Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов   
медицинский университет»

Кафедра фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

Утверждено на заседании кафедры

фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

протокол № \_\_ от \_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_ г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ОБУЧАЮЩИМСЯ

для лабораторного занятия

по промышленной технологии лекарственных средств

специальности 1 -79 01 08 «Фармация»

4 курс, фармацевтический факультет

дневная форма получения высшего образования

**Тема занятия:** Промышленное производство аэрозолей.

**Продолжительность:** 4 часа

Составители:

О.М. Хишова, заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор

Витебск, 2024 г.

**Мотивационная характеристика необходимости изучения темы**

**Цели и задачи занятия:**

**Обучающие цели:**

1. Закрепить знания студентов по характеристике, классификации и промышленному производству аэрозолей.
2. Научить студентов составлять схему технологического процесса производства аэрозолей.
3. Научить студентов проводить анализ готового продукта.

**Развивающие цели:** Формирование у студентов внимательности, наблюдательности при рассмотрении вопросов занятия и при отработке практических навыков.

**Воспитательные цели**: Формирование у студентов ответственности за порученное дело, аккуратности в выполнение практической части занятия, исполнительности, добросовестности, понимания значимости профессии.

В ходе изучения темы учебного занятия обучающийся должен

**изучить:**

основные понятия: определение аэрозоли, фармацевтические аэрозоли, медицинские аэрозоли; клапанно-распылительное устройство аэрозолей; лекарственные средства для ингаляций, лекарственные средства, находящиеся под давлением; жидкие лекарственные средства для ингаляций; порошки для ингаляций; аэрозольная упаковка; аэрозольные баллоны; пропелленты, спреи.

вопросы промышленного производства и контроля качества аэрозолей;

технологическое оборудование, применяемое для производства аэрозолей.

**научиться:**

проводить стандартизацию аэрозолей.

**отработать:**

навыки составления технологических схем производства фармацевтических аэрозолей.

**Практические навыки, формируемые при проведении занятия, в том числе с использованием симуляционных технологий обучения:**

1. Практический навык: составление технологических схем производства фармацевтических аэрозолей.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на характеристику аэрозолей как лекарственной формы и особенности их промышленного производства на фармацевтических предприятиях и контроль качества. Изучить аэрозольную упаковку, которая состоит из баллона, клапанно-распылительного устройства, лекарственного средства и пропеллента (жидкий, твердый, газообразный). Обратить внимание на пути совершенствования аэрозольных упаковок.

Аэрозоли – дисперсные системы, состоящие из газовой среды, в которой взвешены твердые или жидкие частицы. Термин аэрозоль относится ко всем аэродисперсным системам, если их рассматривать с точки зрения физической химии. В фармации аэрозоль – это лекарственное средство, находящиеся в герметичном баллоне под давлением. С медицинской точки зрения – это способ применения лекарственного средства, действие которого проявляется в распылении дисперсных систем.

***Пути совершенствования аэрозольных упаковок.***

На сегодняшний день определились четыре направления:

- аэрозольные упаковки с пропеллентами, которые не содержат фтора, использование насыщенных парафиновых углеводородов метанового ряда: пропан, бутан, изобутан и сжатые газы: азот, закись азота, двуокись углерода;

- двухкамерные баллоны, в которых пропеллент отделяется от продукта и не поступает в окружающую среду;

- беспропеллентовые упаковки с механическим распылителем насосного типа;

- сжимаемые полимерные и другие баллоны.

При поиске адекватного пропеллента было изучено около 15000 веществ. Только гидрофторуглероды были признаны единственными веществами, способными заменить фреон. В отличие от фреона, гидрофторуглероды не содержат атомов хлора, не разрушают озоновый слой, практически не вызывают «парникового эффекта» и абсолютно не токсичны.

В баллоне дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ), где в качестве пропеллента используются гидрофторуглероды, лекарственное средство содержится не в виде суспензии, а в форме раствора, для стабилизации которого используются этанол и цитраты. Это исключает необходимость предварительного встряхивания ингалятора перед употреблением и удерживания его вверх дном при выполнении ингаляции. Однако пациент после ингаляции может ощущать во рту привкус алкоголя и лимона.

На сегодняшний день в странах СНГ успешно используется бесфреоновая форма бронхолитиков – Беротек Н и Беродуал Н. ДАИ обладают целым рядом преимуществ. Размер частиц беклометазона уменьшился с 3,5 до 1,1 мкм, а легочная депозиция увеличилась с 4 до 56% соответственно. Это позволило снизить дозы беклометазона при использовании гирофторуглеродных ДАИ у пациентов бронхиальной астмой в 2,6-3,2 раза. Таким образом, использование бесфреоновых ДАИ улучшает воспроизводимость ингаляционной дозы, ее доставку, упрощает технику ингаляций.

