

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:01

PHẦN 1

CÁC TIÊU CHUẨN MỚI

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:01

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:01

PHƯƠNG PHÁP KIỂM NGHIỆM CHUNG

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:01

PHỤ LỤC 11.11 ĐÁNH GIÁ KHÍ ĐỘNG HỌC CÁC TIỂU PHÂN CỦA THUỐC HÍT

Phép thử này dùng để đánh giá đặc tính của các tiểu phân mịn trong đám khí dung do các chế phẩm thuốc hít tạo ra. Đây là các đặc tính quan trọng liên quan đến chất lượng và hiệu suất của chế phẩm.

Sử dụng một trong các thiết bị và quy trình được mô tả dưới đây để đánh giá. Có thể sử dụng thiết bị tương đương hoặc quy trình khác khi có chứng minh là phù hợp.

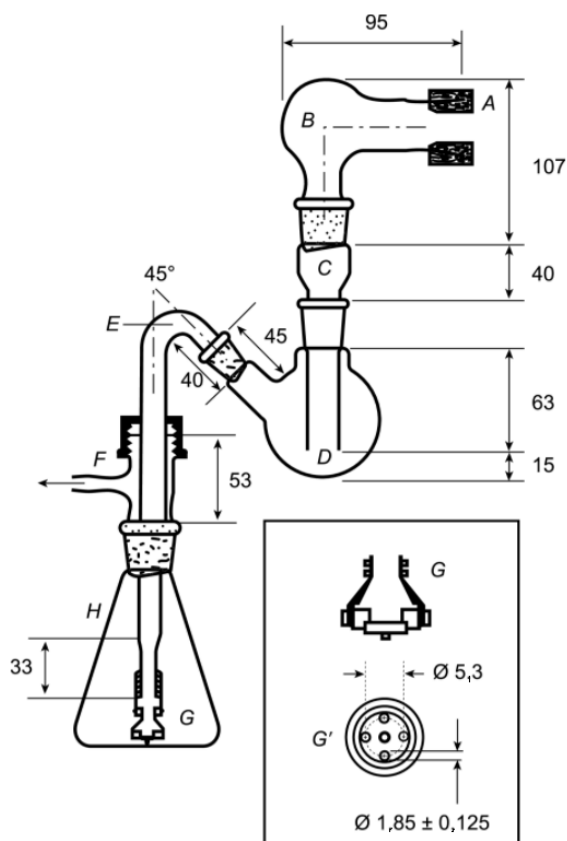
Kiểm tra các thông số của buồng thu đặc biệt là đường kính của các vi lỗ mà quá trình sử dụng có thể bị bào mòn, việc kiểm tra được thực hiện định kỳ cùng với kiểm tra các thông số kích thước trọng yếu khác để đảm bảo buồng thu hoạt động hiệu quả.

Hiện tượng tái phân tán: Khi sử dụng thiết bị D và E cần giảm thiểu hiện tượng các tiểu phân nảy và phân tán lại ở các ngăn dưới, ảnh hưởng đến độ chính xác của kết quả. Để khắc phục hiện tượng này, có thể tráng phủ đĩa thu hoặc cốc thu bằng glycerin, dầu silicon hoặc chất lỏng có độ nhớt cao tương tự, được pha loãng trong dung môi. Thường các chất lỏng này lắng đọng lại trên bề mặt sau khi dung môi pha loãng bay hơi. Việc tráng phủ đĩa thu phải được đánh giá khi thẩm định phương pháp phân tích, có thể bỏ qua nếu có chứng minh phù hợp.

Lượng được chất thu được: Tổng lượng được chất thu được ở tất cả các giai đoạn chia cho số liều đã sử dụng không nhỏ hơn 75 % và không lớn hơn 125 % liều phân phối trung bình được xác định trong phép thử Độ đồng đều liều phân phối. Mặc dù đây không phải là tiêu chí chất lượng của chế phẩm thuốc hít nhưng thỏa mãn điều kiện này giúp khẳng định kết quả thử nghiệm đáng tin cậy.

THIẾT BỊ A – BUỒNG THU THỦY TINH

Thiết bị được mô tả trong Hình 11.11.1 và Bảng 11.11.1



Hình 11.11.1 - Thiết bị A: Buồng thu thủy tinh
(kích thước tính bằng mm với sai số ± 1 mm)

Bảng 11.11.1 - Đặc điểm các bộ phận của thiết bị A trong Hình 11.11.1

Ký hiệu	Bộ phận	Mô tả	Kích thước (mm ngoại trừ có chỉ dẫn khác)
A	Tiếp hợp ống ngậm	Bộ tiếp hợp bằng cao su đúc để gắn với phần ống ngậm của bộ thuốc hít	
B	Họng	Bình cầu đáy tròn cải biến với đầu tiếp hợp bằng thủy tinh mài: - đầu vào nhám mặt trong - đầu ra nhám mặt ngoài	50 ml 29/32 24/29
C	Cổ	Gồm đoạn ống tiếp hợp bằng thủy tinh: - đầu vào nhám mặt trong - đầu ra nhám mặt ngoài Đầu ra dưới có đường kính chính xác: - đường kính lỗ ống thành ống mỏng: - đường kính ngoài	24/29 24/29 14 17
D	Bình thu trên	Bình cầu đáy tròn cải biến với đầu tiếp hợp bằng thủy tinh mài: - đầu vào nhám mặt trong - đầu ra nhám mặt trong	100 ml 24/29 24/29
E	Ống nối	Ống thủy tinh thành dày trung bình: - đầu tiếp hợp nhám mặt ngoài Phần uốn cong và đoạn thẳng phía trên: - đường kính ngoài Đoạn thẳng phía dưới: - đường kính ngoài	14/23 13 8
F	Ren, đầu nối bên	Nắp vận bằng nhựa Vòng cao su silicon Vòng đệm PTFE Ren thủy tinh: - cỡ ren Đầu nối bên với bơm chân không: - đường kính lỗ tối thiểu	28/13 28/11 28/11 28 5
G	Dẫn khí phía dưới	Khung giữ màng lọc bằng polypropylen được cải biến để kết nối với đoạn thẳng phía dưới của bộ phận ống nối bằng ống PTFE Đĩa tròn bằng nhựa acetal với tâm bốn lỗ dẫn khí nằm trên đường tròn đường kính 5,3 mm và có một gai đệm tạo khoảng cách để thoát khí: - đường kính gai - chiều cao gai	xem hình 11.11.1 10 2 2
H	Bình thu dưới	Bình nón Cổ nhám mặt trong	250 ml 24/29

Quy trình tiến hành với thuốc khí dung

Đưa lần lượt 7 ml và 30 ml dung môi thích hợp vào bình thu trên và bình thu dưới.

Nối tất cả các bộ phận với nhau, đảm bảo hệ thống được đặt thẳng đứng, có giá đỡ chắc chắn và gai đệm vừa chạm vào đáy của bình thu dưới. Nối đầu ra của thiết bị với một máy bơm phù hợp có lắp màng lọc (kích thước lỗ lọc phù hợp). Điều chỉnh lưu lượng khí đi qua đầu vào phần họng của buồng thu đạt khoảng (60 ± 5) L/min.

Đưa chế phẩm lỏng dùng để hít vào bình chứa của thiết bị khí dung. Lắp ống ngậm của thiết bị khí dung vào phần tiếp hợp ống ngậm của buồng thu.

Bật máy bơm hút của buồng thu và sau 10 s bật thiết bị khí dung.

Sau 60 s, nếu không có chỉ dẫn khác, tắt thiết bị khí dung, đợi khoảng 5 s rồi tắt máy bơm. Tháo rời buồng thu và rửa bề mặt bên trong của bình thu trên, thu dịch rửa vào một bình định mức. Rửa bề

mặt bên trong của bình thu dưới, thu dịch rửa vào bình định mức thứ hai. Cuối cùng, rửa màng lọc đặt trước máy bơm, các đầu nối gắn với bình thu dưới và thu dịch rửa vào bình định mức thứ hai.

Xác định lượng dược chất thu được trong từng bình định mức. Biểu thị kết quả theo tỷ lệ phần trăm hàm lượng dược chất thu được ở từng phần của thiết bị so với tổng lượng dược chất.

Quy trình tiến hành với thuốc hít có áp suất

Lắp bộ phận tiếp hợp vào đầu họng của buồng thu sao cho đầu ngậm của ống thuốc hít khi gắn vào sâu khoảng 10 mm thì thẳng hàng với trục ngang của phần họng buồng thu. Đầu vào của bộ phận tiếp hợp, nơi gắn ống thuốc hít phải ở vị trí cao nhất hướng lên trên theo phương thẳng đứng giống như phần còn lại của thiết bị.

Đưa lần lượt 7 ml và 30 ml dung môi thích hợp vào bình thu trên và bình thu dưới.

Nối tất cả các bộ phận với nhau, đảm bảo hệ thống được đặt thẳng đứng, có giá đỡ chắc chắn và gai đệm vừa chạm vào đáy của bình thu dưới. Nối đầu ra của thiết bị với một máy bơm hút phù hợp. Điều chỉnh lưu lượng khí đi qua đầu vào phần họng của buồng thu đạt khoảng (60 ± 5) L/min.

Mỗi van xịt định liều bằng cách lắc ống thuốc hít trong 5 s và xịt bỏ một lần; sau ít nhất 5 s, lắc và xịt bỏ tiếp. Lặp lại quy trình trên thêm 3 lần nữa.

Lắc trong khoảng 5 s, bật máy bơm nối với buồng thu và kết nối phần đầu ngậm của ống thuốc hít với phần tiếp hợp của buồng thu, xịt ngay lập tức 1 lần. Tháo ống thuốc hít ra, lắc trong ít nhất 5 s, sau đó lắp lại vào phần tiếp hợp và xịt lại. Lặp lại quy trình trên. Số lần thực hiện nên ở mức tối thiểu và thường không lớn hơn 10 lần. Sau lần cuối cùng, chờ ít nhất 5 s rồi tắt máy bơm. Tháo rời các phần của buồng thu.

Rửa cả bề mặt bên trong và bên ngoài của phần ống nối vào bình thu dưới bằng dung môi thích hợp, thu dung dịch rửa vào bình thu dưới. Xác định hàm lượng dược chất trong dung dịch này. Tính lượng dược chất trung bình thu được sau mỗi lần xịt và biểu thị kết quả dưới dạng phần trăm so với liều ghi trên nhãn.

