нижней Определяют действующего количественное содержание вещества

полученном растворе аналитическим методом, описанным в фармакопейной статье или нормативной документации.

Результаты выражают в процентах по отношению к заявленному содержанию действующего вещества.

Методика для порошков для ингаляций

В верхнюю и нижнюю камеры помещают соответственно 7 и 30 мл растворителя, указанного в фармакопейной статье или нормативной документации.

Соединяют все части прибора, при этом прибор должен располагаться строго вертикально. Патрубок в нижней камере должен лишь касаться дна нижней камеры. Присоединяют насос, снабженный фильтром (размер пор фильтра указывают в фармакопейной статье или нормативной документации), к боковому адаптеру и пропускают через аппарат воздух. Скорость потока воздуха на входе в горловину устанавливают 60±5 л/мин.

Ингалятор готовят к использованию, как указано в инструкции по медицинскому применению, и подсоединяют через адаптер к импинджеру. Включают насос на 5 с. Выключают насос и отсоединяют ингалятор. Повторяют описанную процедуру 9 раз. Разбирают прибор. Промывают внутреннюю поверхность соединительной трубки растворителем, указанным фармакопейной статье или нормативной документации. Промывную жидкость собирают В нижней камере. Определяют количественное содержание действующего вещества в полученном растворе аналитическим описанным фармакопейной статье методом, ИЛИ нормативной документации. Результаты выражают в процентах по отношению к заявленному содержанию действующего вещества.

КАСКАДНЫЙ ИМПАКТОР АНДЕРСЕНА

Каскадный импактор Андерсена состоит из 8 ступеней с отверстиями и улавливающими пластинами и фильтра. Изготовлен из материала, инертного для компонентов лекарственной формы, например: алюминий, нержавеющая сталь, титан. Ступени соединены между собой и герметизированы

уплотнительными кольцами. Размеры и количества отверстий на ступенях приведены в табл. 2. В конфигурации, используемой для анализа аэрозолей (рис. 2), входной конус (1) соединен с прямоугольным входным портом (2). В конфигурации, используемой для анализа порошков для ингаляций, может быть применен пресепаратор (рис. 3), который располагают между верхней ступенью импактора и входным портом для сбора нереспирабельной фракции порошка. Для обеспечения герметичности соединения мундштука ингалятора и входного порта используют специальный резиновый адаптер, который должен соответствовать по форме и размерам мундштуку испытуемого ингалятора.

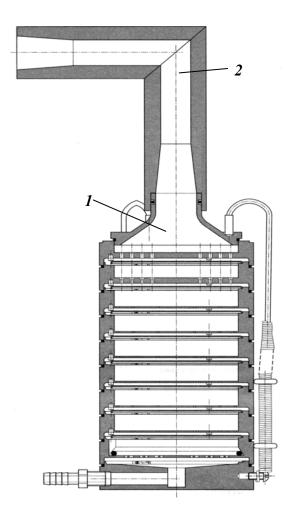


Рис. 2 – Каскадный импактор Андерсена в конфигурации для анализа аэрозолей

Таблица 2 – Размеры и количество отверстий в каскадном импакторе Андерсена

Ступень	Количество отверстий	Диаметр отверстий, мм
0	96	$2,550 \pm 0,025$
1	96	$1,890 \pm 0,025$
2	400	$0,9140 \pm 0,0127$
3	400	$0,7110 \pm 0,0127$
4	400	$0,5330 \pm 0,0127$
5	400	$0,3430 \pm 0,0127$
6	400	$0,2540 \pm 0,0127$
7	201	$0,2540 \pm 0,0127$

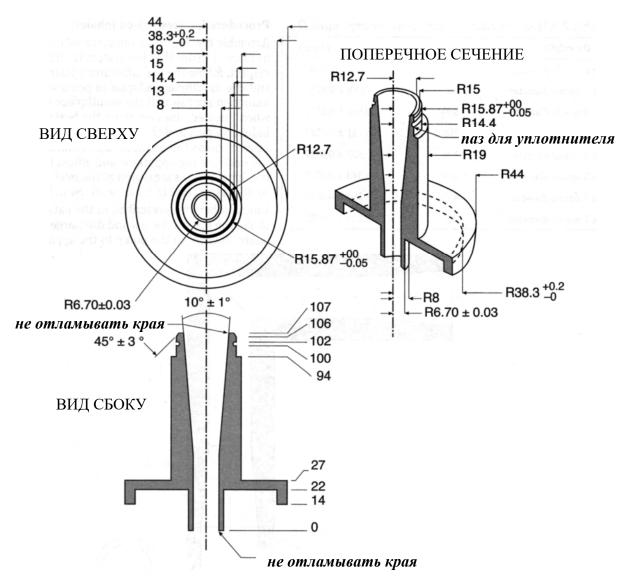


Рис. 3 — Пресепаратор для каскадного импактора Андерсена За исключением обозначенных мест (не отламывать края), все кромки и шероховатости должны быть удалены. Поверхность должна быть гладкой. Внутренний канал должен быть отшлифован до чистоты около 0,4 мкм. Размеры уплотнителя: внутренний диаметр 29 мм, внешний диаметр 32 мм, ширина 1,8 мм. Размеры даны в мм, если не обозначено иначе

Методика для аэрозолей (дозированных ингаляционных лекарственных форм, находящихся под давлением)

Помещают соответствующий фильтр на нижнюю ступень, собирают импактор, проверяют систему на герметичность, следуя инструкциям производителя. Адаптер закрепляют на входном порте таким образом, чтобы конец мундштука испытуемого ингалятора находился на одном уровне с горизонтальной осью входного порта, а сам ингалятор был ориентирован в рабочую позицию согласно инструкции по применению (как правило, вертикально). Насос соединяют с выходным отверстием прибора и устанавливают скорость потока воздуха на входе 28,3±1,5 л/мин. Насос отключают.

