**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Аэрозоли** |  | **ОФС.1.4.1.0045** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.4.1.0002.15** |

|  |
| --- |
|  |

Аэрозоли – лекарственная форма, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию действующих веществ, находящуюся под давлением пропеллента в герметичной упаковке (аэрозольный баллон), снабжённой клапанно-распылительной системой, обеспечивающей высвобождение содержимого в виде дисперсии твёрдых или жидких частиц в газе, размер которых соответствует пути введения.

Аэрозоли представляют собой двухфазные (газ и жидкость) или трёхфазные (газ, жидкость и твёрдое вещество или жидкость) системы. Двухфазные аэрозоли состоят из раствора фармацевтической субстанции в сжиженном пропелленте с добавлением растворителей, обеспечивающих растворимость фармацевтических субстанций. Трёхфазные аэрозоли состоят из суспензии или эмульсии фармацевтических субстанций и пропеллента.

В зависимости от способа/пути введения и применения различают аэрозоли для наружного применения, для местного применения, для ингаляций, трансдермальные. К аэрозолям для местного применения относят аэрозоли назальные, ушные, для нанесения на слизистую оболочку полости рта, подъязычные.

Аэрозоли могут быть дозированными и недозированными.

**Особенности технологии**

Вспомогательные вещества, входящие в состав аэрозолей, должны 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.

В качестве вспомогательных веществ, применяемых при производстве аэрозолей, используют растворители, поверхностно-активные вещества, плёнкообразователи, корригенты вкуса и запаха, антимикробные консерванты, антиоксиданты; а также пропелленты, например, сжиженные газы, галогенированные углеводороды или смеси пропеллентов.

Аэрозоли помещают в упаковку, которая может быть изготовлена из металла, стекла, полимерных материалов или комбинаций указанных материалов, которые не должны взаимодействовать с содержимым упаковки. Стеклянные ёмкости аэрозолей должны быть защищены покрытием из полимерного материала. Упаковка аэрозолей должна быть прочной и устойчивой по отношению к внутреннему давлению.

Упаковка недозированных аэрозолей должна быть снабжена средством доставки лекарственного препарата – распылительным или клапанно-распылительным устройством непрерывного действия; упаковка дозированных аэрозолей – дозирующим распылительным или дозирующим клапанно-распылительным устройством. 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. Материалы, используемые в производстве распылительных и дозирующих устройств (полимеры, эластомеры, металл), должны быть инертны по отношению к содержимому упаковки.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы «Аэрозоли» должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту; в установленных случаях, при получении стерильных аэрозолей, должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

**Испытания**

Аэрозоли должны соответствовать общим требованиям ОФС «Лекарственные формы» и выдерживать следующие испытания, характерные для данной лекарственной формы.

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

***Описание.*** Из упаковки аэрозоли высвобождаются в виде дисперсии твёрдых или жидких частиц в газе, образующих жидкость, которая может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию. Аэрозоли характеризуют, отмечая внешний вид, органолептические (цвет, запах) и другие свойства жидкости в соответствии с требованиями фармакопейной статьи.

Для аэрозолей, представляющих собой эмульсии и суспензии, может наблюдаться расслаивание, но они должны легко реэмульгироваться и ресуспендироваться при встряхивании для обеспечения равномерного распределения компонентов дисперсной фазы в дисперсионной среде.

***Давление в упаковке.*** Испытание проводят на стадии фармацевтической разработки и технологического процесса производства для аэрозолей, в которых пропеллентами являются сжатые газы, в соответствии с ОФС «Давление в упаковке».

***Герметичность упаковки (скорость утечки)****.* Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение герметичности упаковки».

***Испытание клапанного устройства.*** Испытание проводят, если применимо, на стадии технологического процесса производства.

***Выход содержимого упаковки.*** Испытание проводят для недозированных аэрозолей в соответствии с ОФС «Выход содержимого упаковки».

***Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз.*** Испытание проводят для дозированных аэрозолей, представляющих собой растворы.

Испытание аэрозолей для ингаляций проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» (испытание «Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз»).

Контроль показателя должен проводиться как для доз, высвобождаемых из одной упаковки, так и для доз, полученных из разных упаковок. Процедура отбора доз должна включать в себя отбор доз в начале, в середине и в конце использования лекарственного препарата в виде аэрозоля.

При отсутствии других указаний в фармакопейной статье, отбор доз для испытания из 10 упаковок аэрозолей проводят следующим образом: из трёх упаковок необходимое количество доз высвобождают в начале, из четырёх упаковок – в середине, из трёх упаковок – в конце использования лекарственного препарата.

*Методика определения однородности массы доставляемых (высвобождаемых) доз для одной упаковки*. 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 в фармакопейной статье не указано иначе. 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. Рассчитывают среднюю массу дозы (*mср*) и отклонения индивидуальных значений масс от средней массы дозы.

Лекарственный препарат считают выдержавшим испытание, если не более 1 из 10 индивидуальных значений 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 дозами. Не более 3 из 30 значений могут выходить за пределы 75–125 %, и все значения должны быть в пределах от 65 % до 135 %.

