

PHỤ LỤC 11.12 XÁC ĐỊNH ĐẶC TÍNH CỦA THUỐC HÍT SỬ DỤNG THIẾT BỊ KHÍ DUNG

Các chế phẩm thuốc hít sử dụng thiết bị khí dung để tạo ra luồng khí dung đưa thuốc đến phổi được đánh giá bởi các phép thử sau:

- Đánh giá tốc độ phân phối dược chất và tổng lượng dược chất được phân phối.
- Đánh giá khí động học của khí dung.

Các phép thử này nhằm chuẩn hóa cách đánh giá liều lượng dược chất mà bệnh nhân có thể nhận được mà không nhằm mục đích đánh giá thiết bị khí dung.

Trong đánh giá hiệu năng của chế phẩm, sử dụng thông số phân bố kích thước hạt theo khối lượng phù hợp hơn phân bố kích thước hạt theo số lượng. Lượng dược chất thu được là một hàm số của đường kính khí động học của hạt, do đó, phản ánh đúng hơn hiệu quả điều trị trên đường hô hấp.

TỐC ĐỘ PHÂN PHỐI DƯỢC CHẤT VÀ TỔNG LƯỢNG DƯỢC CHẤT ĐƯỢC PHÂN PHỐI

Các phép thử này được thực hiện để đánh giá tốc độ và tổng lượng dược chất được phân phối đến bệnh nhân, với các thông số lưu lượng khí được chuẩn hóa. Do hiệu năng của các loại thiết bị khí dung phụ thuộc nhiều vào lưu lượng dòng khí hít vào, thiết bị khí dung tăng cường và thiết bị khí dung kích hoạt theo nhịp thở phải được đánh giá bằng thiết bị mô phỏng nhịp thở.

Phương pháp dưới đây dùng mô phỏng nhịp thở tiêu chuẩn của người lớn. Nếu chế phẩm khí dung được chỉ định cụ thể dành cho trẻ em (ví dụ: trẻ sơ sinh, nhũ nhi và trẻ em), thì phải dùng mô phỏng nhịp thở của trẻ em. Phương pháp mô phỏng theo nhịp thở thay vì sử dụng dòng khí liên tục, sẽ giúp đánh giá chính xác hơn lượng dược chất phân phối trên bệnh nhân.

Tốc độ và tổng lượng dược chất được phân phối có tính đại diện để chuẩn hóa việc đánh giá sự phân phối dược chất mà không phụ thuộc vào thiết bị khí dung sử dụng. Phép thử dưới đây cho phép xác định lượng dược chất được phân phối trong pha 1 (thường kéo dài 1 min) và từ đó xác định tốc độ phân phối dược chất, cũng như tổng lượng dược chất được phân phối.

THIẾT BỊ

Thiết bị mô phỏng nhịp thở

Sử dụng thiết bị mô phỏng nhịp thở có khả năng tạo ra các nhịp thở theo yêu cầu trong Bảng 11.12.1. Dùng chế độ mô phỏng nhịp thở người lớn ngoại trừ trường hợp chế phẩm được chỉ định để sử dụng cho trẻ em thì cần điều chỉnh các thông số tương ứng theo Bảng 11.12.1.

Bảng 11.12.1 - Thông số nhịp thở của các đối tượng

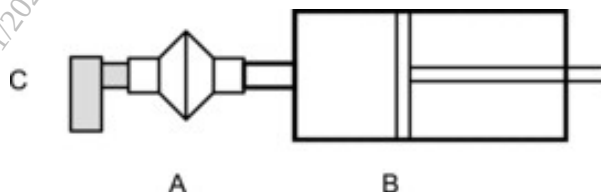
Thông số nhịp thở	Đối tượng			
	Người lớn	Trẻ sơ sinh (dưới 1 tháng tuổi)	Nhũ nhi (dưới 1 tuổi)	Trẻ em
Thể tích khí lưu thông	500 ml	25 ml	50 ml	155 ml
Tần số thở	15 vòng/min	40 vòng/min	30 vòng/min	25 vòng/min
Dạng sóng	hình sin	hình sin	hình sin	hình sin
Tỷ lệ hít vào/thở ra	1 : 1	1 : 3	1 : 3	1 : 2