Если нет других указаний в инструкции по применению, встряхивают ингалятор в течение 5 с и высвобождают одну дозу в воздух. Включают насос, вставляют мундштук в адаптер и производят выпуск дозы в импактор. Отсоединяют ингалятор от адаптера, встряхивают и вновь производят выпуск дозы в импактор. Повторяют процедуру. Количество высвобождений должно быть минимальным, как правило, не более 10. Через 5 с после последнего высвобождения отключают насос. Разбирают прибор. Отсоединяют входной порт, адаптер и мундштук, промывают их растворителем, указанным в фармакопейной статье нормативной ИЛИ документации. Аккуратно извлекают фильтр и улавливающие пластины, промывают их определенными растворителя, указанными В фармакопейной статье нормативной документации. Используя аналитический метод, указанный в фармакопейной нормативной статье ИЛИ документации, определяют количество действующего вещества в каждом из собранных объемов растворителей. Рассчитывают респирабельную фракцию (процентное отношение содержания действующего вещества, определенного на ступенях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, к действующего заявленному содержанию вещества) ПО методике, приведенной в фармакопейной статье или нормативной документации.

Методика для порошков для ингаляций

Поскольку аэродинамические характеристики отдельных ступеней каскадного импактора Андерсена откалиброваны для использования скорости потока воздуха 28,3 л/мин, а при определении респирабельной фракции в порошках для ингаляций не предполагается обязательного соблюдения указанной скорости потока воздуха, необходимо валидировать и обосновывать использование импактора в условиях, предполагающих установку скорости потока, отличную от 28,3 л/мин.

Помещают соответствующий фильтр на нижнюю ступень, собирают импактор и проверяют систему на герметичность, следуя инструкциям Использование производителя. пресепаратора оговаривается фармакопейной статье ИЛИ нормативной документации. В фармакопейной нормативной документации статье или имеются соответствующие указания, некоторые ступени могут не использоваться. Для обеспечения эффективного поглощения частиц каждую пресепаратор допускается смазывать глицерином аналогичной ИЛИ нелетучей, относительно инертной жидкостью с высокой вязкостью.

Соединяют импактор с системой регулирования потока, как указано на рис. 4 и описано в табл. 3.

Если нет других указаний, пропускают через прибор с подсоединенным ингалятором 4 л воздуха со скоростью потока (Q_{ucx}), использовавшейся при определении однородности дозирования.

Подсоединяют 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 скорости входящего потока рассчитывают скорость исходящего потока (Q_{ucx}) по закону идеального газа:

$$Q_{ucx} = \frac{Q_{ex} \cdot P_0}{P_0 - \Delta P}, (1)$$

где P_0 – атмосферное давление, мм рт.ст.;

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

Устанавливают регулирующий клапан таким образом, чтобы достичь постоянной скорости потока через систему, Q_{ucx} (\pm 5 %). Определяют время, в течение которого 4 л воздуха проходят через ингалятор. При присоединенном ингаляторе измеряют абсолютное давление с обеих сторон регулирующего клапана (точки замера **P2** и **P3**, рис. 4). Соотношение P3/P2 должно составлять ≤ 0.5 , в противном случае, производят увеличение мощности насоса и повторяют измерения.

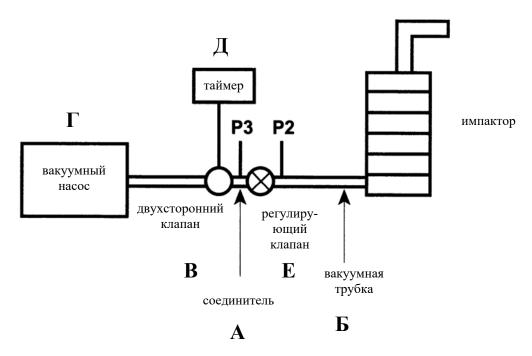


Рис. 4 — Система регулирования воздушного потока

Таблица 3 – Описание системы регулирования воздушного потока

Код	Устройство	Описание		
A	Соединитель	Внутренний диаметр ≥ 8 мм, например, короткая		
		металлическая муфта с отводом к РЗ меньшего диаметра		
Б	Вакуумная трубка	Трубка ≥ 8 ± 0,5 мм (внутренний диаметр), достаточной		
		длины для внутреннего объема 25 ± 5 мл, например,		
		силиконовая		
В	Двухсторонний	Двухсторонний, двухпортовый электромагнитный клапан,		
	клапан	имеющий минимальное сопротивление воздушному потоку, с		
		внутренним диаметром ≥ 8 мм, и временем реакции ≤ 100 мс		
Γ	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)		