Quy trình tiến hành với thuốc bột hít

Đưa lần lượt 7 ml và 30 ml dung môi thích hợp vào bình thu trên và bình thu dưới.

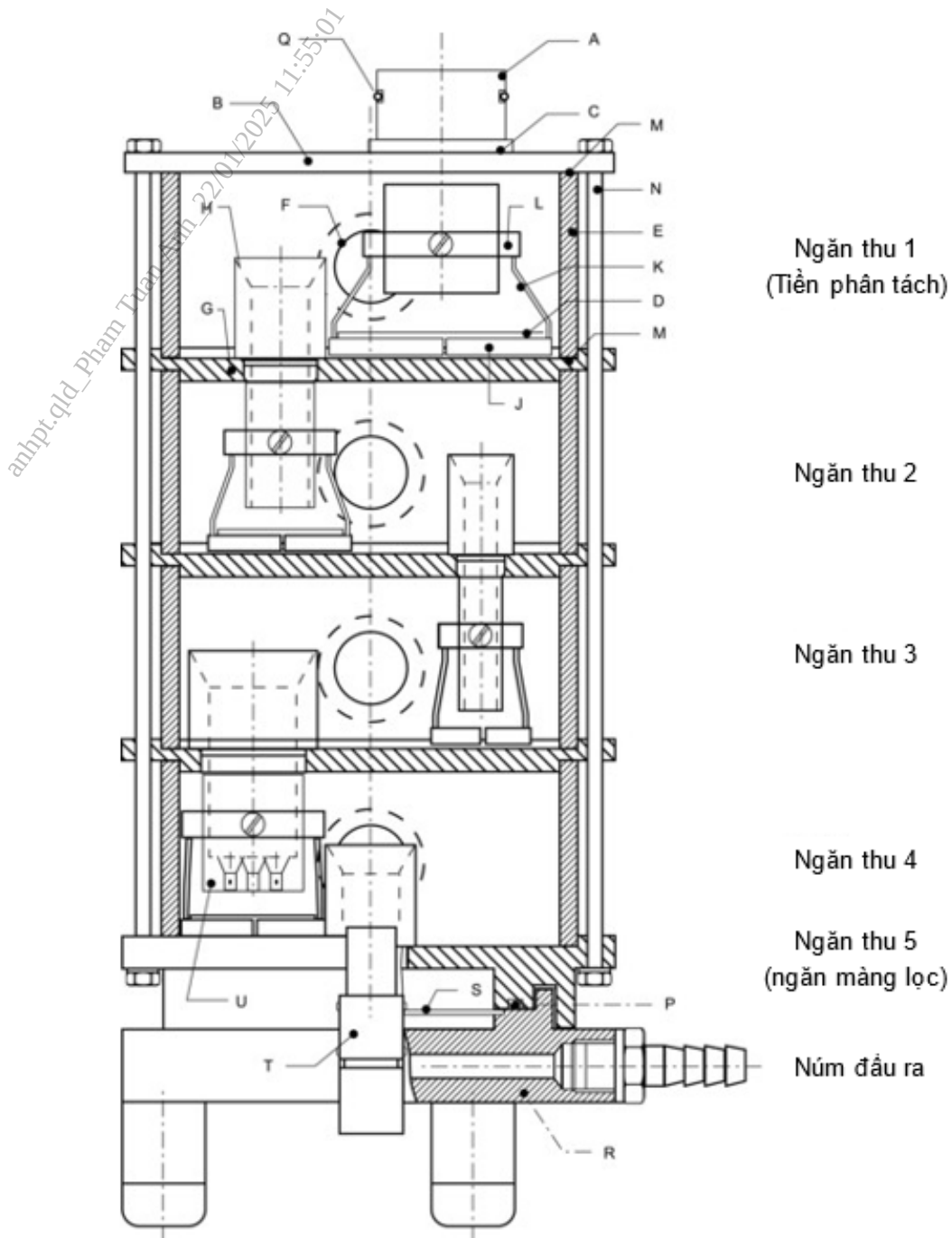
Nối tất cả các bộ phận với nhau, đảm bảo hệ thống được đặt thẳng đứng, có giá đỡ chắc chắn và gai đệm vừa chạm vào đáy của bình thu dưới. Nối đầu ra của thiết bị với một máy bơm hút phù hợp. Điều chỉnh lưu lượng khí đi qua đầu vào phần họng của buồng thu đạt khoảng (60 ± 5) L/min.

Chuẩn bị ống bột hít theo hướng dẫn sử dụng và kết nối phần đầu ngậm của ống hít với buồng thu bằng bộ tiếp hợp phù hợp. Bật máy bơm trong 5 s để mô phỏng việc hít thuốc. Tắt máy bơm và tháo ống bột hít. Lặp lại quy trình hít thuốc mô phỏng trên. Số lần thực hiện nên ở mức tối thiểu và thường không lớn hơn 10 lần. Tháo rời các phần của buồng thu.

Rửa cả bề mặt bên trong và bên ngoài của phần ống nối vào bình thu dưới bằng dung môi thích hợp, thu dung dịch rửa vào bình thu dưới. Xác định hàm lượng dược chất trong dung dịch này. Tính lượng dược chất trung bình thu được cho mỗi lần sử dụng và biểu thị kết quả dưới dạng phần trăm so với liều ghi trên nhãn.

LƯỢNG HẠT MỊN VÀ PHÂN BỐ KÍCH THƯỚC HẠT

THIẾT BỊ C - BUỒNG THU NHIỀU NGĂN CHỨA DUNG MÔI



Hình 11.11.4 - Thiết bị C - Buồng thu nhiều ngăn chứa dung môi

Buồng thu nhiều ngăn chứa dung môi bao gồm: ngăn thu 1 (tiền phân tách), ngăn thu 2, 3, 4 và ngăn tích hợp màng lọc (ngăn 5), xem Hình 11.11.4 đến 11.11.6.

Ngăn thu bao gồm một vách ngăn ngang bằng kim loại phía trên (B), xuyên qua đó là một ống dẫn khí bằng kim loại (A) hướng vào phần nhô lên của đĩa thu (D). Buồng thủy tinh hình trụ (E) và cửa lấy mẫu (F) tạo thành phần tường bao của ngăn thu, kế tiếp bên dưới là một vách ngăn kim loại nằm ngang (G) qua đó lại có một ống dẫn khí (H) nối xuống ngăn tiếp theo.

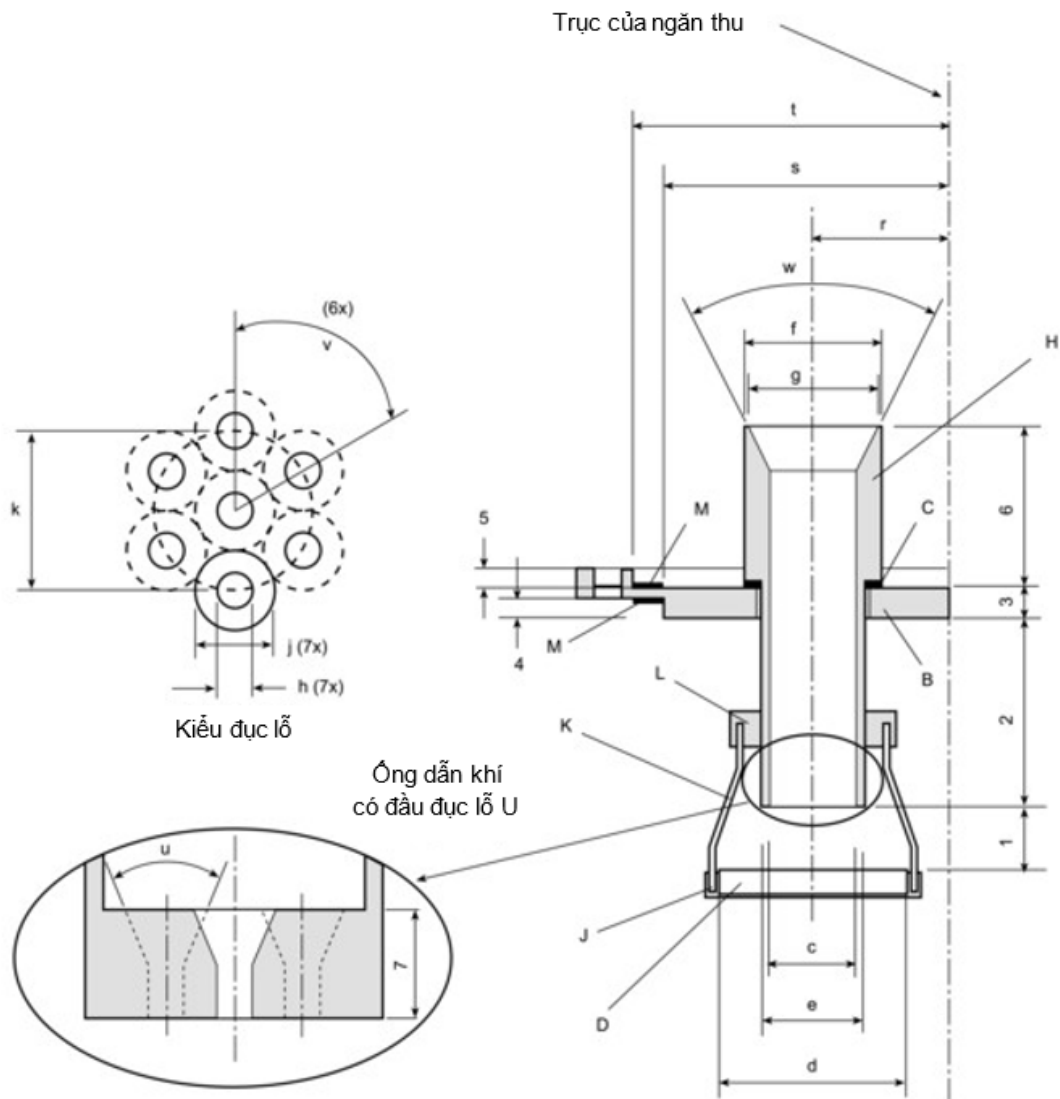
Ống dẫn khí vào ngăn 4 (U) có một đầu được đục thành nhiều lỗ. Đĩa thu (D) được đặt trong khung kim loại (J), khung được cố định bằng 2 dây thép (K) nối với đai bọc ngoài gắn trên ống dẫn khí (L).