Hệ thống lọc

Trong đánh giá chế phẩm, sử dụng màng lọc cản khí thấp đã được thẩm định, có khả năng thu giữ các hạt khí dung và cho phép thu hồi dược chất bằng dung môi thích hợp. Thể tích chết của khung giữ màng lọc không vượt quá 10 % thể tích khí lưu thông khi mô phỏng nhịp thở.

PHƯƠNG PHÁP

Gắn màng lọc (trong khung giữ) (A) với thiết bị mô phỏng nhịp thở (B) theo Hình 11.12.1. Nạp lượng thuốc như trong hướng dẫn sử dụng chế phẩm vào thiết bị khí dung (C). Lắp phần ống ngậm của thiết bị khí dung vào màng lọc, sử dụng tiếp hợp ống ngậm nếu cần, đảm bảo kín khí. Thiết bị khí dung phải được đặt ở cùng hướng như khi sử dụng, khi đó thiết bị mô phỏng nhịp thở và khung giữ màng lọc có thể phải đặt nghiêng. Cài đặt thiết bị mô phỏng nhịp thở để tạo kiểu nhịp thở theo yêu cầu.



A. Màng lọc và khung giữ màng lọc

B. Thiết bị mô phỏng nhịp thở

C. Thiết bị tạo khí dung

Hình 11.12.1 - Thiết lập thử nghiệm mô phỏng nhịp thở

Khởi động thiết bị mô phỏng nhịp thở, sau đó, khi bắt đầu chu kỳ hít vào, khởi động thiết bị tạo khí dung. Vận hành thiết bị khí dung trong khoảng thời gian ban đầu xác định. Thường chọn khoảng thời gian ($60 \text{ s} \pm 1 \text{ s}$), để lượng dược chất lắng đọng trên màng lọc đủ để có thể định lượng. Nếu lượng dược chất lắng đọng trên màng lọc trong 60 s không đủ để định lượng thì có thể tăng thời gian chạy thiết bị khí dung thêm. Nếu lượng chế phẩm thu được quá nhiều làm ướt ẩm màng lọc thì thời gian này có thể giảm xuống. Tắt thiết bị khí dung sau khi kết thúc giai đoạn này.

Đặt màng lọc mới và khung giữ màng lọc vào đúng vị trí và tiếp tục cho đến khi kết thúc quá trình tạo khí dung. Tạm ngừng quá trình khí dung và thay màng lọc nếu cần để tránh sự bão hòa màng lọc.

KẾT QUẢ

Xác định lượng dược chất thu được trên các màng lọc và khung giữ màng lọc trong mỗi khoảng thời gian bằng phương pháp phân tích thích hợp. Xác định tốc độ phân phối dược chất bằng cách lấy khối lượng dược chất thu được trên màng lọc đầu tiên chia cho khoảng thời gian tiến hành tạo khí dung với màng lọc này. Xác định tổng khối lượng dược chất được phân phối bằng cách tính tổng khối lượng dược chất thu được trên tất cả các màng lọc và khung giữ màng lọc đã sử dụng.

ĐÁNH GIÁ KHÍ ĐỘNG HỌC CỦA KHÍ DUNG

Các chế phẩm khí dung cần được đánh giá phân bố kích thước hạt ở lưu lượng khí thấp hơn chế phẩm thuốc bột hít và thuốc hít định liều. Mức lưu lượng 15 L/min được khuyến nghị theo chuẩn châu Âu do giá trị này xấp xỉ mức lưu lượng trung bình mà một người trưởng thành khỏe mạnh có thể đạt được (thể tích khí lưu thông 500 ml).