Д	Таймер	Таймер, способный регулировать двухсторонний клапан в
		течение необходимого времени
P2	Измерители	Измерители абсолютного давления
P3	давления	
E	Регулирующий	Клапан, регулирующий воздушный поток с максимальным
	клапан	значением Cv ≥ 1

Готовят порошковый ингалятор, как указано в фармакопейной статье нормативной документации или в инструкции по медицинскому применению. При включенном насосе и закрытом двустороннем клапане вставляют мундштук ингалятора в адаптер. Высвобождают порошок в прибор, открыв клапан на необходимое время $T (\pm 5 \%)$. Повторяют процедуру. Количество высвобождений должно быть минимальным, как правило, не более 10. Через 5 с после последнего высвобождения отключают насос. Разбирают прибор. Отсоединяют пресепаратор, адаптер и мундштук, промывают их растворителем, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Аккуратно извлекают фильтр и улавливающие промывают пластины, ИХ порциями растворителя, указанными или фармакопейной статье нормативной документации. Используя аналитический метод, указанный в фармакопейной статье или нормативной документации, определяют количество действующего вещества в каждом из собранных объемов растворителей. Рассчитывают респирабельную фракцию (процентное отношение содержания действующего вещества, определенного в фармакопейной статье или нормативной на ступенях, указанных документации, к заявленному содержанию действующего вещества) по фармакопейной методике, приведенной В статье или нормативной документации.

МНОГОУРОВНЕВЫЙ ЖИДКОСТНОЙ ИМПИНДЖЕР

Многоуровневый жидкостной импинджер состоит из 5 ступеней: 1 (пресепаратор), 2, 3 и 4 (основные ступени) и 5 (ступень фильтра) (см. рис. 5-7, табл. 4, 5). Ступени, на которых производится сбор лекарственного средства, должны поддерживаться во влажном состоянии в отличие от каскадного импактора Андерсена. Ступень 1 состоит из верхней

горизонтальной металлической перегородки (Б), через которую проходит входное отверстие трубки (A) с улавливающей пластиной (Γ); стеклянного цилиндра (Д) с отверстием для отбора проб (\mathbf{E}), образующего вертикальную стенку ступени; нижней горизонтальной металлической перегородки (Ж), через которую трубка (3) соединяется со следующей ступенью. Трубка (X) ступени 4 заканчивается насадкой с набором форсунок. Улавливающая пластинка (Γ) крепится к металлической рамке (K), которая подсоединена двумя проволоками (\mathbf{J}) К втулке (**M**), соединенной с трубкой. Горизонтальная поверхность улавливающей пластинки перпендикулярна оси распылителя и расположена по центру. Верхняя поверхность уплотняющей пластинки немного приподнята над краем металлической рамы. Выемка по периметру горизонтальной стенки предназначена для стеклянного цилиндра. Стеклянные цилиндры напротив горизонтальных стенок закрыты сальником (Н) и скреплены между собой 6 болтами (О). Отверстия для отбора проб закрыты пробками. Дно нижней стенки ступени 4 имеет концентрический выступ с резиновым уплотнительным кольцом (Р), которое обеспечивает герметичное примыкание краев фильтра к держателю фильтра. Держатель фильтра (Т) выполнен в виде резервуара с концентрическим углублением, в котором плотно установлена перфорированная опора для фильтра (У). Держатель фильтра имеет размер, предусматривающий использование фильтров диаметром 76 мм. Конструкция, включающая все ступени, зафиксирована на держателе фильтра двумя зажимами ($oldsymbol{\Phi}$).

Входной порт (рис. 8) под прямым углом соединен с входным отверстием трубки первой ступени импинджера. Резиновое уплотнительное кольцо распылителя обеспечивает герметичность соединения с входным портом. Для обеспечения герметичности соединения мундштука ингалятора и входного порта используют специальный резиновый адаптер, который должен соответствовать по форме и размерам мундштуку испытуемого ингалятора.

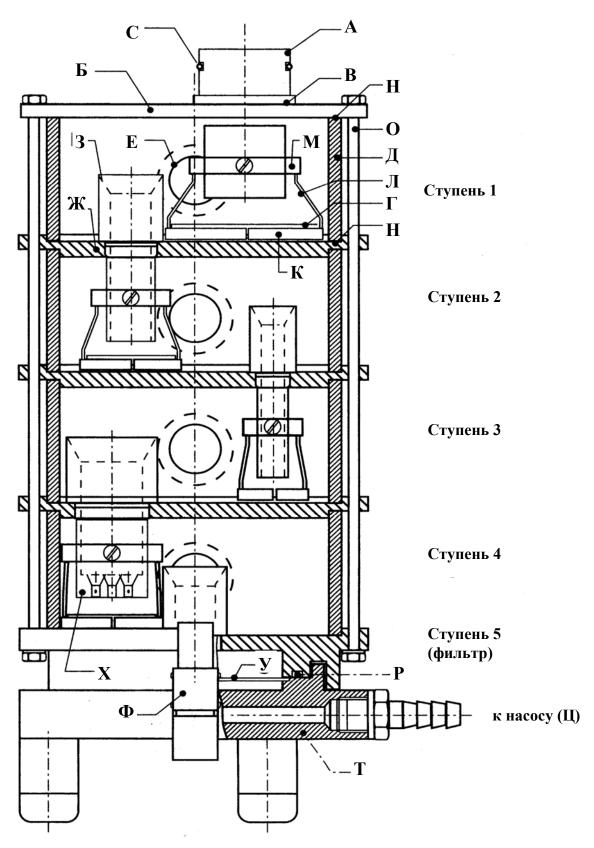


Рис. 5 – Многоуровневый жидкостной импинджер

Таблица 4 — Спецификация компонентов многоуровневого жидкостного импинджера (см. рис. 5)