В области создания различных аэрозольных упаковок все большее распространение получает упаковка, получившая название «барьерной». Суть ее заключается в том, что продукт отделен от пропеллента «барьером» - подвижной перегородкой, исключающей контакт между ними. При этом расширяются возможности упаковки, исключается химическое взаимодействие между пропеллентом и продуктом, а также поступление пропеллента в атмосферу. Конструктивно двухкамерные аэрозольные упаковки выполняются в различных вариантах: с поршнем, с вкладышем, с внутренним мешочком.

Количество пропеллента в таких упаковках незначительно, поэтому струя, выдаваемая из них, недостаточно дисперсна. Для повышения дисперсности подбирают маловязкие рецептуры, уменьшают проходные сечения отверстий и каналов или вводят в препарат очень малые количества пропеллента.

Альтернативой аэрозольной упаковке также является упаковка, снабженная микронасосом (механическим пульверизатором). Пульверизатор в виде миниатюрного поршневого насоса, работающего от нажатия пальцем, навинчивается на горловину баллона (чаще стеклянного). Тонкодисперсную струю в таких случаях получают при сочетании высокого гидравлического давления, развиваемого насосом, с малым проходным сечением клапанов. Подобные насосы непригодны для распыления суспензий с высоким содержанием твердых веществ, пленкообразующих препаратов, пен и других высоковязких систем.

Сжимаемые баллоны получают из эластичных полимеров (полиолефинов, акрилонитрила, полиэфира, полиуретановых смол). Принцип их работы основан на действии мускульной силы сжатия такого баллона и выдавливании продукта через сопло с малым сечением. Такие упаковки являются самыми дешевыми, однако они требуют значительных усилий для приведения их в действие и выдают грубодисперсную струю.

Всем перечисленным упаковкам присущ один общий недостаток – невозможность достижения достаточного внутреннего давления, сравнимого с давлением, создаваемым обычными аэрозольными упаковками с сжиженными пропеллентами.

**Общая фармакопейная статья на аэрозоли.**

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

Аэрозоли представляют собой двухфазные (газ и жидкость) или трехфазные (газ, жидкость и твердое вещество или жидкость) системы.

Двухфазные аэрозоли состоят из раствора фармацевтической субстанции в сжиженном пропелленте с добавлением растворителей, обеспечивающих Растворимость фармацевтических субстанций.

Трехфазные аэрозоли состоят из суспензии или эмульсии фармацевтических субстанций и пропеллента.

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

Аэрозоли могут быть дозированными и недозированными.

Вспомогательные вещества, входящие в состав аэрозолей, должны быть разрешены к медицинскому применению, 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, пленкообразователи, 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 емкости 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 производстве, упаковке, хранении и транспортировании аэрозолей должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Стерильные аэрозоли производят с использованием материалов и методов, исключающих возможность микробного загрязнения и роста микроорганизмов и обеспечивающих их стерильность в соответствии с ОФС «Стерильность».

Испытания. Аэрозоли должны соответствовать общим требованиям ОФС «Лекарственные формы» и выдерживать следующие испытания, характерные/универсальные 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 требованиями 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 требованиями 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 трех упаковок необходимое количество доз высвобождают в начале, из четырех упаковок – в середине, из трех 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 три 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. Определяют 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 (m1). Затем производят точное количество нажатий (n), указанное в фармакопейной статье (от 10 до 20) с интервалом 10–15 с и взвешивают упаковку с распылителем с точностью до 0,01 г (m2).

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

mср= m1 − m2/ n

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 трех упаковок необходимое количество доз высвобождают в начале, из четырех упаковок – в середине, из трех 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 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. Определяют среднюю доставляемую дозу (среднее значение содержания действующего вещества в одной доставляемой дозе лекарственного препарата) и отклонения индивидуальных значений от средней доставляемой дозы. Допустимые отклонения должны быть от 85 до 115% от 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 высвобожденных доз.

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

Метод 2. Упаковку взвешивают вместе с распылителем с точностью до 0,01 г (m3). Нажимая на распылитель, из упаковки выпускают всё содержимое и снова взвешивают упаковку вместе с распылителем с точностью до 0,01 г (m4).

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

nср. = m3 - m4/mср,

где n – среднее количество доз в одной упаковке;

m3 – первоначальная масса упаковки с распылителем, г;

m4 – 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.