Bề mặt của đĩa thu vuông góc với trục của ống dẫn khí và được gióng đồng tâm. Mặt trên của đĩa thu nhô cao hơn một chút so với mép khung kim loại. Rãnh viền quanh chu vi của vách ngăn ngang bên dưới giúp định vị buồng thủy tinh. Các buồng thủy tinh được gắn kín với các vách ngăn bằng vòng đệm (M) và được kẹp chặt với nhau bằng 6 bu lông (N). Các cửa lấy mẫu được bịt kín bằng nút.

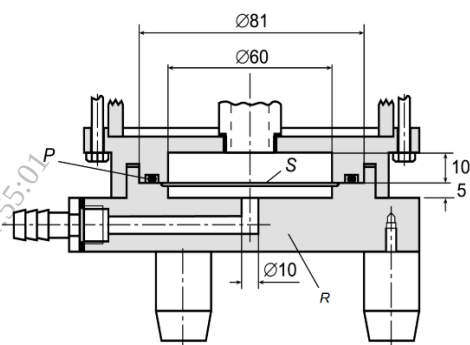
Mặt dưới của vách ngăn phía dưới của ngăn 4 có phần nhô ra đồng tâm được gắn vòng đệm cao su chữ O (P) để bịt kín mép của màng lọc đặt trong khung giữ màng lọc.

Khung giữ màng lọc (R) được cấu tạo như một khay trứng với phần rãnh đồng tâm để lắp phẳng giá đỡ màng lọc có đục lỗ (S). Khung giữ màng lọc có kích thước phù hợp với màng lọc đường kính 76 mm, được kẹp chặt với ngăn thu bằng 2 khóa cài (T).

Ống dẫn vào (xem Hình 11.11.7) được kết nối với ống dẫn khí của ngăn 1. Vòng đệm cao su chữ O trên ống dẫn khí giúp gắn kín với ống dẫn vào. Ống dẫn vào được kết nối kín khí với ống thuốc hít thông qua một bộ tiếp hợp ống ngậm phù hợp. Mặt trước phần ống ngậm của ống hít phải được đặt phẳng khít với mặt trước của ống dẫn vào.



Hình 11.11.5 - Thiết bị C: Chi tiết ống dẫn khí, đĩa thu và phần đầu đục lỗ của ống dẫn khí U vào ngăn 4. (Số và chữ thường tham khảo Bảng 11.11.3; chữ in hoa tham khảo Hình 11.11.4).



Hình 11.11.6 - Thiết bị C: Chi tiết ngăn chứa màng lọc (ngăn 5).

Các con số chỉ kích thước ($\varnothing$ = đường kính). Chữ in hoa tham khảo Bảng 11.11.2.

Kích thước tính bằng milimét

Bảng 11.11.2 - Đặc điểm các bộ phận của thiết bị C trong Hình 11.11.4 đến 11.11.6

Ký hiệu (theo Hình 11.11.4)	Bộ phận	Mô tả	Kích thước (mm)
A, H	Ống dẫn khí	Ống dẫn kim loại được bắt vít vào bộ phận nắp vách ngăn ngang và bịt kín bằng gioăng (C), bề mặt bên trong được đánh bóng	xem Hình 11.11.5
B, G	Vách ngăn ngang	Tấm kim loại tròn - Đường kính - Độ dày	120 xem Hình 11.11.5
C	Vòng đệm	Ví dụ: bằng PTFE	vừa với ống dẫn khí
D	Đĩa thu	Đĩa lọc thủy tinh xốp, lỗ xốp số 0 - Đường kính	xem Hình 11.11.5
E	Buồng thủy tinh hình trụ	Ống thủy tinh được cắt và mài phẳng - Chiều cao bao gồm cả gioăng đệm - Đường kính ngoài - Độ dày thành ống - Đường kính cửa lấy mẫu (F) - Nút bịt cửa lấy mẫu	46 100 3,5 18 ISO 24/25
J	Khung kim loại	Khung tròn có gờ hình chữ L và khe trên gờ - Đường kính trong - Chiều cao - Độ dày của mặt cắt ngang - Độ dày của mặt cắt dọc	vừa với đĩa thu 4 0,5 2
K	Dây nối	Dây thép nối khung kim loại và đai bọc ngoài của ống dẫn khí (2 chiếc cho mỗi khung) - Đường kính	1
L	Đai bọc ngoài của ống dẫn khí	Đai bọc ngoài bằng kim loại gắn với ống dẫn khí bằng vít - Đường kính trong - Chiều cao - Chiều dày của mặt cắt ngang	vừa với ống dẫn khí 6 5
M	Vòng đệm	Ví dụ: bằng silicon	vừa với buồng thủy tinh hình trụ

Ký hiệu (theo Hình 11.11.4)	Bộ phận	Mô tả	Kích thước (mm)
N	Bu lông	Bu lông kim loại và đai ốc (6 cặp) - Chiều dài - Đường kính	205 4
P	Vòng đệm chữ O	Vòng đệm chữ O bằng cao su - Đường kính × Độ dày	66,34 × 2,62
Q	Vòng đệm chữ O	Vòng đệm chữ O bằng cao su - Đường kính × Độ dày	29,1 × 1,6
R	Khung giữ màng lọc	Khung kim loại có chân đế và đường thoát khí	xem Hình 11.11.6
S	Giá đỡ màng lọc	Tấm kim loại đục lỗ - Đường kính - Đường kính lỗ - Khoảng cách giữa các lỗ (tính từ tâm)	65 3 4
T	Khóa cài		
U	Ống dẫn khí có đầu đục lỗ	Ống dẫn khí (H) có một đầu được đục nhiều lỗ	xem Hình 11.11.5

Bảng 11.11.3 - Kích thước⁽¹⁾ ống dẫn khí và đĩa thu của thiết bị C

	Ký hiệu ⁽²⁾	Ngăn 1	Ngăn 2	Ngăn 3	Ngăn 4	Ngăn lọc (ngăn 5)
Khoảng cách	1	9,5 (+0,5)	5,5 (+0,5)	4,0 (+0,5)	6,0 (+0,5)	n.a.
Khoảng cách	2	26	31	33	30,5	0
Khoảng cách	3	8	5	5	5	5
Khoảng cách	4	3	3	3	3	-
Khoảng cách	5	0	3	3	3	3
Khoảng cách	6 ⁽³⁾	20	25	25	25	25
Khoảng cách	7	-	-	-	8,5	-
Đường kính	c	25	14	8,0 (±0,1)	21	14
Đường kính	d	50	30	20	30	-
Đường kính	e	27,9	16,5	10,5	23,9	-
Đường kính	f	31,75 (+0,5)	22	14	31	22
Đường kính	g	25,4	21	13	30	21
Đường kính	h	-	-	-	2,70 (±0,5)	-
Đường kính	j	-	-	-	6,3	-
Đường kính	k	-	-	-	12,6	-
Bán kính ⁽⁴⁾	r	16	22	27	28,5	0
Bán kính	s	46	46	46	46	-
Bán kính	t	-	50	50	50	50
Góc	w	10°	53°	53°	53°	53°
Góc	u	-	-	-	45°	-
Góc	v	-	-	-	60°	-

(1) Đo bằng milimét với dung sai theo ISO 2768-m nếu không có chỉ dẫn khác

(2) Tham khảo Hình 11.11.5

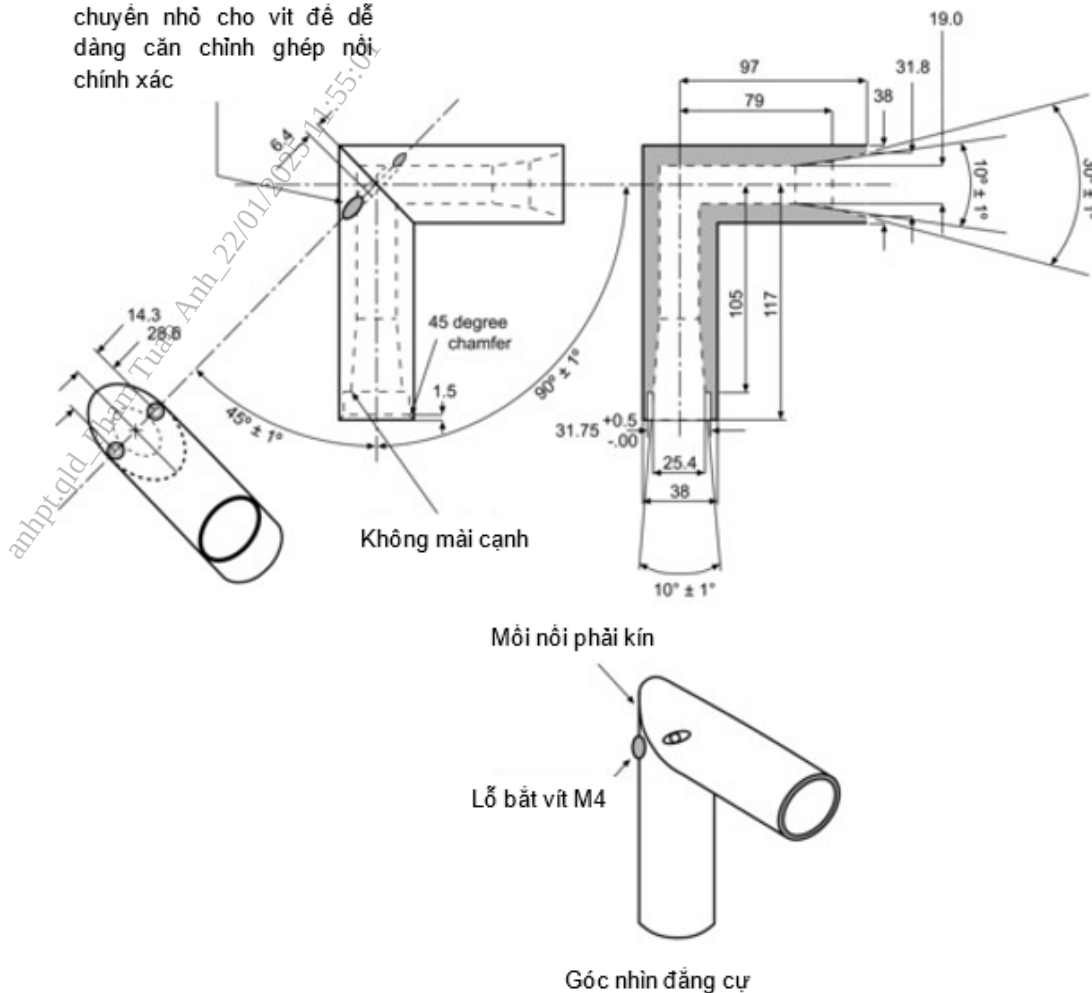
(3) Bao gồm cả Vòng đệm

(4) Khoảng cách tương đối giữa trục của ngăn thu và trục của ống dẫn khí

(-) = Không áp dụng

Khoan lỗ kiểu counter-bore và
taro tạo ren M4

Lưu ý: tạo một khoảng di
chuyển nhỏ cho vít để dễ
dàng căn chỉnh ghép nối
chính xác



Ghi chú:

1. Chất liệu có thể là nhôm, thép không gỉ hoặc vật liệu phù hợp khác.
2. Chế tạo từ 2 thanh phôi kim loại đường kính 38 mm.
3. Khoan lỗ 19 mm xuyên qua mỗi thanh tạo thành ống.
4. Một đầu ống cắt vát 45° như minh họa.
5. Các lỗ khoan và mặt côn bên trong phải nhẵn – độ nhám bề mặt Ra xấp xỉ 0,4 μm .
6. Ghép hai ống theo đường cắt vát sao cho mối nối kín khít.
7. Khoan, taro tạo ren M4 $\times$ 0,7 để bắt vít cố định và căn chỉnh khớp chính xác phần lỗ của hai ống.

