

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Аэрозоли и спреи

ОФС.1.4.1.0002.15

Взамен ст. ГФ XI «Аэрозоли»

Аэрозоли – лекарственная форма, представляющая собой растворы, эмульсии или суспензии действующих веществ, находящиеся под давлением пропеллента в герметичной упаковке (аэрозольный баллон), снабженной клапанно-распылительной системой, которая обеспечивает высвобождение лекарственного средства в виде дисперсии твердых или жидких частиц в газе, размер которых соответствует пути введения.

Спреи – это аэрозоли, не содержащие пропеллента, высвобождение содержимого которых происходит за счет давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя насосного типа или при сжатии полимерной упаковки. По сравнению с аэрозолями спреи являются более грубо-дисперсной системой.

Аэрозоли представляют собой двухфазные (газ и жидкость) или трехфазные (газ, жидкость и твердое вещество или жидкость) системы. Двухфазные аэрозоли состоят из раствора действующего вещества в сжиженном пропелленте с добавлением растворителей, обеспечивающих растворимость действующих веществ. Трехфазные аэрозоли состоят из суспензии или эмульсии действующих веществ и пропеллента.

К трехфазным аэрозолям относятся пенные аэрозоли, которые представляют собой эмульсии, содержащие действующие вещества, поверхностно-активные вещества, водные или неводные растворители и пропелленты. Если пропеллент входит в состав дисперсной фазы (эмульсия типа «масло в воде»), при выпуске содержимого образуется стабильная пена.

Спреи представляют собой однофазные (жидкость) или двухфазные (жидкость и твердое вещество или жидкость) системы.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Вспомогательные вещества в составе аэрозолей и спреев (растворители, пропелленты, поверхностно-активные вещества, пленкообразователи, корригенты, антимикробные консерванты, антиоксиданты и др.) должны быть разрешены к медицинскому применению, обеспечивать оптимальные технологические характеристики лекарственной формы, быть совместимы с другими компонентами лекарственной формы и материалом упаковки. Вспомогательные вещества в составе аэрозолей для ингаляций не должны неблагоприятно влиять на функцию слизистой оболочки респираторного тракта.

Растворители: вода, спирт этиловый, жирные масла растительного и животного происхождения, минеральные масла, глицерин, этилацетат, хлористый этил, пропиленгликоль, димексид (диметилсульфоксид), полиэтиленоксиды с различными молекулярными массами, полисилоксановые соединения, этилцеллюлозы и др.

Поверхностно-активные вещества: полисорбаты (твины), пены, пентол, препарат ОС-20, эмульсионные воски, эмульгатор № 1, эмульгатор Т-2, спирты синтетические жирные первичные, триэтаноламиновые соли высших жирных кислот, олеиновая кислота и др.

Пленкообразователи: производные целлюлозы, акриловой кислоты и др.

Корригенты: сахар, лимонная кислота, сорбит, эфирные масла, тимол, ментол и др.

Антимикробные консерванты: метилпарагидроксибензоат, натрия пропилпарагидроксибензоат, этилпарагидроксибензоат, сорбиновая и бензойная кислоты, натрия бензоат, этоний, катамин АБ и др.

Антиоксиданты: бутилокситолуол, бутилоксианизол, витамин Е, аскорбиновая кислота и др.

Пропелленты (используются в аэрозолях): сжиженные газы, например, низкомолекулярные углеводороды парафинового ряда, такие как пропан и

бутан, сжатые газы, такие как азот, азота закись, углерода диоксид, и галогенированные углеводороды (фреоны или хладоны). Для создания оптимальных физико-химических характеристик аэрозоля могут быть использованы смеси пропеллентов.

Аэрозоли и спреи помещают в упаковку, которая должна быть изготовлена из материала, инертного по отношению к содержимому упаковки: металла, стекла, пластмассы или их комбинаций. Стеклообразные емкости аэрозолей должны быть защищены пластмассовым покрытием. Аэрозольные баллоны должны выдерживать внутреннее давление не менее 1 МПа при 20 °С.

В зависимости от типа и предназначения упаковки должны быть снабжены распылительным устройством непрерывного действия (недозированные аэрозоли и спреи) или дозирующим распылительным устройством (дозированные аэрозоли и спреи). Материалы, используемые в производстве распылительных устройств (пластмасса, резина, металл), должны быть инертны по отношению к содержимому упаковки.

Распылительное устройство должно регулировать высвобождение содержимого упаковки во время использования: скорость и полноту высвобождения, размер частиц дисперсии, однородность дозирования. Клапанно-распылительное устройство аэрозолей должно обеспечивать герметичность упаковки в нерабочем состоянии.