Mặc dù các thiết bị tán xạ laser góc nhỏ (máy đo nhiễu xạ laser) có thể nhanh chóng xác định phân bố kích thước của các hạt khí dung do máy khí dung tạo ra, nhưng kỹ thuật này không phát hiện được dược chất; tức là chỉ đơn thuần đo kích thước hạt mà không định lượng dược chất. Điều này có thể không phải vấn đề nếu chế phẩm là dung dịch đồng nhất, nhưng có thể dẫn đến sai số đáng kể nếu chế phẩm là hỗn dịch hoặc có sự bay hơi đáng kể đối với một số loại thiết bị tạo khí dung. Buồng thu nhiều ngăn nối tiếp cho phép đánh giá lượng dược chất trong khí dung tương ứng với đường kính khí động học. Phương pháp nhiễu xạ laser vẫn có thể được sử dụng nếu được thẩm định đối chiếu với phương pháp dùng buồng thu nhiều ngăn.

Thiết bị E (xem hình 11.12.2) là buồng thu nhiều ngăn, đã được hiệu chuẩn tại lưu lượng dòng 15 L/min để đáp ứng các khuyến nghị theo tiêu chuẩn châu Âu, do đó, được sử dụng cho thử nghiệm này. Việc xác định lượng dược chất theo cách như đối với thuốc bột hít và thuốc hít định liều là không đơn giản, vì dược chất từ dòng khí dung do thiết bị tạo ra được thu gom liên tục trong khoảng thời gian dài hơn đáng kể. Do đó, khi xây dựng phương pháp phân tích, phải làm thử nghiệm độ thu hồi để thẩm định phương pháp.

Việc kiểm soát sự bay hơi của các hạt do thiết bị khí dung tạo ra rất quan trọng để tránh sai lệch trong quá trình đánh giá phân bố kích thước hạt. Có thể giảm thiểu hiện tượng này bằng cách làm lạnh buồng thu đến nhiệt độ khoảng 5 °C (thường đạt được sau khi để buồng thu trong tủ lạnh khoảng 90 min). Thông thường, sau mỗi ngày sử dụng, thiết bị phải được làm sạch hoàn toàn, bao gồm đường dẫn khí giữa các ngăn thu, để giảm thiểu nguy cơ ăn mòn do sự ngưng tụ/tích tụ các hạt khí dung chứa muối lên bề mặt kim loại ở điều kiện lạnh. Nên làm khô tất cả các bề mặt của buồng thu sau mỗi thử nghiệm, ví dụ, bằng khí nén. *Lưu ý: không nên làm khô ngăn thu vi lỗ (MOC) bằng khí nén.*

THIẾT BỊ

Mô tả chi tiết về Thiết bị E và ống dẫn vào được trình bày ở Phụ lục 11.11, bao gồm các thông số kích thước trọng yếu và kiểm tra các thông số của buồng thu.

Bên cạnh ngăn thu vi lỗ (MOC), màng lọc hỗ trợ phải được sử dụng để đảm bảo thu hồi đầy đủ dược chất từ thiết bị khí dung ở lưu lượng dòng 15 L/min. Màng lọc có thể được đặt bên dưới MOC (màng lọc trong) hoặc trong khung giữ, bên ngoài buồng thu, để thu giữ các hạt mịn vượt quá khả năng thu giữ của ngăn cuối cùng của buồng thu.

Không sử dụng ngăn tiền phân tách đối với loại khí dung được tạo bởi thiết bị tạo khí dung.