Hình 11.11.7 - Ống dẫn vào (kích thước tính bằng milimét)

Quy trình tiến hành với thuốc hít có áp suất

Thêm 20 ml dung môi có khả năng hòa tan được chất vào từng ngăn từ 1 đến 4 và đậy nút lại. Nghiêng buồng thu, làm ướt nút để trung hòa tĩnh điện. Đặt màng lọc thích hợp, có khả năng thu giữ được chất để định lượng vào ngăn 5 và lắp ráp các bộ phận của thiết bị. Đặt bộ tiếp hợp ống ngậm phù hợp ở cuối ống dẫn vào sao cho phần đầu ngậm của ống thuốc hít đồng trục với phần ngang của ống dẫn vào và phần thân ống thuốc hít được đặt theo hướng như khi sử dụng. Nối bơm chân không thích hợp với nút đầu ra của buồng thu và điều chỉnh lưu lượng khí đi qua cửa vào của ống dẫn vào đạt khoảng 30 L/min ($\pm$ 5 %). Tắt máy bơm.

Nếu không có chỉ dẫn khác trong hướng dẫn sử dụng, lắc ống thuốc hít trong 5 s và xịt bỏ 1 liều. Bật máy bơm của buồng thu, gắn phần đầu ngậm của ống thuốc hít vào bộ tiếp hợp và tiến hành xịt, nhấn giữ trong thời gian đủ dài để đảm bảo xịt hết hoàn toàn một liều. Đợi 5 s trước khi tháo ống thuốc hít khỏi bộ tiếp hợp. Lặp lại quy trình trên. Số lần thực hiện nên ở mức tối thiểu và thường không lớn hơn 10 lần. Số lần thực hiện cũng cần phải đủ để đảm bảo xác định đúng và chính xác lượng dược chất ở dạng hạt mịn. Sau lần xịt cuối cùng, đợi 5 s rồi tắt máy bơm.

Tháo ngăn lọc của buồng thu. Cẩn thận tháo màng lọc và chiết dược chất vào một lượng dung môi. Tháo ống dẫn vào và bộ tiếp hợp ống ngậm ra khỏi buồng thu và chiết dược chất vào một lượng dung môi khác. Nếu cần, tráng thêm mặt trong của ống dẫn khí vào của ngăn 1, để dung dịch rửa chảy vào ngăn 1. Chiết dược chất bám trên thành và đĩa thu của mỗi ngăn vào dung dịch của từng ngăn tương ứng bằng cách nghiêng và xoay buồng thu cẩn thận, không để lẫn dung dịch của các ngăn.

Xác định lượng dược chất có trong dung môi tương ứng của từng ngăn bằng phương pháp phân tích thích hợp.

Tính toán lượng dược chất ở dạng hạt mịn (xem phần Tính toán).

Quy trình tiến hành với thuốc bột hít

Sử dụng màng lọc phù hợp, cản khí yếu và có khả năng thu giữ dược chất vào ngăn 5 và lắp đặt buồng thu. Kết nối buồng thu với hệ thống dẫn khí theo hướng dẫn Hình 11.11.8 và Bảng 11.11.4. Nếu không có chỉ dẫn khác, tiến hành thử nghiệm hút 4 L khí từ phần ống ngậm của ống thuốc hít với lưu lượng Q_{out} , như trong phép thử Độ đồng đều liều phân phối.

Kết nối lưu lượng kế với ống dẫn vào. Sử dụng lưu lượng kế được hiệu chuẩn để đo lưu lượng thể tích khí ra hoặc tính lưu lượng thể tích khí ra (Q_{out}) theo định luật khí lý tưởng. Đối với lưu lượng kế được hiệu chuẩn để đo lưu lượng thể tích khí vào (Q_{in}), sử dụng công thức sau:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

Trong đó:

P_0 : Áp suất khí quyển

ΔP : Độ sụt áp trên thiết bị đo

Điều chỉnh van điều tiết lưu lượng để lưu lượng khí qua hệ thống ổn định ở mức độ yêu cầu, Q_{out} ($\pm 5\%$). Tắt máy bơm. Đảm bảo xảy ra dòng tới hạn trong van điều tiết lưu lượng bằng quy trình sau.

Đặt ống hít vào vị trí và lưu lượng khí ở mức yêu cầu, đo áp suất tuyệt đối ở cả hai phía của van điều tiết (điểm đọc áp suất P2 và P3 trong Hình 11.11.8). Tỷ lệ P3/P2 nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 cho biết đã có dòng tới hạn. Dùng máy bơm mạnh hơn và đánh giá lại nếu không đạt dòng tới hạn.

Thêm 20 ml dung môi có khả năng hòa tan dược chất vào từng ngăn từ 1 đến 4 và đập nút lại. Nghiêng buồng thu, làm ướt nút để trung hòa tĩnh điện. Đặt bộ tiếp hợp ống ngậm phù hợp ở cuối ống dẫn vào.

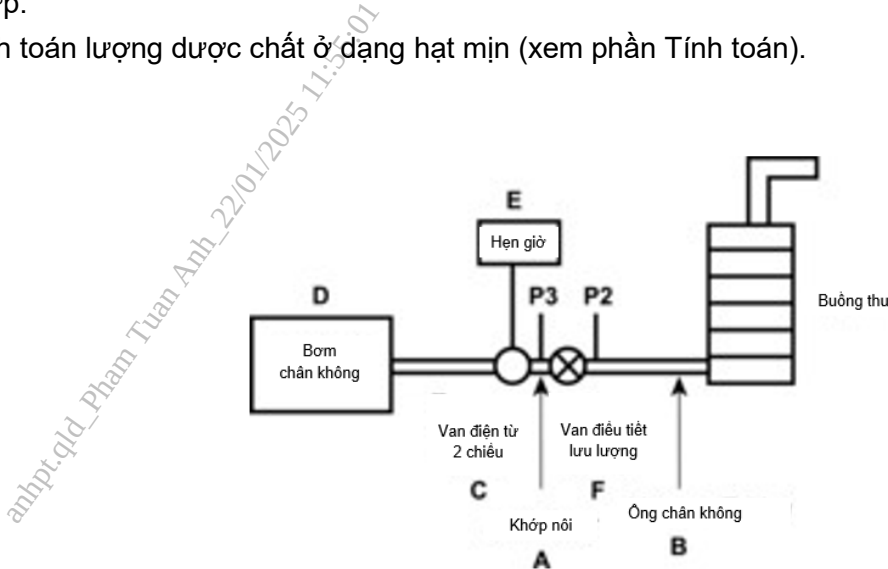
Chuẩn bị ống bột hít theo hướng dẫn sử dụng dành cho bệnh nhân. Khi máy bơm đang chạy và van điện từ 2 chiều đang đóng, lắp phần đầu ngậm của ống bột hít vào tiếp hợp ống ngậm. Xịt thuốc vào buồng thu bằng cách mở van trong thời gian yêu cầu, T ($\pm 5\%$). Lặp lại quy trình trên. Số lần thực hiện nên ở mức tối thiểu và thường không lớn hơn 10 lần. Số lần thực hiện cũng cần phải đủ để đảm bảo xác định đúng và chính xác lượng hạt mịn.

Tháo ngăn lọc của buồng thu. Cẩn thận tháo màng lọc và chiết dược chất vào một lượng dung môi xác định. Tháo ống dẫn vào và bộ tiếp hợp ống ngậm ra khỏi buồng thu và chiết dược chất vào một lượng dung môi khác. Nếu cần, tráng thêm mặt trong của ống dẫn khí vào của ngăn 1, để dung dịch rửa chảy vào ngăn 1. Chiết riêng biệt dược chất bám trên thành và đĩa thu của mỗi ngăn vào dung dịch của từng

ngăn tương ứng bằng cách nghiêng và xoay buồng thu cẩn thận, không để lẫn dung dịch của các ngăn.

Xác định lượng dược chất có trong dung môi tương ứng của từng ngăn bằng phương pháp phân tích thích hợp.

Tính toán lượng dược chất ở dạng hạt mịn (xem phần Tính toán).



Hình 11.11.8 - Bố trí thử nghiệm với thuốc bột hít

Bảng 11.11.4 - Đặc điểm các bộ phận trong Hình 11.11.8

Ký hiệu	Bộ phận	Mô tả
A	Khớp nối	Đường kính trong ≥ 8 mm, ví dụ: khớp nối kim loại ngắn, có nhánh đường kính nhỏ để gắn bộ phận P3
B	Ống chân không	Một đoạn ống thích hợp có đường kính trong ≥ 8 mm và thể tích bên trong 25 ± 5 ml
C	Van điện từ 2 chiều	Van điện từ 2 chiều, 2 cổng, cản khí tối thiểu, có đường kính trong ≥ 8 mm và thời gian mở ≤ 100 ms. (ví dụ: loại 256-A08, Bürkert GmbH, D-74653 Ingelfingen hoặc tương đương)
D	Bơm chân không	Máy bơm phải có khả năng tạo ra lưu lượng khí cần thiết qua buồng thu sau khi gắn ống bột hít với tiếp hợp ống ngậm (ví dụ: loại bơm mã hiệu 1023, 1423 hoặc 2565, Gast Manufacturing Inc., Benton Harbor, MI 49022 hoặc tương đương). Kết nối máy bơm với van điện từ 2 chiều bằng ống chân không ngắn và/hoặc rộng (đường kính trong ≥ 10 mm) để giảm yêu cầu công suất máy bơm.
E	Bộ hẹn giờ	Bộ hẹn giờ có khả năng điều khiển van điện từ 2 chiều trong khoảng thời gian cần thiết (ví dụ: loại G814, RS Components International, Corby, NN17 9RS, UK hoặc tương đương).
P2 P3	Áp kế	Đo dòng ở trạng thái ổn định bằng cảm biến áp suất.
F	Van điều tiết lưu lượng	Van điều tiết có C_v tối đa ≥ 1 , (ví dụ: loại 8FV12LNSS, Parker Hannifin plc., Barnstaple, EX31 1NP, UK hoặc tương đương).

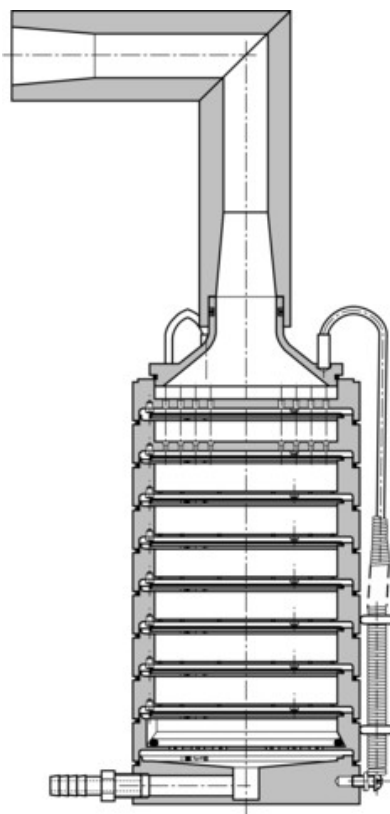
THIẾT BỊ D - BUỒNG THU NHIỀU NGĂN KIỂU ANDERSEN

Buồng thu nhiều ngăn kiểu Andersen 1 ACFM cho các tiểu phân không phải vi sinh vật bao gồm 8 ngăn cùng với màng lọc ở ngăn cuối. Vật liệu làm buồng thu có thể là nhôm, thép không gỉ hoặc vật liệu phù hợp khác. Các ngăn được kẹp chặt với nhau và bịt kín bằng vòng đệm chữ O. Các thông số kích thước trọng yếu của thiết bị D được nêu trong Bảng 11.11.5.

Trong quá trình sử dụng, các lỗ dẫn khí có thể bị tắc nghẽn và mài mòn do vậy cần chứng minh được rằng các lỗ dẫn khí có dung sai kích thước phù hợp trong khi thử nghiệm.

Khi sử dụng với ống thuốc hít có áp suất (Hình 11.11.9), cửa vào hình nón của buồng thu được nối với ống dẫn vào (Hình 11.11.7). Sử dụng bộ tiếp hợp ống ngậm phù hợp để gắn kín ống thuốc hít với ống dẫn vào. Mặt trước phần ống ngậm của ống hít phải được đặt phẳng khít với mặt trước của ống dẫn vào.

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:01

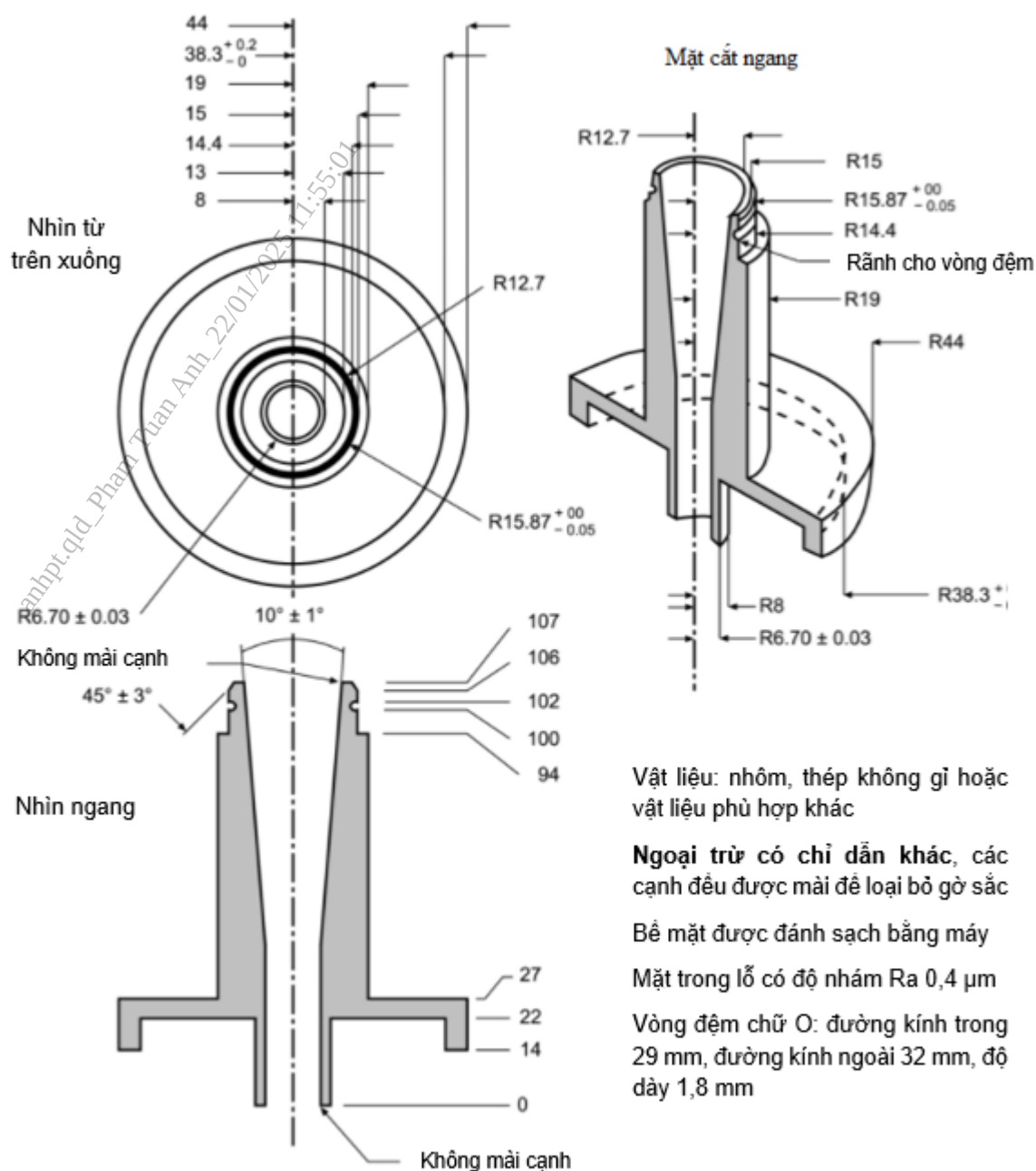


Hình 11.11.9 - Thiết bị D: Buồng thu nhiều ngăn kiểu Andersen dùng cho thuốc hít có áp suất

Khi sử dụng với ống bột hít, một ngăn tiền phân tách được đặt lên trên ngăn trên cùng để thu phần bột không có khả năng được hít vào. Ngăn tiền phân tách được kết nối với ống dẫn vào như Hình 11.11.10. Để chịu được lưu lượng khí lớn đi qua buồng thu, núm đầu ra nối buồng thu với bơm chân không cần có đường kính trong tối thiểu 8 mm.

Bảng 11.11.5 - Các thông số kích thước trọng yếu của các lỗ khí của thiết bị D

Ký hiệu ngăn thu	Số lỗ khí	Đường kính lỗ khí (mm)
0	96	$2,55 \pm 0,025$
1	96	$1,89 \pm 0,025$
2	400	$0,914 \pm 0,0127$
3	400	$0,711 \pm 0,0127$
4	400	$0,533 \pm 0,0127$
5	400	$0,343 \pm 0,0127$
6	400	$0,254 \pm 0,0127$
7	201	$0,254 \pm 0,0127$



Hình 11.11.10 - Nắp kết nối ống dẫn vào với ngăn tiền phân tách của buồng thu nhiều ngăn kiểu Andersen (kích thước tính bằng milimét)

Quy trình tiến hành với thuốc hít có áp suất

Lắp buồng thu Andersen với màng lọc phù hợp. Tuân thủ hướng dẫn của nhà sản xuất để đảm bảo hệ thống kín khí. Đặt bộ tiếp hợp ống ngậm phù hợp ở cuối ống dẫn vào sao cho phần đầu ngậm của ống thuốc hít đồng trục với phần ngang của ống dẫn vào và phần thân ống hít được đặt theo hướng như khi sử dụng

Nối bơm chân không thích hợp với đầu ra của buồng thu và điều chỉnh lưu lượng khí đi qua cửa vào của ống dẫn vào khoảng 28,3 L/min ($\pm 5\%$). Tắt máy bơm.

Nếu không có chỉ dẫn khác trong hướng dẫn sử dụng, lắc bộ hít trong 5 s và xịt bỏ 1 lần. Bật máy bơm của buồng thu, gắn phần đầu ngậm của ống thuốc hít vào bộ tiếp hợp và tiến hành xịt, nhấn giữ trong thời gian đủ dài để đảm bảo xịt hết hoàn toàn một liều. Đợi 5 s trước khi tháo ống thuốc hít khỏi bộ tiếp

hợp. Lặp lại quy trình trên. Số lần thực hiện nên ở mức tối thiểu và thường không lớn hơn 10 lần. Số lần thực hiện cũng cần phải đủ để đảm bảo xác định đúng và chính xác lượng dược chất ở dạng hạt mịn. Sau lần xịt cuối cùng, đợi 5 s rồi tắt máy bơm.

Tháo buồng thu. Cẩn thận tháo màng lọc và chiết dược chất vào một lượng dung môi xác định. Tháo ống dẫn vào và bộ tiếp hợp ống ngậm ra khỏi buồng thu và chiết dược chất vào một lượng dung môi khác. Chiết riêng biệt dược chất ở thành trong và đĩa thu của mỗi ngăn vào từng lượng dung môi phù hợp.

Xác định lượng dược chất có trong từng lượng dung môi tương ứng bằng phương pháp phân tích thích hợp.

Tính toán lượng dược chất ở dạng hạt mịn (xem phần Tính toán).