ИСПЫТАНИЯ

В зависимости от лекарственной формы контроль качества аэрозолей и спреев включает в себя оценку давления в упаковке, герметичности упаковки, проверку клапана, определение процента выхода содержимого упаковки, средней массы дозы, количества доз в упаковке, однородности дозирования, однородности массы. Для неингаляционных аэрозолей и спреев, содержащих суспензию действующих веществ, определяют размер частиц, для ингаляционных аэрозолей – респираторную фракцию.

Для аэрозолей и спреев, представляющих собой эмульсии и суспензии, допускается расслаивание в процессе хранения, однако они должны легко

реэмульгироваться и ресуспендироваться при встряхивании для обеспечения равномерного распределения действующего вещества в лекарственном средстве.

Аэрозоли, предназначенные для ингаляций, должны соответствовать ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

Давление в упаковке. Измерение давления проводят только для аэрозолей, в которых пропеллентами являются сжатые газы.

Упаковки выдерживают при комнатной температуре в течение 1 ч и манометром (класс точности 2.5) измеряют давление внутри упаковки, которое должно соответствовать требованиям фармакопейной статьи или нормативной документации, но не должно превышать 0,8 МПа (8 кгс/см²).

Герметичность упаковки (для аэрозолей)

Метод 1. Аэрозольный баллон без колпачка и распылителя или насадки полностью погружают в водяную баню при температуре (45 ± 5) °С не менее чем на 15 мин и не более чем на 30 мин для стеклянного баллона и не менее чем на 10 мин и не более чем на 20 мин для металлического. Толщина слоя воды над штоком клапана должна быть не менее 1 см. Не должно наблюдаться выделение пузырьков газа.

Метод 2. Отбирают 12 ранее не использовавшихся аэрозольных упаковок. Каждую упаковку без колпачка и распылителя или насадки взвешивают с точностью до 0,001 г (m_0) и оставляют в вертикальном положении при комнатной температуре на срок не менее 3 сут. Затем аэрозольную упаковку опять взвешивают с точностью до 0,001 г (m_1).

Отмечают продолжительность испытания в часах (T).

Освобождают аэрозольную упаковку от содержимого в соответствии со способом, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Взвешивают пустую упаковку с точностью до 0,001 г (m_2), рассчитывают среднюю массу содержимого с точностью до 0,001 г (m_3) по формуле:

$$m_3 = \frac{(m_0 - m_2)}{n},$$

где n – количество аэрозольных упаковок, подвергшихся испытанию.

Рассчитывают скорость утечки содержимого упаковки в граммах в год (V_m) по формуле:

$$V_m = \frac{365 \cdot 24 \cdot (m_0 - m_1) \cdot 1000}{T}.$$

Рассчитывают скорость утечки содержимого упаковки в год в процентах от средней массы ($V_{\%}$) по формуле:

$$V_{\%} = \frac{V_m \cdot 100}{m_3}.$$

Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, среднегодовая скорость утечки для 12 упаковок не должна превышать 3,5 % от средней массы содержимого упаковки и ни для одной из них не должна превышать 5,0 %. Если хотя бы для одной упаковки скорость утечки превышает 5,0 % в год, но ни для одной из упаковок не превышает 7,0 %, испытание на утечку проводят еще на 24 упаковках. Не более 2 упаковок из 36 могут иметь скорость утечки больше 5,0 % и ни для одной из них скорость утечки не должна превышать 7,0 % в год.

Если масса содержимого упаковки менее 15 г, средняя скорость утечки для 12 упаковок не должна превышать 525 мг/год и ни для одной из них не должна превышать 750 мг/год. Если хотя бы для одной упаковки скорость утечки превышает 750 мг/год (но не более 1,1 г/год), то испытание на утечку проводят еще на 24 упаковках. Не более 2 упаковок из 36 могут иметь скорость утечки больше 750 мг/год и ни для одной упаковки из 36 скорость утечки не должна превышать 1,1 г/год.

Выход содержимого упаковки. Испытание проводят для недозированных аэрозолей и спреев. Упаковку взвешивают вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г (m_4). Нажатием на распылитель или насадку из упаковки удаляют все содержимое и снова взвешивают упаковку вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г (m_5).

Выход содержимого в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m_3 - m_5}{m_6} \cdot 100,$$

где m_6 – масса содержимого, указанная на этикетке, г (или полученная путем умножения номинального объема на плотность препарата).