THẨM ĐỊNH PHƯƠNG PHÁP

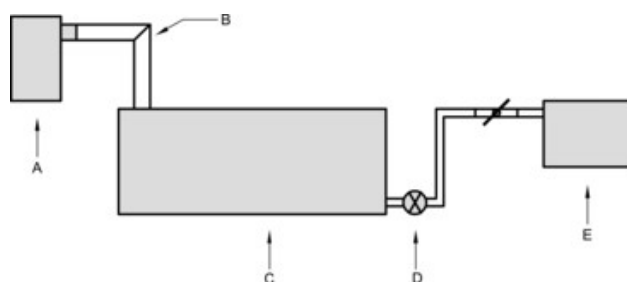
Quá tải ngăn thu

Trong quá trình xây dựng và thẩm định phương pháp, phải chắc chắn rằng lượng thể tích chất lỏng từ thiết bị khí dung không gây quá tải buồng thu. Kiểm tra bằng trực quan bề mặt các cốc thu có thể phát hiện ra các vệt nếu xảy ra tình trạng quá tải. Hiện tượng này cũng thường xảy ra khi tăng lượng dược chất thu được ở ngăn thu cuối và màng lọc hỗ trợ. Giảm thời gian lấy mẫu (T_0) là cách hiệu quả nhất để tránh quá tải trong bất kỳ hệ thống nào, nhưng cần cân bằng giữa việc đảm bảo không quá tải và đảm bảo thu giữ đủ dược chất cho phù hợp với độ nhạy của phép phân tích.

Hiện tượng tái phân tán

Hiện tượng hạt nảy lên và phân tán lại ở các ngăn dưới ít xảy ra với các hạt được tạo bởi thiết bị khí dung so với các hạt rắn từ dụng cụ hít do vậy không cần tráng phủ cốc thu bằng chất lỏng nhớt.

PHƯƠNG PHÁP



A. Thiết bị tạo khí dung

B. Ống dẫn vào

C. Buồng thu (thiết bị E)

D. Van điều tiết lưu lượng

E. Nguồn tạo chân không

Hình 11.12.2 - Thiết bị E trong xác định phân bố kích thước hạt của chế phẩm khí dung

Làm lạnh buồng thu và ống dẫn vào ở trong tủ lạnh (cài đặt khoảng 5 °C), trong thời gian ít nhất là 90 min và bắt đầu thử nghiệm trong vòng 5 min sau khi lấy buồng thu ra khỏi tủ lạnh. Các phương pháp khác giúp duy trì buồng thu ở nhiệt độ xác định (ví dụ: dùng buồng làm lạnh) cũng có thể được sử dụng nếu được thẩm định.

Lắp đặt thiết bị khí dung với nguồn cấp khí dẫn (thường là không khí hoặc oxy), hoặc sử dụng máy nén khí ở áp suất và lưu lượng do nhà sản xuất thiết bị khí dung chỉ định. Thực hiện các biện pháp để đảm bảo rằng đường cấp khí không tuột ra khỏi thiết bị khí dung khi chịu áp lực. Nạp thuốc vào thiết bị khí dung như hướng dẫn sử dụng dành cho bệnh nhân.

Lấy buồng thu ra khỏi tủ lạnh. Gắn ống dẫn vào với buồng thu và nối nút đầu ra của buồng thu hoặc màng lọc ngoài với nguồn chân không có khả năng hút không khí qua hệ thống với lưu lượng 15 L/min như mô tả trong Hình 11.12.2. Mở nguồn chân không cho dòng khí đi qua buồng thu.

Kết nối lưu lượng kế, đã được hiệu chuẩn lưu lượng khí ra, với ống dẫn vào. Điều chỉnh van điều tiết lưu lượng nằm giữa buồng thu và nguồn chân không để đạt được lưu lượng ổn định qua hệ thống ở mức 15 L/min ($\pm 5\%$). Tháo lưu lượng kế.

Đảm bảo thiết bị khí dung được đặt theo cùng hướng như khi sử dụng, sau đó gắn phần ống ngậm của thiết bị khí dung với ống dẫn vào, sử dụng tiếp nối ống ngậm nếu cần, đảm bảo rằng các khớp nối kín khí. Mở nguồn cấp khí dẫn hoặc máy nén khí cho thiết bị tạo khí dung. Lấy mẫu trong khoảng thời gian T_0 . Cần xác định và cố định khoảng thời gian T_0 cho chế phẩm cụ thể để có thể so sánh kết quả. Sau khi lấy mẫu, tắt nguồn cấp khí dẫn/máy nén khí cho thiết bị tạo khí dung, tháo thiết bị khí dung ra khỏi ống dẫn vào và ngắt nguồn chân không của buồng thu.