Код	Компонент	Описание	Размеры*
A, 3	Трубка	Металлическая трубка, проходящая через разделительную перегородку с прокладкой (В), с полированной внутренней поверхностью	см. рис. 6
Б, Ж	Разделительная	Круглая металлическая пластина диаметром	120
	перегородка	— толщина	см. рис. 6
В	Прокладка	Например, из ПЭТФ	должна подходить к трубке
Γ	Улавливающая пластина	Пористый круглый диск из тугоплавкого стекла — диаметр	см. рис. 6
Д	Стеклянный цилиндр	Стеклянная трубка с ровными полированными поверхностями	-
		– высота вместе с прокладками	46
		– внешний диаметр	100
		– толщина стенок	3,5
		– диаметр отверстия для отбора пробы (Е)	18
		– крышка отверстия для отбора пробы	ISO 24/25
К	Металлическая	L-образная круговая рамка с щелью	-
	рамка	– внутренний диаметр	должен подходить к улавливающей пластине
		– высота	4
		– толщина горизонтальной секции	0,5
		— толщина вертикальной секции	2
Л	Проволока	Стальная, соединяющая металлическую рамку и втулку (два для каждой рамки)	-
M	D==	— диаметр	1
M	Втулка	Металлическая втулка, закреплённая на трубке резьбовым соединением	-
		– внутренний диаметр	должен подходить к трубке
		– высота	6
		— толщина	5
Н	Сальник	Прокладка, например, силиконовая	должна подходить к стеклянному цилиндру
0	Болт	Металлический болт с гайкой (6 пар) длиной	205
		– диаметр	4
P	Уплотнительное кольцо	Каучуковое уплотнительное кольцо, диаметр × толщина	66,34 × 2,62

Код	Компонент	Описание	Размеры*			
C	Уплотнительное	Каучуковое уплотнительное кольцо,	29,1 × 1,6			
	кольцо	диаметр × толщина				
T	Держатель	Металлический кожух со штативом и	см. рис. 7			
	фильтра	выходным отверстием				
\mathbf{y}	Опора для	Перфорированная листовая сталь, диаметр	65			
	фильтра	– размер отверстий	3			
		 расстояние между отверстиями (по 4 				
		центру)				
Φ	Зажимы	Замки с пружинным механизмом -				
X	Трубка с набором форсунок	Трубка (3), заканчивающаяся насадкой с см. рис. 6 набором форсунок				
Ц	Выходное	Выходное отверстие с патрубком для	Внутренний			
	отверстие	присоединения к насосу	диаметр ≥ 10			
* Размеры приведены в мм, если не обозначено иначе						

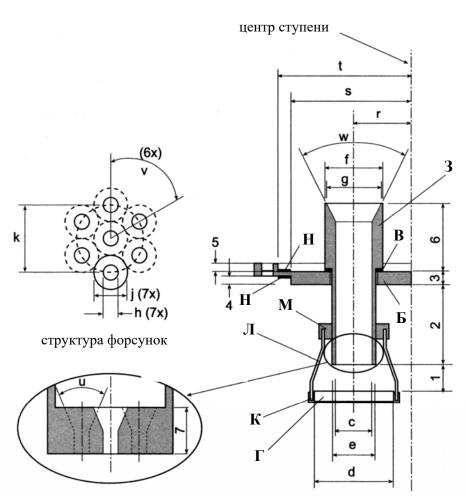


Рис. 6 — Детальная схема трубок и улавливающих пластин На вставках представлена насадка с набором форсунок.

Таблица 5 – Размеры¹ трубок и улавливающих пластин (см. рис. 6)

Тип	Код ²	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Фильтр
						(ступень 5)
Расстояние, мм	1	9,5	5,5	4,0	6,0	-
		(-0,0;+0,5)	(-0,0;+0,5)	(-0,0;+0,5)	(-0,0;+0,5)	
Расстояние, мм	2	26	31	33	30,5	0
Расстояние, мм	3	8	5	5	5	5
Расстояние, мм	4	3	3	3	3	-
Расстояние, мм	5	0	3	3	3	3
Расстояние, мм	6^3	20	25	25	25	25
Расстояние, мм	7	-	-	-	8,5	-
Диаметр, мм	c	25	14	8,0 (±0,1)	21	14
Диаметр, мм	d	50	30	20	30	-
Диаметр, мм	e	27,9	16,5	10,5	23,9	-
Диаметр, мм	f	31,75	22	14	31	22
		(-0,0;+0,5)				
Диаметр, мм	g	25,4	21	13	30	21
Диаметр, мм	h	-	-	-	$2,70 (\pm 0,5)$	-
Диаметр, мм	j	-	-	-	6,3	-
Диаметр, мм	k	-	-	-	12,6	-
Радиус ⁴ , мм	r	16	22	27	28,5	0
Радиус, мм	S	46	46	46	46	-
Радиус, мм	t	-	50	50	50	50
Угол, °	W	10	53	53	53	53
Угол, °	u	-	-	-	45	-
Угол, °	V	-	-	-	60	-