Полученное в результате испытания количество доз 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 требованиями ОФС «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц» с 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. Все аэрозоли, за исключением стерильных, должны выдерживать требования ОФС «Микробиологическая чистота».

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

Масса содержимого упаковки. Испытание проводят недозированных аэрозолей в соответствии с требованиями ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

При маркировке 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.

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Характеристика ингаляционного пути введения лекарственных средств. Лекарственные средства для ингаляций, их характеристика и классификация.

2. Жидкие лекарственные средства для ингаляций: лекарственные средства, которые переводятся в парообразное состояние; жидкие лекарственные средства для распыления; дозированные лекарственные средства для ингаляций, находящиеся под давлением.

3. Испытания для лекарственных средств для ингаляций: однородность высвобождаемой дозы, размер частиц, число доз в ингаляторе.

4. Порошки для ингаляций, их испытания: размер частиц, число доз в многодозовом ингаляторе.

5. Характеристика лекарственных средств, находящихся под давлением.

6. Характеристика и классификация аэрозолей. Требования, предъявляемые к лекарственным средствам, находящимся под давлением: размер частиц, доза, полученная при одном нажатии на дозирующий клапан и др.

7. Вспомогательные вещества, используемые в производстве аэрозолей: пропелленты, растворители, солюбилизаторы, поверхностно-активные вещества, пленкообразователи и др.

8. Технологическая схема производства аэрозолей.

9. Характеристика аэрозольных баллонов, клапанно-распылительных систем. Методы наполнения аэрозольных баллонов.

10. Номенклатура аэрозолей: ингалипт, каметон, левовинизоль и др. Оценка качества аэрозольной упаковки.

11. Техника безопасности при производстве, транспортировке и хранении аэрозольных упаковок. Экологические проблемы производства аэрозолей.

12. Упаковка, маркировка, хранение аэрозолей.

Практическая часть

1. Начертить схему технологического процесса производства аэрозолей.
2. Перечислить показатели качества аэрозолей.

Производство аэрозолей осуществляется на специализированных химико-фармацевтических предприятиях с высокой автоматизацией производства.

Технологический процесс состоит из следующих стадий:

**I. Производство баллонов и клапан распылительных устройств.** Эта стадия может отсутствовать, если они поступают со смежных производств.

**II. Приготовление концентратов лекарственных и вспомогательных веществ (без пропеллента).** Готовят в соответствии с производственным регламентом в реакторах-смесителях. В связи с тем, что их перекачивают с помощью насосов на линию наполнения баллонов, концентраты должны быть жидкими, невязкими и индифферентными по отношению к материалам и пропеллентам.

Как правило, концентрат состоит из одного или нескольких лекарственных средств, растворенных или измельченных в растворителях с применением вспомогательных веществ (ПАВ, солюбилизаторы, сорастворители). Концентрат-раствор получают при непосредственном растворении лекарственных средств в части пропеллента или сорастворителя, который полностью смешивается с пропеллентом и обладает малой летучестью. Концентраты-эмульсии (суспензии) получают в том случае, если лекарственное средство измельчается в растворителе, сорастворителе или других вспомогательных жидкостях. Готовый концентрат из реактора перекачивают в сборники, откуда он подается на автоматическую линию заполнения баллонов.

**Например,** для получения концентрата аэрозоля «Ингалипт» готовят водный раствор стрептоцида, норсульфазола, сахара и глицерина. Отдельно растворяют в спирте при перемешивании тимол, масло эвкалиптовое и мятное, твин-80. Далее водный раствор из реактора при помощи вакуума перекачивают в реактор со спиртовым раствором при включенной мешалке и перемешивают в течение 15-20 мин. Полученный концентрат направляют на фильтрацию под давлением, после чего с помощью насосов подают на линию наполнения.

**III. Получение смеси пропеллентов.** Осуществляют на отдельном участке, используя для этого специальные реакторы и избыточное давление. Для обеспечения рабочего давления в аэрозольном баллоне (2-3 атм.) комбинируют основные пропелленты с высоким давлением насыщенных паров со вспомогательными, имеющими низкое давление. Для транспортировки пропеллентов на линию наполнения применяют способы:

* подачу пропеллента с помощью избыточного давления, создаваемого в емкости либо азотом, либо нагретыми парами самих фреонов;
* перекачивание насосом и др.

**IV. Наполнение аэрозольных баллонов**. Предложено много способов наполнения. Выбор способа зависит от физических свойств пропеллента. Если применяют сжатый газ, то наполнение проводится только под давлением. В случае использования сжиженных газов аэрозольные баллоны можно наполнить как под давлением, так и при низких температурах в морозильных камерах. Чаще используется метод с применением избыточного давления. Сначала в аэрозольный баллон помещают лекарственный концентрат, затем удаляют воздух и баллон заполняют инертным газом. Затем баллон герметизируют клапаном, через который вводят пропеллент.