Если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации, процент выхода содержимого упаковки должен составлять не менее 90 %, и результатом считают среднее арифметическое, полученное при определении процента выхода содержимого из 3 упаковок.

Однородность массы дозы. Испытание проводят для дозированных аэрозолей и спреев, содержащих растворы. Испытание для ингаляционных аэрозолей проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» (испытание «Однородность доставляемой дозы»).

Контроль данного показателя должен проводиться не только для доз, высвобождаемых из одной упаковки, но и для доз, полученных из разных упаковок. Процедура отбора доз должна включать в себя отбор доз в начале, в середине и в конце использования препарата.

Высвобождают одну дозу и отбрасывают ее. Спустя не менее 5 с встряхивают упаковку в течение 5 с, снова высвобождают и отбрасывают одну дозу. Повторяют указанную процедуру еще 3 раза, если иначе не указано в фармакопейной статье или нормативной документации. Взвешивают упаковку. Встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают одну дозу, снова взвешивают упаковку. По разности вычисляют массу высвободившейся дозы.

Испытание повторяют еще для 9 доз, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации. Рассчитывают среднюю массу дозы и отклонения индивидуальных значений от средней массы дозы.

Лекарственное средство считают выдержавшим испытание, если не более 1 из 10 индивидуальных масс отклоняется от средней массы на величину, превышающую 25 %, при этом не более чем на 35 %. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 – 125 %, испытание повторяют с 20 другими доза-

ми. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 – 125 %, и все значения должны быть в пределах от 65 до 135 %.

Количество доз в упаковке. Испытание проводят для дозированных аэрозолей и спреев.

Метод 1. Выпускают содержимое одной упаковки, высвобождая дозы с интервалом не менее 5 с. Регистрируют количество высвобожденных доз.

Допускается проводить испытание одновременно с определением однородности дозирования.

Метод 2. Упаковку взвешивают вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г (m_2). Нажимая на распылитель или насадку, из упаковки выпускают все содержимое и снова взвешивают упаковку вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г (m_5).

Среднее количество доз ($n_{\text{ср}}$) в одной упаковке вычисляют по формуле:

$$n_{\text{ср}} = \frac{m_2 - m_5}{m_{\text{ср}}},$$

где $m_{\text{ср}}$ – средняя масса одной дозы, г.

Полученное в результате испытания количество доз должно быть не менее указанного на этикетке.

Размер частиц. Испытание проводят для неингаляционных аэрозолей и спреев, содержащих суспензию действующих веществ. Методики определения и требования к размеру частиц должны быть указаны в фармакопейной статье или нормативной документации.

Респирабельная фракция. Испытание проводят для ингаляционных аэрозолей в соответствии с ОФС «Аэродинамическое распределение мелко-дисперсных частиц».

Однородность дозирования. Испытание проводят для дозированных аэрозолей и спреев, содержащих эмульсии или суспензии. Испытание для ингаляционных аэрозолей проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

Контроль данного показателя должен проводиться не только для доз,

высвобождаемых из одной упаковки, но и для доз, полученных из разных упаковок. Процедура отбора доз должна включать в себя отбор доз в начале, в середине и в конце использования препарата.

Испытание проводят с использованием аппарата или установки, способных к количественному удерживанию дозы, выпущенной из распылительного устройства. Встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают одну дозу. Спустя не менее 5 с снова встряхивают упаковку в течение 5 с, высвобождают и отбрасывают одну дозу. Повторяют указанную процедуру еще 3 раза, если иначе не указано в фармакопейной статье или нормативной документации. Через 5 с выпускают одну дозу в приемник аппарата. Содержимое приемника собирают путем последовательных промываний и определяют содержание действующего вещества в объединенных промывных водах.

Испытание повторяют еще для 9 доз, указанных в фармакопейной статье или нормативной документации.

Препарат выдерживает испытание, если 9 из 10 результатов находятся в пределах от 75 до 125 % от среднего значения, а все результаты находятся в пределах от 65 до 135 %. Если 2 или 3 результата выпадают из пределов 75 – 125 %, испытание повторяют с 20 другими дозами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75 – 125 %, и все значения должны быть в пределах от 65 до 135 %.

Для аэрозолей и спреев, содержащих несколько действующих веществ, тест на однородность дозирования должен быть выполнен для каждого вещества.

УПАКОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы».

МАРКИРОВКА

В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». В маркировке аэрозолей должны быть предусмотрены предупредительные надписи: «Хранить вдали от отопительной системы и прямых солнечных лучей»,

«Не вскрывать», «Предохранять от падений и ударов» и другие при необходимости.

ХРАНЕНИЕ

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