допустимые отклонения, при отсутствии указаний, по ISO 2768-m;

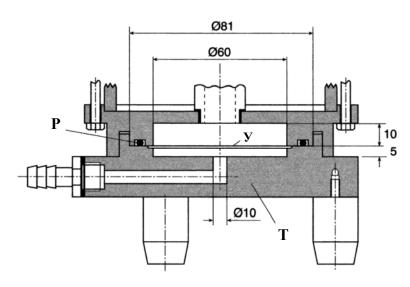
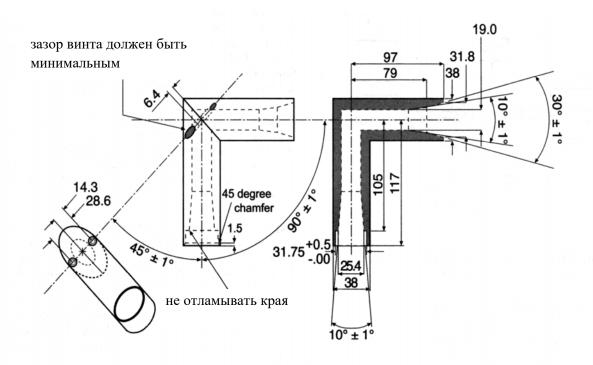
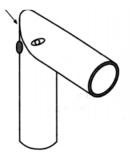


Рис. 7 – Детальное изображение держателя фильтра. Спецификации компонентов приведены в табл. 4. Размеры приведены в мм

² см. рис. 6; ³ включая уплотнительное кольцо; ⁴ относительно центра ступени.



сечение должно быть герметичным



изометрическое изображение

Рис. 8 – Детальное изображение входного порта Размеры приведены в мм, если не обозначено иначе

Методика для аэрозолей (дозированных ингаляционных лекарственных форм, находящихся под давлением)

По 20 мл растворителя, указанного в фармакопейной статье или нормативной документации, помещают в ступени 1 – 4, закрывают пробками. Наклоняют аппарат, чтобы смочить пробки для нейтрализации электростатического заряда. Устанавливают фильтр в держатель на ступени 5, собирают прибор. Адаптер закрепляют на входном порте таким образом, чтобы конец мундштука испытуемого ингалятора находился на

одном уровне с горизонтальной осью входного порта, а сам ингалятор был ориентирован в рабочую позицию согласно инструкции по медицинскому применению (как правило, вертикально). К выходному отверстию присоединяют вакуумный насос и устанавливают скорость потока воздуха через прибор $30 \pm 1,5$ л/мин на входе. Выключают насос.

Если нет других указаний в инструкции по применению, встряхивают ингалятор в течение 5 с и выпускают одну дозу в воздух. Включают насос, вставляют мундштук в адаптер и выпускают одну дозу в импинджер. Отсоединяют ингалятор от адаптера. Повторяют процедуру. Количество выпусков должно быть минимальное, как правило, не более 10. Через 5 с после последнего опорожнения отключают насос. Отсоединяют ступень 5 прибора. Аккуратно извлекают фильтр и промывают растворителем, фармакопейной статье или нормативной документации. Отсоединяют входной порт и адаптер от прибора, также промывают растворителем. При необходимости ополаскивают внутреннюю поверхность трубки ступени 1 растворителем, позволяя растворителю стечь. Омывают внутренние стенки, осторожно поворачивая прибор. Следят, чтобы жидкость не проникала из одной ступени в другую. Используя аналитический метод, указанный в фармакопейной статье или нормативной документации, определяют количество действующего вещества в каждом из собранных Рассчитывают объемов растворителей. респирабельную фракцию (процентное отношение содержания действующего вещества, определенного на ступенях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, к заявленному содержанию действующего вещества) по приведенной В фармакопейной нормативной методике, статье ИЛИ документации.

Методика для порошков для ингаляций

Помещают фильтр на нижнюю ступень, собирают импинджер. Подсоединяют прибор к системе регулирования потока (см. рис. 4 и табл. 3). Если нет других указаний, пропускают через прибор с подсоединенным

ингалятором 4 л воздуха со скоростью потока (Q_{ucx}), использовавшейся при определении однородности дозирования. Проводят калибровку скорости потока воздуха, как описано для каскадного импактора Андерсена.

По 20 мл растворителя, указанного в фармакопейной статье или нормативной документации, помещают в ступени 1 – 4, закрывают пробками. Наклоняют аппарат, чтобы смочить пробки для нейтрализации электростатического заряда. Закрепляют адаптер на входном порте.

Готовят порошковый ингалятор в соответствии с инструкцией по применению. При включенном насосе и закрытом двустороннем клапане вставляют мундштук ингалятора в адаптер. Высвобождают порошок в прибор, открыв клапан на время $T (\pm 5 \%)$, необходимое для пропускания 4 л воздуха при заданной скорости потока. Повторяют процедуру. Количество высвобождений должно быть минимальным, как правило, не более 10. Через 5 с после последнего высвобождения отключают насос.