Quy trình tiến hành với thuốc bột hít

Đường kính khí động học tới hạn trong từng ngăn của buồng thu Andersen hiện chỉ mới được thiết lập cho lưu lượng khí 28,3 L/min. Khi sử dụng mức lưu lượng khác 28,3 L/min phải chứng minh sự phù hợp và thẩm định phương pháp theo điều kiện đã chọn.

Lắp buồng thu Andersen với ngăn tiền phân tách và màng lọc thích hợp đảm bảo hệ thống kín khí. Tùy thuộc vào đặc tính của sản phẩm, có thể không sử dụng ngăn tiền phân tách nếu có chứng minh phù hợp. Ngăn 6 và ngăn 7 cũng có thể loại bỏ trong trường hợp lưu lượng khí cao, nếu có chứng minh phù hợp. Ngăn tiền phân tách có thể được tráng phủ tương tự như các đĩa thu hoặc có thể chứa 10 ml dung môi thích hợp. Kết nối buồng thu với hệ thống tạo dòng khí như mô tả trong Hình 11.11.8 và Bảng 11.11.4.

Nếu không có chỉ dẫn khác, tiến hành thử nghiệm hút 4 L khí từ phần ống ngậm của ống bột hít với lưu lượng Q_{out} , như trong phép thử Độ đồng đều liều phân phối.

Kết nối lưu lượng kế với ống dẫn vào. Sử dụng lưu lượng kế được hiệu chuẩn để đo lưu lượng thể tích khí ra hoặc tính lưu lượng thể tích khí ra (Q_{out}) theo định luật khí lý tưởng. Đối với lưu lượng kế được hiệu chuẩn để đo lưu lượng thể tích khí vào (Q_{in}), sử dụng công thức sau:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

Trong đó:

P_0 : Áp suất khí quyển,

ΔP : Độ sụt áp trên thiết bị đo.

Điều chỉnh van điều tiết lưu lượng để lưu lượng khí qua hệ thống ổn định ở mức độ yêu cầu, Q_{out} ($\pm 5\%$). Đảm bảo đạt được dòng tới hạn trong van điều tiết lưu lượng theo quy trình áp dụng cho thiết bị C. Tắt máy bơm.

Chuẩn bị ống bột hít theo như hướng dẫn sử dụng. Khi máy bơm đang chạy và van điện từ 2 chiều đang đóng, lắp phần đầu ngậm của ống bột hít vào tiếp hợp ống ngậm. Xịt thuốc vào buồng thu bằng cách mở van trong thời gian yêu cầu, T ($\pm 5\%$). Lặp lại quy trình trên. Số lần thực hiện nên ở mức tối thiểu và thường không lớn hơn 10 lần. Số lần thực hiện cũng cần phải đủ để đảm bảo xác định đúng và chính xác lượng dược chất ở dạng hạt mịn.

Tháo buồng thu. Cẩn thận tháo màng lọc và chiết dược chất vào một lượng dung môi. Tháo ngăn tiền phân tách, ống dẫn vào và bộ tiếp hợp ống ngậm ra khỏi buồng thu và chiết dược chất vào một lượng dung môi khác. Chiết riêng biệt dược chất ở thành trong và đĩa thu của mỗi ngăn vào từng lượng dung môi phù hợp.

Xác định lượng dược chất có trong từng lượng dung môi tương ứng bằng phương pháp phân tích thích hợp.

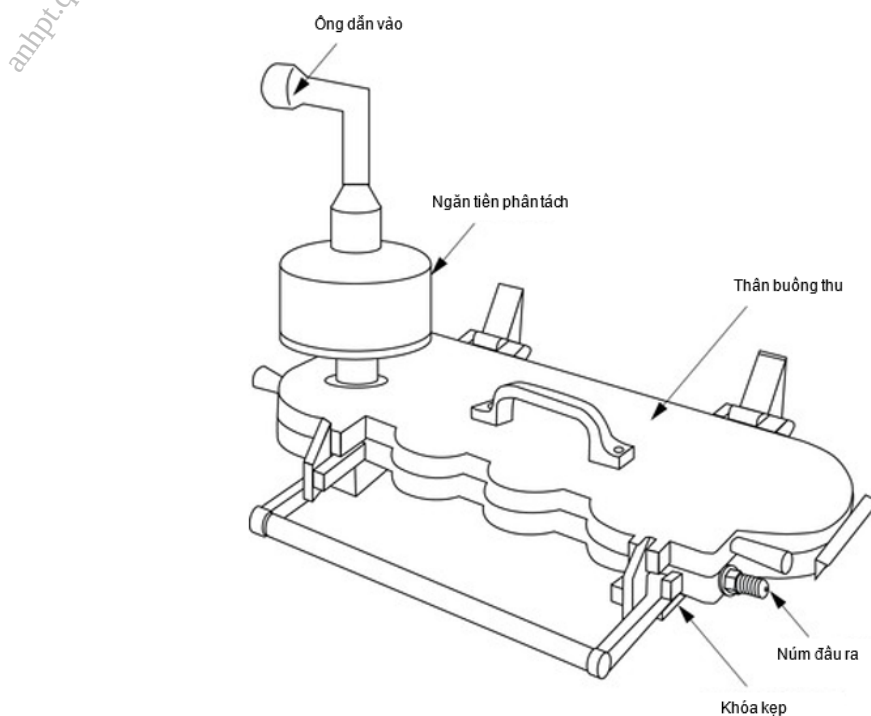
Tính toán lượng được chất ở dạng hạt mịn (xem phần Tính toán).

THIẾT BỊ E

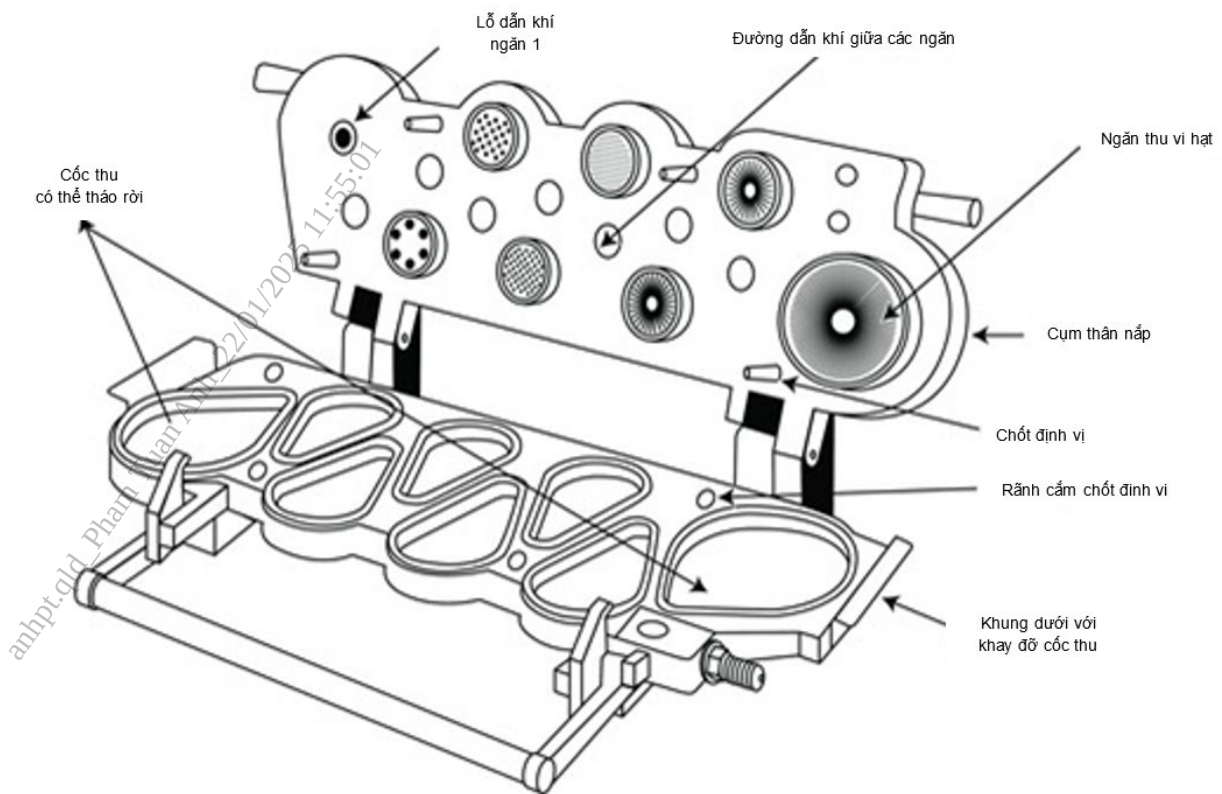
Thiết bị E là buồng thu với 7 ngăn và một ngăn thu vi lỗ (MOC). Trong khoảng lưu lượng từ 30 L/min đến 100 L/min, đường kính tới hạn tương ứng với hiệu suất thu giữ 50 % lượng hạt (giá trị D_{50}) nằm trong khoảng từ 0,24 μm đến 11,7 μm , cách đều nhau trên thang logarit. Trong khoảng lưu lượng này, luôn có ít nhất 5 ngăn có giá trị D_{50} trong khoảng từ 0,5 μm đến 6,5 μm . Đường cong hiệu suất thu gom của từng ngăn đều nhọn và giảm thiểu sự chồng chéo giữa các ngăn.

Vật liệu chế tạo thiết bị có thể là nhôm, thép không gỉ hoặc vật liệu phù hợp khác.

Buồng thu được thiết kế với các cốc thu có thể tháo rời, các cốc thu được đặt trên cùng một mặt phẳng (Hình 11.11.11/14). Buồng thu gồm 3 phần chính: khung dưới giữ các cốc thu, thân gắn các cụm lỗ dẫn khí vào từng ngăn và nắp có đường dẫn khí giữa các ngăn (Hình 11.11.11/12). Mỗi ngăn đều có nhiều nhiều lỗ dẫn khí ngoại trừ ngăn đầu tiên (Hình 11.11.13). Dòng khí đi qua buồng thu đi theo hình răng cưa. Các thông số kích thước trọng yếu được trình bày trong Bảng 11.11.6.



