

Inhalasyon Aerosollerinin Validasyonu

Aerosol Nedir?

- Aerosoller küçük katı partiküllerin veya sıvı damlacıkların gaz içinde dağıtılmasıyla oluşan kolloidal sistemlerdir.
- Farmasötik aerosoller, terapötik etki gösteren etkin maddeleri, oral, topikal veya vücut boşluklarına (burun, göz, kulak, rektum veya vajina gibi) uygulamak üzere hazırlanan ilaç şekilleridir.
- Son yıllarda aerosollerin inhalasyon yolu ile solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılması giderek önem kazanmıştır.
- Inhalasyon aerosolleri etkin maddenin aerosol sistemi içinde ağız ya da burun yolu ile akciğerlere iletilmesi için tasarlanmıştır.
- Farmasötik bileşiklerin inhalasyon yolu ile taşınmasında daha düşük dozlara ihtiyaç duyulması ve bununla birlikte yan etkilerin azalması bu tedavi şeklinin en önemli üstünlüğüdür.

- *Bir aerosol sistemi aşağıdaki bileşenlerden oluşmaktadır;*
- *1. İtici gazlar*
- *2. Valf ve uyarıcı düğme (aktüatör)*
- *3. Aerosol kabı*
- *4. Etkin maddeyi taşıyan konsantrat*

İnhalasyon yoluyla kullanılan aerosol sistemler

- İnhalasyon yolu ile ilaç taşınması amacıyla üç tip aerosol sistemi bulunmaktadır:
- *1. Ölçülü doz inhaler (ÖDİ)*
- *2. Kuru toz inhaler (KTİ)*
- *3. Nebulizörler*

İnhalasyon Aerosollerin Üretimi

- Halen, yaygın olarak iki imalat ve dolun metodu mevcuttur. Bunlar;
- 1. *İki kademeli (basınçlı dolun) sistem* : Etkin madde, yüksek kaynama noktalı bir itici gaz içerisinde süspande edilir, doz kap içine doldurulur, valf kap üzerine geçirilir ve sıvanır. Düşük kaynama noktalı sürükleyici gaz, valf ucundan içeri enjekte edilerek, bitmiş ürün elde edilir. Buharlaşma kayıplarını azaltmak için, etkin maddenin itici gaz içindeki süspansiyonu soğukta muhafaza edilir.
- 2. *Tek kademeli (soğukta dolun) sistemi* : Etkin madde, itici gazlar karışımı içerisinde süspande edilir ve yüksek basınç ve/veya soğukta muhafaza edilir. Ardından süspansiyon bir kerede doğrudan kabına doldurulur.

İnhalasyon Aerosollerin Üretimi ve Validasyonu

- Üretim ve dolun mümkün olduğunca kapalı bir sistemde yürütülmelidir.
- Ürünün veya temiz komponentlerin dış ortama maruz kaldığı durumlarda, alana filtre edilmiş hava verilmelidir. Bu alan en azından “D sınıfında” olmalı ve hava kilitleri içinden geçerek alana girilmelidir.

İnhalasyon Aerosollerin Üretimi ve Validasyonu

- Aerosollerin dozlama valfleri, birçok farmasötik komponentten daha karmaşık bir mühendislik işlemi gerektiren parçalardır. Dolayısıyla spesifikasyonları, örnekleme ve test yöntemleri bu karmaşıklığa uygun olmalıdır. Valf imalatçısının kalite güvence sisteminin denetlenmesi özel önem taşır.
- Tüm akışkanlar (örneğin: sıvı veya gaz halinde iticiler), 0,2 μm 'den daha büyük partikülleri ortamdan ayıracak bir filtreden süzölmelidir. Dolumdan hemen önce ilave bir filtrasyon yapılması arzu edilir.

Inhalasyon Aerosollerin Üretimi ve Validasyonu

- Kaplar ve valfler, kaydırıcılar gibi üretime yardımcı maddelerle veya mikroplarla bulaşma olmadığından emin olunmasını sağlayacak, valide edilmiş yöntemlerle temizlenmelidir. Temizlik sonrası, valfler temiz ve kapalı kaplarda muhafaza edilmeli ve izleyen işlemler sırasında (örneğin örnek almak gibi) bunların herhangi bir bulaşmaya maruz kalmalarını önlemeye yönelik tedbirler alınmalıdır. Aerosol kapları, dolum hatlarına temiz koşullarda verilmeli veya dolumun hemen öncesinde, hat üzerinde temizlenmelidir.
- 7. Tüm dolum işlemi boyunca, dolum noktasındaki süspansiyonun tekdüze oluşunu sağlayacak önlemler alınmalıdır.
-

İnhalasyon Aerosollerin Üretimi ve Validasyonu

- İki kademeli dolum prosesi kullanıldığında, doğru bileşimde bir ürün elde etmek amacıyla, her iki dolum kademesinde de, doğru ağırlıkta dolum yapılması gereklidir. Bu amaçla, her safhada % 100 ağırlık kontrolü yapılması önerilir.
- Dolum sırasında, istenmeyen sızıntıların (kaçakların) olmadığı kontrol edilmelidir. Sızıntı testleri, mikrobiyal bulaşmaya veya artık neme neden olmayacak şekilde yapılmalıdır.

Ölçülü doz aerosollerde (ÖDİ) yapılan kontroller

- Ölçülü doz aerosol sistemlerinde ürün kontrol testlerinin çoğu katı ilaç şekillerinde yapılan testlere benzemektedir. Tanıma, miktar tayini, mikroorganizma tayini, nem içeriği, parçalanma ürünleri ve safsızlık tayini etkin madde üzerinde yapılan testlerdir.
- **Bitmiş üründe ise aşağıdaki testler yapılmaktadır:**
 - *Birim sprej içeriği*
 - *Sızma hızı*
 - *İçerik tek düzeliği*
 - *Herbir kaptaki doz sayısı tayini*
 - *Sprej şekli*
 - *Valf taşıma kontrolü*
 - *Partikül büyüklüğü ve dağılımı*

Kuru toz inhaler sistemler (KTI) de yapılan kalite kontrol testleri

- *Görünüş ve renk*
- *-Nem içeriği*
- *-Rezervuara dolan tozun ağırlık tayini*
- *-Miktar tayini*
- *-Safsızlıklar ve parçalanma ürünleri*
- *-Ürün performans testi (in vitro olarak iki şekilde incelenir)*
 - Taşınan ilacın içerik tek düzeliği*
 - Partikül büyüklüğü dağılımının aerodinamik tayini*