Отсоединяют ступень 5 прибора. Аккуратно извлекают фильтр и промывают растворителем, указанным в фармакопейной статье нормативной документации. Отсоединяют входной порт и адаптер от прибора, промывают растворителем. При необходимости также ополаскивают внутреннюю поверхность трубки ступени 1 растворителем, позволяя растворителю стечь. Омывают внутренние стенки, осторожно поворачивая прибор. Следят, чтобы жидкость не проникала из одной ступени в другую. Используя аналитический метод, указанный в фармакопейной статье нормативной документации, определяют или количество действующего вещества в каждом из собранных объемов растворителей. респирабельную Рассчитывают фракцию (процентное отношение содержания действующего вещества, определенного на ступенях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, к заявленному содержанию действующего вещества) по методике, приведенной фармакопейной статье или нормативной документации.

КАСКАДНЫЙ ИМПАКТОР НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Устройство каскадного импактора нового поколения показано на рис. 9 – 13. Входной порт, используемый для соединения с ингалятором, показан на рис. 8. Прибор представляет собой семиступенчатый каскадный импактор с терминальным микродиафрагменным сборником (МДС). Прибор предназначен для работы со скоростями потока воздуха от 30 до 100 л/мин. Изготовлен из материала, инертного для компонентов лекарственной формы, например: алюминия, нержавеющей стали, титана.

Импактор имеет съёмные улавливающие чашки, расположенные в одной плоскости, и состоит из 3 основных частей: нижнего корпуса, в котором установлены улавливающие чашки; герметизирующего корпуса, в котором установлены форсунки; крышки с межступенчатыми каналами (рис. 9 – 12). Все ступени, кроме первой, имеют набор форсунок (рис. 12). Поток воздуха через импактор носит пилообразный характер.

Спецификация ступеней представлена в табл. 6.

При выполнении исследований герметизирующий корпус и крышка скреплены друг с другом в один блок. Доступ к улавливающим чашкам возможен только после завершения испытания ингалятора, когда этот блок открыт. Чашки закрепляются в общем поддоне таким образом, чтобы их можно было извлечь из импактора только при поднятии блока.

Таблица 6 – Спецификация ступеней импактора нового поколения

Описание	Размер, мм
Пресепаратор (размер а на рис. 13)	$12,\!80 \pm 0,\!05$
Ступень 1 (рис. 12). Диаметр форсунки	$14,30 \pm 0,05$
Ступень 2 (рис. 12). Диаметр форсунки	$4,88 \pm 0,04$
Ступень 3 (рис. 12). Диаметр форсунки	$2,185 \pm 0,02$
Ступень 4 (рис. 12). Диаметр форсунки	$1,207 \pm 0,01$
Ступень 5 (рис. 12). Диаметр форсунки	$0,608 \pm 0,01$
Ступень 6 (рис. 12). Диаметр форсунки	$0,323 \pm 0,01$
Ступень 7 (рис. 12). Диаметр форсунки	$0,206 \pm 0,01$
Микродиафрагменный сборник (рис. 12)	около 0,070
Глубина чашки (размер δ на рис. 11)	$14,625 \pm 0,10$
Шероховатость поверхности чашек для сбора	0,5-2 мкм
Ступень 1. Расстояние от форсунки до уплотнителя	$0 \pm 1,18$
корпуса (размер в на рис. 11)	

Описание	Размер, мм
Ступень 2. Расстояние от форсунки до уплотнителя	$5,236 \pm 0,736$
корпуса (размер в на рис. 11)	
Ступень 3. Расстояние от форсунки до уплотнителя	$8,445 \pm 0,410$
корпуса (размер в на рис. 11)	
Ступень 4. Расстояние от форсунки до уплотнителя	$11,379 \pm 0,237$
корпуса (размер в на рис. 11)	
Ступень 5. Расстояние от форсунки до уплотнителя	$13,176 \pm 0,341$
корпуса (размер в на рис. 11)	
Ступень 6. Расстояние от форсунки до уплотнителя	$13,999 \pm 0,071$
корпуса (размер в на рис. 11)	
Ступень 7. Расстояние от форсунки до уплотнителя	$14,000 \pm 0,071$
корпуса (размер в на рис. 11)	
Микродиафрагменный сборник. Расстояние от	14,429 - 14,571
форсунки до уплотнителя корпуса (размер e на рис. 11)	

Входной порт с внутренними размерами, указанными на рис. 8, присоединён к входной трубке импактора. При испытании порошков для ингаляций ДЛЯ предотвращения перегрузки ступени 1 может быть использован пресепаратор, который устанавливается между входным портом И импактором. Использование пресепаратора оговаривается фармакопейной статье или нормативной документации. Переходник должен обеспечивать плотное соединение мундштука и открытого конца входного порта.

Терминальный микродиафрагменный сборник (МДС) при испытании многих лекарственных форм позволяет исключить использование конечного фильтра, что должно быть определено при валидации метода, используемого в фармакопейной статье или нормативной документации. МДС состоит из уплотнительной пластины с форсунками и чашки для сбора. В случае испытания лекарственных форм со значительной долей частиц, которую невозможно уловить в МДС, может быть предусмотрено использование дополнительного держателя фильтра конечной очистки (предпочтительно стекловолоконного), который используется либо вместо МДС, либо после МДС.