**V. Стандартизация.**

Стандартизация аэрозолей включает несколько видов контроля: органолептический, физико-химический, химический и биологический (при содержании сердечных гликозидов) контроль.

Показатели качества для лекарственных средств, находящихся под давлением: описание, проверка на герметичность, измерение давления внутри контейнера, определение процента выхода содержимого контейнера, идентификация, сопутствующие примеси, микробиологическая чистота, количественное определение.

Для лекарственных средств, оснащенных дозирующим клапаном, дополнительно контролируют среднюю массу лекарственного средства в одной дозе и количество извлекаемых доз. Для лекарственных средств в виде суспензий или эмульсий, предназначенных для общего действия, находящихся под давлением с клапаном дозирующего действия, дополнительно контролируют однородность дозирования.

Для лекарственных средств, находящихся под давлением в виде суспензий для введения в бронхи и легкие, дополнительно контролируют размер частиц.

Для лекарственных средств, выдаваемых в виде пен, дополнительно контролируют относительную плотность и время расширения.

Внутреннее давление в аэрозольной упаковке должно соответствовать требованиям частной статьи. Его определяют манометром, класс точности которого должен быть 2,5. Заполненные упаковки проверяются на прочность и герметичность.

Качественные и количественные показатели контролируются методами анализа отдельных ингредиентов аэрозоля.

Процент выхода содержимого аэрозольного баллона (Х,%) вычисляют по формуле:

X= m1-m4/m5 100, где

m1 - масса всей упаковки с содержимым, г;

m4 – масса пустого баллона, г;

m5 – масса содержимого, указанного на этикетке, г.

Определение средней массы препарата в одной дозе проводят по формуле:

mср = m2 – m3/n, где

m2  - масса баллона после первых 5-ти нажатий, г;

m3 – масса баллона после 10-20 нажатий, г;

n – число нажатий, указанных в частной статье.

Количество извлекаемых доз лекарственного средства из контейнера определяют по формуле:

N = m1-m4/ mср

В соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь проводят следующие ***испытания для дозированных лекарственных средств для ингаляций, находящихся под давлением***: однородность высвобождаемой дозы, размер частиц, число доз в ингаляторе.

**VI. Маркировка, упаковка** осуществляется согласно действующим нормативно-правовым актам. Хранение. Если нет указаний в частных статьях, то аэрозоли хранят при температуре от 00до 350С. При их транспортировке следует избегать ударов, падения, воздействия высоких температур и прямых солнечных лучей. На складах следует постоянно контролировать чистоту воздуха в виду возможной утечки пропеллента.

Чистые баллоны поступают на приемное устройство в начале конвейера. После продувки сжатым воздухом баллоны по конвейерной ленте подают на расфасовку концентрата, заполняются им и движутся дальше к месту вакуумирования и крепления клапана. Подача концентрата к дозатору, где заполняются баллоны, осуществляется из отделения приготовления по трубопроводам. Одновременно с креплением клапана на баллоне производится их вакуумирование и герметизация. Герметичные баллоны подают к автомату наполнения, где под давлением в них нагнетается доза пропеллента, подаваемая с участием подготовки пропеллентов.

Заполненные баллоны испытывают на прочность и герметичность в водяной ванне с температурой 450-500С. После ванны баллоны сушат струёй теплого воздуха в сушильном тоннеле, взвешивают на автоматических весах, затем на баллоны надевают распылители и защитные колпачки. На заполненные и проверенные баллоны наносят маркировку, после чего они поступают на упаковку.

**Номенклатура фармацевтических аэрозолей**

* «Амипровизоль» (анестезин, ментол, прополис, витамин Д2, глицерин, этанол, смесь фреонов, отдушки). Применяют при лечении ожогов.
* «Гипозоль» (масло облепиховое, метилурацил, этазол натрия, эмульгатор   
  Т-2, пропиловый эфир параоксибензойной кислоты, этанол, вода, хладон-12). Оказывает регенерирующее, противовоспалительное действие на кожу и слизистые.
* «Гипозоль А» содержит дополнительно аекол и применяется в гинекологии.
* «Олазоль» (масло облепиховое, анестезин, левомицетин, кислота борная, хладон -12). Оказывает противомикробное и анестезирующее действие.
* «Промизоль» (прополис, твин-80, масла эвкалиптовое и гвоздичное, вода, азот). Оказывает противовоспалительное действие и антимикробное.
* «Пропазол» (прополис, глицерин, этанол, хладон-12). Оказывает противовоспалительное и антимикробное действие.
* «Статизоль» (масло облепиховое, фурацилин, сополимер метакрилата с метакриловой кислотой, ацетон, фреон-12). Гемостатическое средство.
* «Ингалипт» (норсульфазол, стрептоцид, тимол, масла эвкалиптовое и мятное, этанол, сахар, глицерин, сжатый азот), Оказывает противовоспалительное и антимикробное действие.
* «Левовинизоль» (левомицетин, винилин, линетол, этанол, цитраль, хладон). Применяется для лечения ожогов.
* «Каметон» (хлорбутанолгидрат, камфора, ментол, масла эвкалиптовое и вазелиновое, фреон-1). Применяют при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей.