Hình 11.11.11 - Thiết bị E (với ngăn tiền phân tách)



Hình 11.11.12 - Các bộ phận của Thiết bị E

Bảng 11.11.6 - Các thông số kích thước trọng yếu của thiết bị E

Mô tả	Đường kính lỗ dẫn khí (mm)	Khoảng cách từ miệng lỗ dẫn khí đến phần thân (mm) **
Ngăn tiền phân tách (kích thước a - xem Hình 11.11.15)	$12,8 \pm 0,05$	-
Ngăn 1*	$14,3 \pm 0,05$	$0 \pm 1,18$
Ngăn 2*	$4,88 \pm 0,04$	$5,236 \pm 0,736$
Ngăn 3*	$2,185 \pm 0,02$	$8,445 \pm 0,410$
Ngăn 4*	$1,207 \pm 0,01$	$11,379 \pm 0,237$
Ngăn 5*	$0,608 \pm 0,01$	$13,176 \pm 0,341$
Ngăn 6*	$0,323 \pm 0,01$	$13,999 \pm 0,071$
Ngăn 7*	$0,206 \pm 0,01$	$14,000 \pm 0,071$
MOC*	Khoảng 0,070	14,429 đến 14,571
Độ sâu cốc thu (kích thước b - xem Hình 11.11.14)	$14,625 \pm 0,10$	-
Độ nhám bề mặt cốc thu (Ra)	0,5 - 2 μ m	-

* Xem Hình 11.11.13

** Xem Hình 11.11.14

Thông thường, trong quá trình sử dụng, thân và nắp được gắn với nhau thành một cụm duy nhất. Sau khi kết thúc thử nghiệm, mở cụm này ra sẽ thấy các cốc thu. Các cốc thu được đặt trong một khay đỡ để có thể nhấc tất cả ra đồng thời.

Ống dẫn vào có kích thước như mô tả trong Hình 11.11.7, kết nối với cửa vào của buồng thu. Ngăn tiền phân tách đặt giữa ống dẫn vào và buồng thu có thể được lắp thêm vào khi cần, thường dùng khi thử nghiệm với thuốc bột hít. Bộ tiếp hợp ống ngậm phù hợp được dùng để gắn kín ống thuốc hít và ống dẫn vào.

Qua thẩm định cho thấy, đối với hầu hết chế phẩm, thiết bị E với ngăn thu vi lỗ (MOC) sẽ không cần sử dụng màng lọc cuối. MOC là một cụm dẫn khí có 4032 lỗ, mỗi lỗ có đường kính khoảng 70 μm . Phần lớn các hạt không bị giữ lại ở ngăn 7 của buồng thu sẽ bị giữ lại trên bề mặt cốc thu bên dưới MOC. Khi sử dụng buồng thu với lưu lượng khí 60 L/min, MOC có khả năng thu giữ 80 % các tiểu phân có kích thước 0,14 μm . Đối với các chế phẩm có tỉ lệ đáng kể các tiểu phân không bị MOC thu giữ, có thể lắp khung giữ màng lọc thay MOC hoặc đặt khung giữ màng lọc sau MOC (màng lọc sợi thủy tinh là phù hợp).

Quy trình tiến hành với thuốc hít có áp suất

Đặt cốc thu vào khay đỡ. Lắp khay đỡ chứa cốc thu vào khung dưới. Đóng cụm thân nắp vào khung dưới và khóa kín.

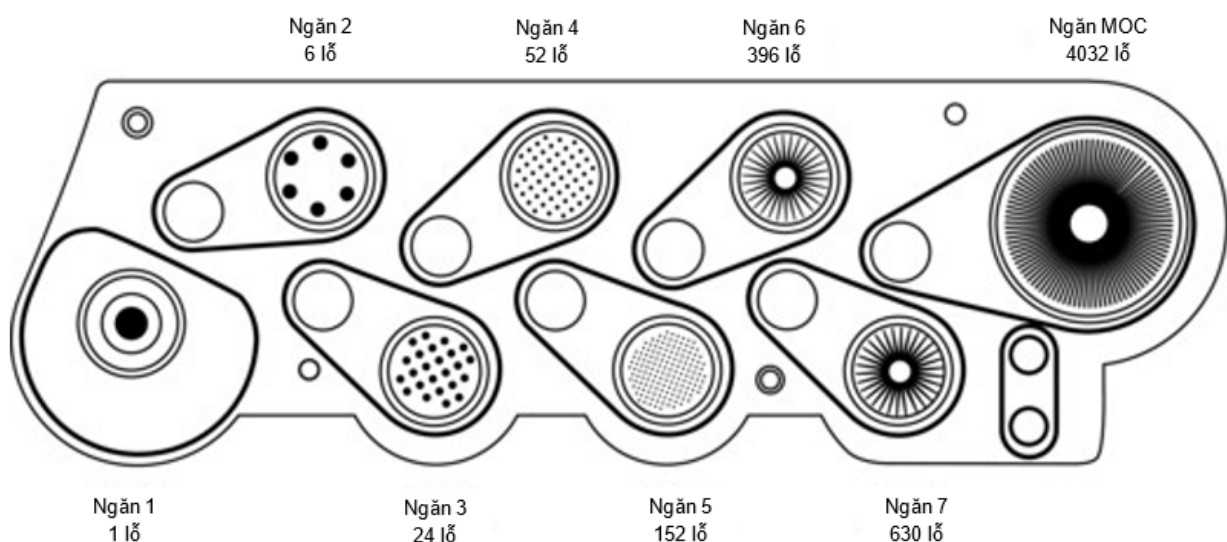
Nối ống dẫn vào như mô tả trong Hình 11.11.7 với cửa vào của buồng thu. Đặt bộ tiếp hợp ống ngậm phù hợp ở cuối ống dẫn vào sao cho phần đầu ngậm của ống thuốc hít, khi lắp vào, thẳng hàng theo trục ngang của ống dẫn vào. Mặt trước phần ống ngậm của ống hít phải được đặt phẳng khít với mặt trước của ống dẫn vào. Khi đã gắn với tiếp hợp ống ngậm, ống hít phải được đặt theo hướng như khi sử dụng. Nối bơm chân không thích hợp với nút đầu ra của buồng thu và điều chỉnh lưu lượng khí đi qua cửa vào của ống dẫn vào buồng thu khoảng 30 L/min ($\pm 5\%$). Tắt máy bơm.

Nếu không có chỉ dẫn khác trong hướng dẫn sử dụng, lắc ống thuốc hít trong 5 s và xịt bỏ 1 lần. Bật máy bơm của buồng thu. Chuẩn bị ống thuốc hít theo hướng dẫn sử dụng, gắn phần đầu ngậm của ống thuốc vào bộ tiếp hợp và tiến hành xịt, nhấn giữ trong thời gian đủ dài để đảm bảo xịt hết hoàn toàn một liều. Đợi 5 s trước khi tháo ống thuốc hít khỏi bộ tiếp hợp. Lặp lại quy trình trên. Số lần thực hiện nên ở mức tối thiểu và thường không lớn hơn 10 lần. Số lần thực hiện cũng cần phải đủ để đảm bảo xác định đúng và chính xác lượng dược chất ở dạng hạt mịn. Sau lần thực hiện cuối cùng, đợi 5 s rồi tắt máy bơm.

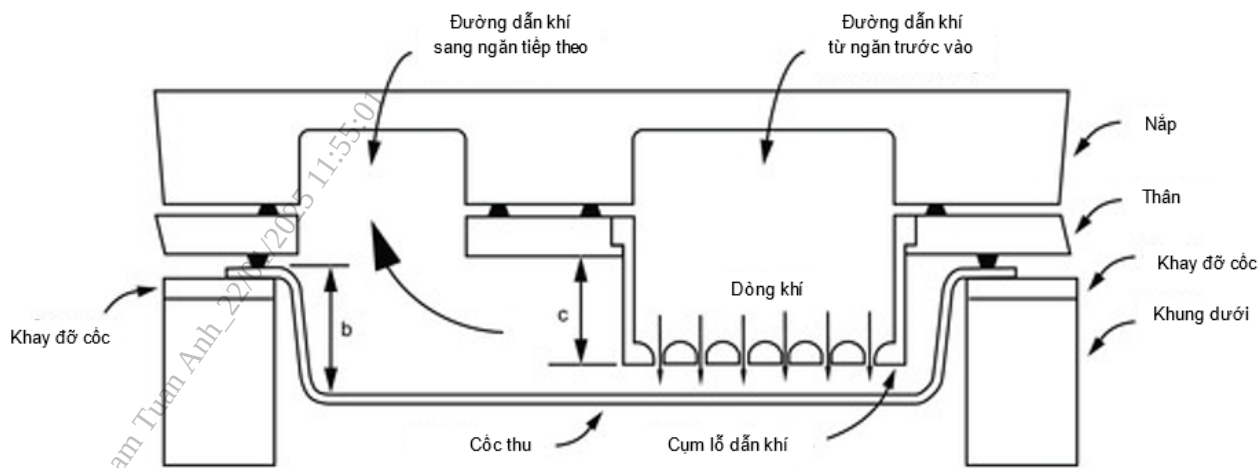
Tháo buồng thu và thu hồi dược chất như sau: tháo ống dẫn vào và bộ tiếp hợp ống ngậm, thu hồi dược chất đã lắng đọng trên hai bộ phận này vào một lượng dung môi. Tháo khóa, mở buồng thu và nâng khay đỡ cốc thu lên. Lấy cốc thu ra khỏi khay và thu hồi riêng biệt dược chất trong mỗi cốc vào từng lượng dung môi phù hợp.

Xác định lượng dược chất có trong từng lượng dung môi tương ứng với mỗi cốc bằng phương pháp phân tích thích hợp.

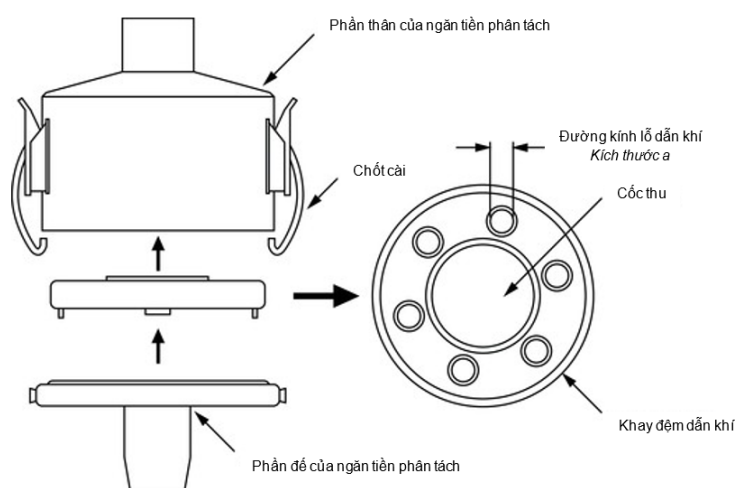
Tính toán lượng dược chất ở dạng hạt mịn (xem phần Tính toán).



Hình 11.11.13 - Thiết bị E: Thiết kế cụm lỗ dẫn khí vào



Hình 11.11.14 - Thiết bị E: Thiết kế đường dẫn khí giữa các ngăn



Hình 11.11.15 - Thiết bị E: Thiết kế ngăn tiền phân tách

Quy trình tiến hành với thuốc bột hít

Lắp buồng thu với ngăn tiền phân tách (Hình 11.11.15). Tùy thuộc các đặc tính của sản phẩm, có thể bỏ ngăn tiền phân tách nếu có chứng minh phù hợp.

Đặt cốc thu vào khay đỡ. Lắp khay đỡ chứa cốc thu vào khung dưới. Đóng cụm thân nắp vào khung dưới và khóa kín. Khi sử dụng, ngăn tiền phân tách phải được lắp ráp như sau: lắp khay tiền phân tách vào phần đế. Nối phần đế của ngăn tiền phân tách với cửa vào buồng thu. Thêm 15 ml dung môi thu mẫu vào cốc thu đặt tại giữa khay tiền phân tách. Đặt phần thân của ngăn tiền phân tách lên trên và khóa 2 chốt.

Nối ống dẫn vào như mô tả trong Hình 11.11.7 với cửa vào của buồng thu hoặc cửa vào của ngăn tiền phân tách. Đặt bộ tiếp hợp ống ngậm phù hợp ở cuối ống dẫn vào sao cho phần đầu ngậm của ống bột hít đồng trục với phần ngang của ống dẫn vào. Mặt trước ống ngậm của ống bột hít phải được đặt phẳng khít với mặt trước của ống dẫn vào. Khi gắn vào tiếp hợp ống ngậm, ống hít phải được đặt theo hướng như khi sử dụng. Kết nối buồng thu với các thiết bị phụ trợ như mô tả trong Hình 11.11.8 và Bảng 11.11.4.

Nếu không có chỉ dẫn khác, tiến hành thử nghiệm ở lưu lượng, Q_{out} , như trong phép thử Độ đồng đều liều phân phối, hút 4 L khí từ phần ống ngậm của ống hít đi qua thiết bị.

Kết nối lưu lượng kế với ống dẫn vào. Sử dụng lưu lượng kế được hiệu chuẩn để đo lưu lượng thể tích khí ra hoặc tính lưu lượng thể tích khí ra (Q_{out}) theo định luật khí lý tưởng. Đối với lưu lượng kế được hiệu chuẩn để đo lưu lượng thể tích khí vào (Q_{in}), sử dụng công thức sau:

$$Q_{out} = \frac{Q_{in} \times P_0}{P_0 - \Delta P}$$

Trong đó:

P_0 : Áp suất khí quyển,

ΔP : Độ sụt áp trên thiết bị đo.

Điều chỉnh van điều tiết lưu lượng để lưu lượng khí qua hệ thống ổn định ở mức độ yêu cầu, Q_{out} ($\pm 5\%$). Đảm bảo xảy ra dòng tới hạn trong van điều tiết lưu lượng theo quy trình mô tả cho thiết bị C. Tắt máy bơm.

Chuẩn bị ống bột hít theo hướng dẫn sử dụng. Khi máy bơm đang chạy và van điện từ 2 chiều đang đóng, lắp phần ống ngậm của ống bột hít vào tiếp hợp ống ngậm. Xịt thuốc vào buồng thu bằng cách mở van trong thời gian yêu cầu, T ($\pm 5\%$). Lặp lại quy trình trên. Số lần thực hiện nên ở mức tối thiểu và thường không lớn hơn 10 lần. Số lần thực hiện cũng cần phải đủ để đảm bảo xác định đúng và chính xác lượng dược chất ở dạng hạt mịn.

Tháo buồng thu và thu hồi dược chất như sau: tháo ống dẫn vào và bộ tiếp hợp ống ngậm ra khỏi ngăn tiền phân tách (nếu sử dụng), thu hồi dược chất đã lắng đọng trên hai bộ phận này vào một lượng dung môi. Tháo ngăn tiền phân tách khỏi buồng thu (nếu sử dụng), cẩn thận tránh để dung dịch trong cổ thu của ngăn tiền phân tách rơi vào buồng thu.

Tháo khóa, mở buồng thu và nâng khay đỡ cốc thu lên. Lấy cốc thu ra khỏi khay và thu hồi riêng biệt dược chất trong mỗi cốc vào từng lượng dung môi phù hợp.

Xác định lượng dược chất có trong từng lượng dung môi tương ứng bằng phương pháp phân tích thích hợp.

Tính toán lượng dược chất ở dạng hạt mịn (xem phần Tính toán).

TÍNH TOÁN

Bảng 11.11.7 - Tính toán cho Thiết bị C

Lấy $q = \sqrt{(60/Q)}$, trong đó Q là lưu lượng dòng tính bằng L/min (Q_{out} đối với thuốc bột hít)

Đường kính tới hạn (μm)	Lượng dược chất lắng đọng sau mỗi liều xịt	Lượng dược chất lắng đọng tích lũy sau mỗi liều xịt	Tỉ lệ tích lũy của dược chất (%)
$d_4 = 1,7 \times q$	trong ngăn 5, m_5^*	$C_4 = m_5$	$f_4 = (C_4/C) \times 100$
$d_3 = 3,1 \times q$	trong ngăn 4, m_4	$C_3 = C_4 + m_4$	$f_3 = (C_3/C) \times 100$
$d_2 = 6,8 \times q$	trong ngăn 3, m_3	$C_2 = C_3 + m_3$	$f_2 = (C_2/C) \times 100$
	trong ngăn 2, m_2	$C = C_2 + m_2$	100

*Ngăn 5 là ngăn lọc

Bảng 11.11.8 - Tính toán cho Thiết bị D với lưu lượng dòng 28,3 L/min

Đường kính tới hạn (μm)	Lượng dược chất lắng đọng sau mỗi liều xịt	Lượng dược chất lắng đọng tích lũy sau mỗi liều xịt	Tỉ lệ tích lũy của dược chất (%)
$d_7 = 0,4$	trong ngăn 8, m_8	$C_7 = m_8$	$f_7 = (C_7/C) \times 100$

Đường kính tới hạn (μm)	Lượng dược chất lắng đọng sau mỗi liều xịt	Lượng dược chất lắng đọng tích lũy sau mỗi liều xịt	Tỉ lệ tích lũy của dược chất (%)
$d_6 = 0,7$	trong ngăn 7, m_7	$C_6 = C_7 + m_7$	$f_6 = (C_6/C) \times 100$
$d_5 = 1,1$	trong ngăn 6, m_6	$C_5 = C_6 + m_6$	$f_5 = (C_5/C) \times 100$
$d_4 = 2,1$	trong ngăn 5, m_5	$C_4 = C_5 + m_5$	$f_4 = (C_4/C) \times 100$
$d_3 = 3,3$	trong ngăn 4, m_4	$C_3 = C_4 + m_4$	$f_3 = (C_3/C) \times 100$
$d_2 = 4,7$	trong ngăn 3, m_3	$C_2 = C_3 + m_3$	$f_2 = (C_2/C) \times 100$
$d_1 = 5,8$	trong ngăn 2, m_2	$C_1 = C_2 + m_2$	$f_1 = (C_1/C) \times 100$
$d_0 = 9,0$	trong ngăn 1, m_1	$C_0 = C_1 + m_1$	$f_0 = (C_0/C) \times 100$
	trong ngăn 0, m_0	$C = C_0 + m_0$	100

Bảng 11.11.9 - Tính toán cho thiết bị E

Lấy $q = (60/Q)^x$, trong đó Q là lưu lượng dòng tính bằng L/min và x được liệt kê trong bảng

Đường kính tới hạn (μm)	x	Lượng dược chất lắng đọng sau mỗi liều xịt	Lượng dược chất lắng đọng tích lũy sau mỗi liều xịt	Tỉ lệ tích lũy của dược chất (%)
$d_7 = 0,34 \times q$	0,67	trong ngăn MOC hoặc trong màng lọc cuối, m_8	$C_7 = m_8$	$F_7 = (C_7/C) \times 100$
$d_6 = 0,55 \times q$	0,60	trong ngăn 7, m_7	$C_6 = C_7 + m_7$	$F_6 = (C_6/C) \times 100$
$d_5 = 0,94 \times q$	0,53	trong ngăn 6, m_6	$C_5 = C_6 + m_6$	$F_5 = (C_5/C) \times 100$
$d_4 = 1,66 \times q$	0,47	trong ngăn 5, m_5	$C_4 = C_5 + m_5$	$F_4 = (C_4/C) \times 100$
$d_3 = 2,82 \times q$	0,50	trong ngăn 4, m_4	$C_3 = C_4 + m_4$	$F_3 = (C_3/C) \times 100$
$d_2 = 4,46 \times q$	0,52	trong ngăn 3, m_3	$C_2 = C_3 + m_3$	$F_2 = (C_2/C) \times 100$
$d_1 = 8,06 \times q$	0,54	trong ngăn 2, m_2	$C_1 = C_2 + m_2$	$F_1 = (C_1/C) \times 100$
		trong ngăn 1, m_1	$C = C_1 + m_1$	100

Từ việc phân tích các dung dịch thu được, tính lượng dược chất lắng đọng trong từng ngăn tương ứng, lượng dược chất lắng đọng trên ống dẫn vào, bộ tiếp hợp ống ngậm và ngăn tiền phân tách (nếu dùng) cho mỗi lần sử dụng.

Bắt đầu từ ngăn thu cuối (màng lọc hoặc MOC), lập bảng đối chiếu giữa lượng dược chất tích lũy và đường kính tới hạn của ngăn tương ứng (xem Bảng 11.11.7 cho Thiết bị C, Bảng 11.11.8 cho Thiết bị D, Bảng 11.11.9 cho Thiết bị E). Tính nội suy lượng dược chất đường kính nhỏ hơn 5 μm . Đây là Lượng dược chất ở dạng hạt mịn (Fine particle dose, FPD).

Trong trường hợp cần thiết và phù hợp (ví dụ: có phân phối chuẩn sau khi chuyển log), vẽ biểu đồ lượng dược chất tích lũy theo đường kính tới hạn (xem Bảng 11.11.7/9) trên thang log, và sử dụng biểu đồ này để xác định giá trị trung vị của đường kính khí động học (MMAD) và Độ lệch chuẩn trung bình nhân (GSD) nếu phù hợp. Các phương pháp tính toán phù hợp khác cũng có thể được sử dụng.

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:01