Tháo buồng thu và sử dụng phương pháp phân tích thích hợp để xác định lượng dược chất thu được tại ống dẫn vào, trong mỗi ngăn và trên màng lọc hỗ trợ (đặt trong hoặc ngoài) như mô tả cho Thiết bị E ở Phụ lục 11.11. Dòng lượng dược chất thu được trong MOC vào với lượng dược chất lắng đọng trên màng lọc hỗ trợ và xử lý như một mẫu duy nhất cho các bước tính toán tiếp theo.

Tính tỉ lệ ($F_{m,comp}$) lượng dược chất lắng đọng trong mỗi phần của buồng thu, bắt đầu từ ống dẫn vào và tiếp tục qua các ngăn thu theo thứ tự, sử dụng biểu thức sau:

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

m_{comp} = lượng dược chất lắng đọng trong từng phần;

M = tổng lượng dược chất được hệ thống thu thập.

Trình bày $F_{m,comp}$ theo thứ tự vị trí trong buồng thu, bắt đầu từ ống dẫn vào và kết thúc ở màng lọc hỗ trợ của buồng thu (xem Hình 11.12.3). Nếu phù hợp, có thể cộng giá trị $F_{m,comp}$ của các ngăn liền kề để báo cáo phần khối lượng thu được trên một nhóm các ngăn thu bằng một giá trị duy nhất.

Xác định lượng dược chất tích lũy theo phân bố kích thước hạt khí dung do buồng thu phân tách như quy trình tại Phụ lục 11.11. Bắt đầu với lượng dược chất lắng đọng trên màng lọc, tính lượng dược chất tích lũy trong các ngăn tiếp theo tương ứng đường kính tới hạn (xem Bảng 11.12.2 để biết đường kính tới hạn ở lưu lượng 15 L/min).

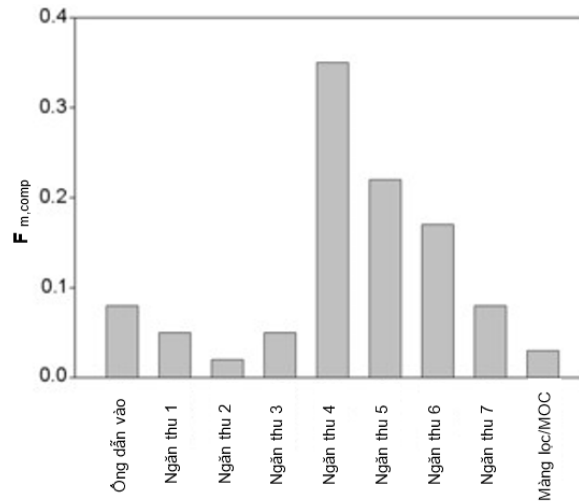
Vẽ đồ thị biểu diễn lượng dược chất tích lũy theo đường kính tới hạn bằng thang đo phù hợp, ví dụ thang đo logarit hoặc log-xác suất. Nếu phù hợp, có thể nội suy lượng dược chất dưới hoặc trong khoảng kích thước xác định.

Bảng 11.12.2 -Đường kính tới hạn với Thiết bị E ở mức lưu lượng 15 L/min

Ngăn thu	Đường kính tới hạn (μm)
1	14,1

2	8,61
3	5,39
4	3,30
5	2,08
6	1,36
7	0,98

Nếu cần thiết và phù hợp, có thể xác định giá trị trung vị của đường kính khí động học (MMAD) và độ lệch chuẩn trung bình nhân (GSD).



Hình 11.12.3 - Ví dụ lượng hạt thu được tại các vị trí của hệ thống lấy mẫu

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