*Определение средней массы одной дозы*

*Способ 1.* Среднюю массу дозы (*mср*) рассчитывают, используя данные, полученные в ходе проведения испытания на «Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз».

*Способ 2*. Если указано в фармакопейной статье, среднюю массу одной дозы определяют по отдельной методике.

С помощью распылителя производят пять нажатий и высвобождают первые пять доз аэрозоля, упаковку с распылителем взвешивают с точностью до 0,01 г (*m*1*)*. Затем производят точное количество нажатий *(n*), указанное в фармакопейной статье (от 10 до 20) с интервалом не менее 5 с и взвешивают упаковку с распылителем с точностью до 0,01 г (*m*2).

Среднюю массу одной дозы в граммах (*mср*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$mср= \frac{m\_{1}- m\_{2}}{n} $$ | (1) |

Испытания проводят при температуре 20±2 ºС.

При отсутствии других указаний в фармакопейной статье, средняя масса одной дозы должна быть в пределах от 85 % до 115 % от заявленной массы дозы, указанной на этикетке.

***Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз. (Однородность дозирования).*** Испытание проводят для дозированных аэрозолей, представляющих собой эмульсии или суспензии.

Испытание аэрозолей для ингаляций проводят в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций» (испытание «Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз»).

Контроль показателя должен проводиться как для доз, высвобождаемых из одной упаковки, так 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 в виде аэрозоля.

При отсутствии других указаний в фармакопейной статье, отбор доз для испытания из 10 упаковок аэрозолей проводят следующим образом: из трёх упаковок необходимое количество доз высвобождают в начале, из четырёх упаковок – в середине, из трёх упаковок – в конце использования лекарственного препарата.

*Методика определения однородности доставляемых (высвобождаемых) доз (однородности дозирования) для одной упаковки.* 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 три раза, если иначе не указано в фармакопейной статье. Через 5 с выпускают одну дозу в приёмник аппарата. Содержимое приёмника собирают путём последовательных промываний и определяют содержание действующего вещества в объединённых промывных водах.

Испытание повторяют еще для 9 доз, указанных в фармакопейной статье. Рассчитывают среднюю доставляемую дозу (среднее значение содержания действующего вещества в одной доставляемой дозе лекарственного препарата) и отклонения индивидуальных значений от средней доставляемой дозы. Допустимые отклонения средней доставляемой (высвобождаемой) дозы должны быть от 85 % до 115 % от заявленного значения, указанного на этикетке.

Лекарственный 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, содержащих несколько действующих веществ, испытание на однородность доставляемых (высвобождаемых) доз должно быть выполнено для каждого вещества.

***Количество высвобождений из упаковки (количество доз в упаковке).*** Испытание проводят для дозированных аэрозолей в многодозовой упаковке одним из указанных методов.

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

Допускается проводить испытание одновременно с определением показателя «Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз» или показателя «Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз (Однородность дозирования)».

*Метод 2.* Упаковку взвешивают вместе с распылителем с точностью до 0,01 г *(m*3*).* Нажимая на распылитель, из упаковки выпускают всё содержимое и снова взвешивают упаковку вместе с распылителем с точностью до 0,01 г *(m*4*).*

Среднее количество доз *(nср*) в одной упаковке вычисляют по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $nср= \frac{m\_{3}- m\_{4}}{mср}$*,* | (2) |
| где | *nср* | – | среднее количество доз в одной упаковке; |
|  | $$m\_{3}$$ | – | первоначальная масса упаковки с распылителем, г; |
|  | $$m\_{4}$$ | – | масса упаковки с распылителем после полного извлечения её содержимого, г; |
|  | $$mср$$ | – | cредняя масса одной дозы, рассчитанная при определении показателя «Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз», г. |

Количество доз, полученное в результате испытания, должно быть не менее, указанного на этикетке.

***Размер частиц.*** Испытание проводят для аэрозолей, представляющих собой суспензию действующих веществ, не предназначенных для ингаляций. Методика определения и требования к размеру частиц должны быть указаны в фармакопейной статье.

***Респирабельная фракция. (Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц).*** Испытание проводят для аэрозолей, предназначенных для ингаляций, в соответствии с ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***pH.*** Испытание проводят, если указано в фармакопейной статье, потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия». Значение рН указывают в фармакопейной статье.

***Вода.*** Испытание проводят, если указано в фармакопейной статье в тех случаях, когда содержание воды может оказать влияние на характеристики (биодоступность действующего вещества/веществ, на стабильность и т.д.) лекарственного препарата в лекарственной форме «Аэрозоли».

Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение воды» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Микробиологическая чистота.*** Испытание проводят для всех аэрозолей, за исключением стерильных, в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

***Стерильность.*** Испытание проводят для аэрозолей, к которым предъявляется требование стерильности, в соответствии с ОФС «Стерильность».

**Маркировка**

В соответствии с ОФС «Маркировка лекарственных средств».

Для аэрозолей должны быть предусмотрены предупредительные надписи: «Хранить вдали от источника огня, отопительной системы и прямых солнечных лучей», «Не вскрывать», «Предохранять от падений и ударов» и, при необходимости, другие надписи.