Также выпускаются «Винизоль», «Нитазоль», «Сальбутамол», «Цимезоль», «Камфен» и др.

**Современные системы доставки аэрозольных препаратов.**

В настоящее время в клинической практике используются несколько систем доставки аэрозольных препаратов:

- дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ) – фреоновые и бесфреоновые;

- комбинации ДАИ со спейсером;

- дозирующие порошковые ингаляторы (ДПИ);

- небулайзерыю

**Спейсер** – представляет собой объемную камеру (аэрозольный резервуар), которая соединяет дозирующие аэрозольные ингаляторы с дыхательными путями больного. В спейсер частицы лекарственного средства попадают из ингалятора и находятся внутри камеры во взвешенном состоянии около 20с. В течение этого времени больной может вдохнуть препарат за один или несколько раз, не беспокоясь о координации вдоха с нажатием на клапан ингалятора.

В **дозирующих порошковых ингаляторах** лекарственное вещество используется в виде мелкодисперсного порошка, помещенного в блистеры из двойной фольги, которые симметрично расположены на диске. Для эффективного использования ДПИ пациент должен осуществлять вдох через ингалятор с максимальным усилием. Выдыхать в ДПИ нельзя, чтобы не «выдуть» дозу из ингалятора.

**Небулайзеры** в переводе с латинского языка означает туман или облачко.

Основными элементами любой небулизационной системы являются:

- емкость для растворов лекарственных средств;

- генератор аэрозоля, обычно компрессор;

- элементы для доставки аэрозоля в верхние дыхательные пути (трубки, мундштук, загубник, маски).

Аэрозоль в дыхательные пути доставляется непосредственно через загубник, мундштук или лицевую маску. Эти системы доставки считаются достаточно эффективными, однако использование маски примерно вдвое уменьшает доставку аэрозоля в легкие. Рекомендуют более широкое применение загубников, а лицевые маски чаще используют у детей до 3-х лет и при неотложной терапии.

**Задания и вопросы для контроля усвоения темы**

1. Дать определение аэрозоли.
2. Классификация аэрозолей. Аэрозоли фармацевтические и медицинские.
3. Характеристика аэрозольных упаковок и клапанно-распылительных систем.
4. Характеристика клапанов, их классификация по конструкции запирающего механизма, принципу действия, способу крепления на баллоне, способу эвакуации содержимого, назначению.
5. Характеристика пропеллентов, их классификация по величине давления насыщенных паров, агрегатному состоянию при нормальных условиях.
6. Современная номенклатура пропеллентов.
7. Технологическая схема производства аэрозолей, технологические стадии и операции с указанием видов контроля.
8. Перечислить способы наполнения аэрозольных баллонов содержимым. Понятие двухфазные и трехфазные системы
9. Аэрозоли растворы, суспензии, эмульсии, пенные.
10. Пены водные, водно-спиртовые, неводные.
11. Стандартизация аэрозолей.
12. Номенклатура фармацевтических аэрозолей.

**Литература**

**Основная:**

* + - 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. –1220с.
      2. Государственная фармакопея Республики Беларусь в 2 т. Т.2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368с.
      3. Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств / В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 567с.
      4. ТКП 030 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 216с.
      5. Хишова, О.М. Руководство для выполнения курсовых работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск: ВГМУ, 2016. – 128с.
      6. Хишова, О. М. Руководство для выполнения лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск, ВГМУ, 2020. – 314с.
      7. Хишова, О. М. Практическое руководство по выполнению лабораторных работ по фармацевтической технологии промышленного производства лекарственных средств для студентов 5 курса заочного отделения / О. М. Хишова – Витебск, 2012. – 182с.
      8. Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

**Дополнительная:**

* + - 1. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
      2. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
      3. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472с.

Зав. кафедрой фармацевтических технологий

с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова