**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лиофилизаты** |  | **ОФС.1.4.1.0031** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.4.1.0031.18** |

|  |
| --- |
|  |

Лиофилизаты − твёрдая лекарственная форма в виде порошка или пористой массы, полученная путём лиофилизации лекарственных средств жидкой или мягкой консистенции.

Лиофилизаты могут содержать одно или несколько действующих веществ с добавлением или без добавления вспомогательных веществ.

Лиофилизаты могут использоваться для получения других лекарственных форм:

- *лиофилизат для приготовления раствора* и *лиофилизат для приготовления спрея* − лиофилизат, предназначенный для получения раствора или спрея путём его растворения в соответствующем растворителе;

- *лиофилизат для приготовления суспензии* и *лиофилизат для приготовления эмульсии* − лиофилизат, предназначенный для получения суспензии или эмульсии путём его диспергирования в соответствующем растворителе;

- *лиофилизат для приготовления капель* и *лиофилизат для приготовления концентрата* − лиофилизат, предназначенный для получения капель или концентрата путём его растворения или диспергирования в соответствующем растворителе.

По способу/пути введения или применения лекарственные формы, полученные из лиофилизатов, предназначенных для их приготовления, наиболее часто используют для парентерального применения, но могут быть также использованы для приёма внутрь, для наружного применения, для местного применения. Для обозначения таких лиофилизатов используют термин *«Лиофилизат для приготовления…*» с указанием наименования получаемой лекарственной формы и способа/пути её введения или применения, например, «Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий», «Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения»; «Лиофилизат для приготовления капель глазных» и др.

Лиофилизаты, как правило, являются дозированной лекарственной формой.

Лиофилизаты могут быть использованы в качестве фармацевтических субстанций при производстве лекарственных препаратов в других лекарственных формах.

**Особенности технологии**

Метод лиофилизации (лиофильной сушки), используемый для производства лиофилизатов, представляет собой процесс удаления растворителя из замороженного материала путём возгонки (сублимации) кристаллов растворителя в условиях вакуума, т.е. превращения его в пар, минуя жидкую фазу.

Процесс лиофилизации состоит из трёх основных стадий: замораживания, сублимации кристаллов растворителя (первичной сушки) и удаления остатков растворителя (вторичной сушки).

Температурный режим замораживания определяется эвтектической зоной для лиофилизируемого лекарственного средства и для лиофилизации выбирают эвтектическую температуру замораживания, при которой достигается максимальная концентрация действующего вещества.

При замораживании растворов, содержащих воду с растворёнными в ней веществами, сначала замерзает чистая вода, а вещества концентрируются в незамерзающей части до тех пор, пока раствор не достигнет эвтектической концентрации, при которой образуется физически однородная (гомогенная) смесь двух или более твёрдых кристаллических веществ.

Скорость замораживания может быть различной. Быстрое замораживание применяют при производстве лекарственных средств, для которых важно сохранение клеточной структуры, например, плазмы крови, микроорганизмов и др. Для быстрого замораживания используют сжиженные газы или охлаждающие смеси. Большинство других лекарственных средств подвергают медленному замораживанию в морозильных камерах или в воздушной среде в камерах сублимационных установок.

Удаление остатков растворителя осуществляется главным образом за счёт сублимации, проводимой под вакуумом или значительно реже − в инертном газе, при этом происходит удаление остатков растворителя из замороженного объекта без образования жидкой фазы.

При производстве лиофилизатов используют различные вспомогательные вещества: растворители, солюбилизаторы, наполнители, антимикробные консерванты, регуляторы рН, стабилизаторы, криопротекторы и др. Вспомогательные вещества должны обеспечить сохранение надлежащего терапевтического эффекта и фармакокинетических параметров лекарственного препарата.

Наиболее часто лиофилизацию проводят из водного раствора. Также могут быть использованы неводные растворители, их применение позволяет увеличить скорость сублимации (первичной сушки), уменьшить время растворения или диспергирования лиофилизата при получении конечной лекарственной формы и улучшить её стабильность.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственной формы «Лиофилизаты» должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту; в установленных случаях, при получении стерильных лекарственных форм, должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность. При получении стерильных лиофилизатов используют методы стерилизации в соответствии с ОФС «Стерилизация».

Должны быть приняты меры, обеспечивающие однородность дозирования или однородность массы при внутрипроизводственном контроле за количеством раствора перед лиофилизацией.

**Испытания**

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

Восстановленные лекарственные формы, полученные с использованием лиофилизатов, предназначенных для их приготовления путём растворения или диспергирования, должны соответствовать требованиям ОФС, регламентирующих качество полученных лекарственных форм.

Лиофилизаты, предназначенные для приготовления лекарственных форм для парентерального применения, должны соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения».

Лиофилизаты, предназначенные для приготовления капель глазных, должны соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для офтальмологического применения».

Лиофилизаты, предназначенные для приготовления лекарственных форм для ингаляций, должны выдерживать требования ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

**Описание.** Лиофилизаты характеризуют, отмечая внешний вид (сухая пористая масса, в виде таблетки, цельная или раскрошенная масса и др.), органолептические (цвет, запах) и другие свойства в соответствии с требованиями фармакопейной статьи.

***Вода*** или ***Потеря в массе при высушивании.*** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение воды» или ОФС «Потеря в массе при высушивании» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

Показатели «Потеря в массе при высушивании» и «Вода» не являются альтернативными, когда определение показателя «Потеря в массе при высушивании» необходимо для контроля содержания остаточных органических растворителей.

***Однородность массы*.** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Испытание не применяют в случае, если предусмотрено испытание по показателю «Однородность дозирования» для всех действующих веществ.

**Однородность дозирования.** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

***Время растворения или диспергирования.*** Испытание проводят для лиофилизатов, предназначенных для получения восстановленных жидких лекарственных форм путём растворения или диспергирования лиофилизатов, в соответствии с ОФС «Время растворения или диспергирования» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

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

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