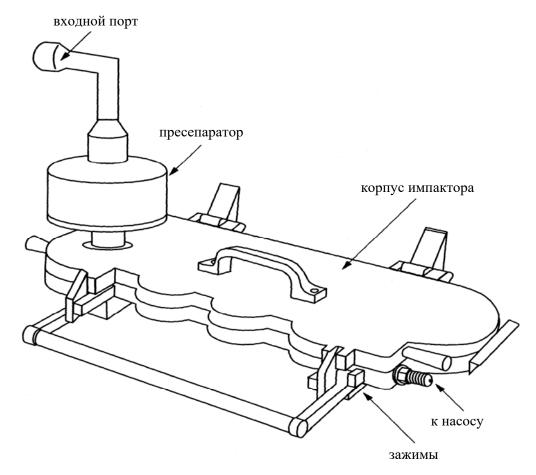


Рис. 9 – Общий вид каскадного импактора нового поколения (с пресепаратором)

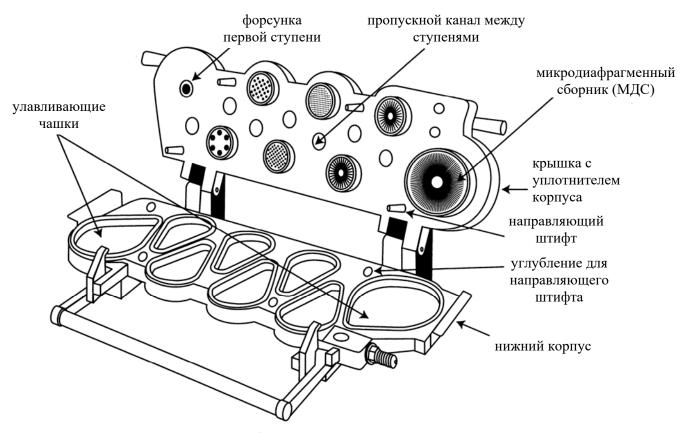


Рис. 10 – Общий вид каскадного импактора нового поколения с компонентами

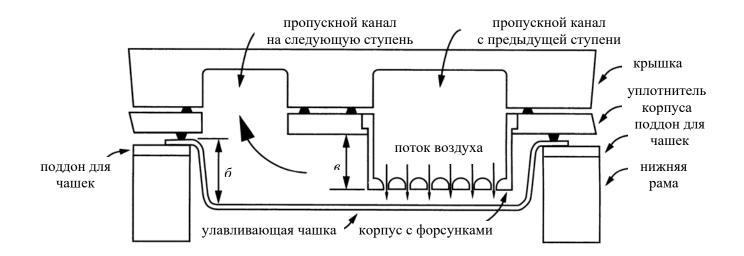


Рис. 11 — Схема межступенчатых каналов каскадного импактора нового поколения

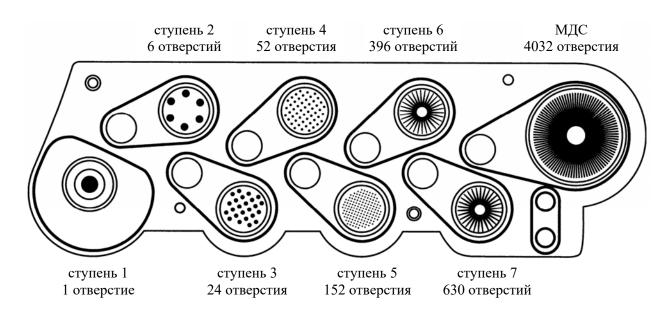


Рис. 12 – Конфигурация форсунок импактора нового поколения

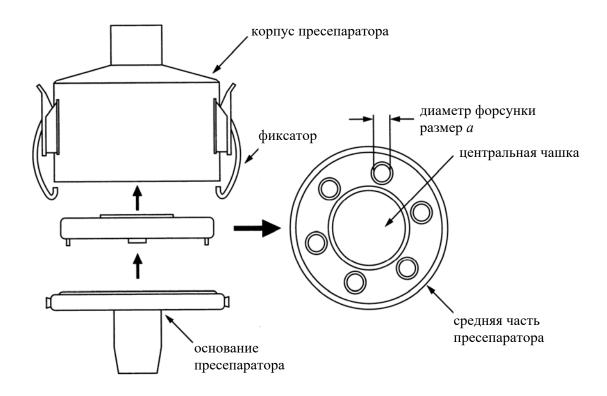


Рис. 13 – Пресепаратор для каскадного импактора нового поколения

Методика для аэрозолей (дозированных ингаляционных лекарственных форм, находящихся под давлением)

Собирают прибор без пресепаратора. Помещают улавливающие чашки в соответствующие гнёзда поддона. Для обеспечения эффективного захвата частиц возможно покрытие поверхности ДЛЯ сбора глицерином, маслом или другой нелетучей, относительно инертной силиконовым жидкостью с высокой вязкостью. Вставляют поддон в нижний корпус. Закрывают крышку импактора с присоединённым к корпусу уплотнением, зажимом обеспечивают герметичность соединения. Присоединяют входной порт к входному отверстию импактора. Переходник должен обеспечивать плотное соединение мундштука и открытого конца входного порта. Соединяют импактор с системой регулирования потока, как указано на рис. 4 и описано в табл. 3. Включают вакуумный насос для прокачивания воздуха через каскадный импактор и устанавливают скорость потока через систему с

измерителя скорости потока воздуха, присоединённого ПОМОЩЬЮ открытому концу входного порта. Если в фармакопейной статье или нормативной документации не указано иначе, то прибор используют при скорости потока воздуха 30 л/мин (± 5 %). Настраивают клапан регулировки скорости потока воздуха для достижения устойчивого потока воздуха через систему с требуемой скоростью с отклонением не более ± 5 %. Если нет других указаний в инструкции по применению, встряхивают ингалятор в течение 5 с и высвобождают одну дозу в воздух. Включают насос, вставляют мундштук в адаптер и производят выпуск дозы в импактор. Отсоединяют ингалятор от адаптера, встряхивают и вновь производят выпуск дозы в импактор. Повторяют процедуру. Количество высвобождений должно быть минимальным, как правило, не более 10. Через 5 с после последнего высвобождения отключают насос. Разбирают прибор. Отсоединяют входной порт, адаптер и мундштук, промывают их растворителем, указанным в фармакопейной статье. Аккуратно извлекают улавливающие промывают их определенными порциями растворителя, указанными в фармакопейной статье нормативной ИЛИ документации. Используя аналитический метод, указанный в фармакопейной статье или нормативной документации, определяют количество действующего вещества в каждом из собранных объемов растворителей. Рассчитывают респирабельную фракцию (процентное отношение содержания действующего вещества, определенного на ступенях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, к заявленному содержанию действующего вещества) по фармакопейной приведенной В статье нормативной методике, или документации.

Методика для порошков для ингаляций

Собирают прибор, помещают улавливающие чашки в соответствующие гнёзда поддона. Для обеспечения эффективного захвата частиц возможно покрытие поверхности для сбора глицерином, силиконовым маслом или другой нелетучей, относительно инертной жидкостью с высокой вязкостью.

Вставляют поддон в нижний корпус. Закрывают крышку импактора с присоединённым герметизирующим корпусом, зажимом обеспечивают герметичность соединения. Пресепаратор (в случае его использования) присоединяют следующим образом: вставляют среднюю часть пресепаратора в основание пресепаратора; полученный блок устанавливают во входное отверстие импактора; помещают 15 мл используемого растворителя в центральную чашку; устанавливают сверху корпус пресепаратора; закрывают два фиксатора.

Присоединяют входной порт к входному отверстию импактора или пресепаратора. Присоединяют соответствующий адаптер для мундштука к входному порту таким образом, чтобы вставленный в него мундштук ингалятора находился на горизонтальной оси входного порта. Передняя поверхность мундштука ингалятора должна плотно и герметично прилегать к передней части входного порта. Ингалятор, присоединённый к переходнику мундштука, должен находиться в том же положении, в котором его предполагается использовать В соответствии c инструкцией ПО медицинскому применению. Соединяют импактор с системой регулирования потока, как указано на рис. 4 и описано в табл. 3.

Если нет других указаний, пропускают через прибор с подсоединенным ингалятором 4 л воздуха со скоростью потока (Q_{ucx}), использовавшейся при определении однородности дозирования.

Подсоединяют 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 скорости входящего потока (Q_{ex}) , рассчитывают скорость исходящего потока (Q_{ucx}) по закону идеального газа:

$$Q_{ucx} = \frac{Q_{ex} \cdot P_0}{P_0 - \Delta P}, (2)$$

где P_0 – атмосферное давление, мм рт.ст;

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

Устанавливают регулирующий клапан таким образом, чтобы достичь постоянной скорости потока через систему, Q_{ucx} (\pm 5 %). Определяют время, в течение которого 4 л воздуха проходят через ингалятор. При присоединенном ингаляторе измеряют абсолютное давление с обеих сторон регулирующего клапана (точки замера **P2** и **P3**, рис. 4). Соотношение P3/P2 должно составлять \leq 0,5, в противном случае, производят увеличение мощности насоса и повторяют измерения.

Готовят порошковый ингалятор, как указано в фармакопейной статье или нормативной документации или в инструкции по медицинскому применению. При включенном насосе и закрытом двустороннем клапане вставляют мундштук ингалятора в адаптер. Высвобождают порошок в прибор, открыв клапан на необходимое время $T (\pm 5 \%)$. Повторяют процедуру. Количество высвобождений должно быть минимальным, как правило, не более 10. Через 5 с после последнего высвобождения отключают насос. Разбирают прибор. Отсоединяют пресепаратор, адаптер и мундштук, промывают их растворителем, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Аккуратно извлекают улавливающие чашки, промывают их порциями растворителя, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации. Используя аналитический метод, указанный в фармакопейной статье или нормативной документации, определяют количество действующего вещества в каждом из собранных объемов растворителей. Рассчитывают респирабельную фракцию (процентное отношение содержания действующего вещества, определенного на ступенях, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации, к действующего заявленному содержанию вещества) методике, приведенной в фармакопейной статье или нормативной документации.