

ВИРОБНИЦТВО

Діючі речовини, якщо необхідно, здрібнюють, просіюють, змішують з основою безпосередньо або після розчинення, або розтирання з невеликою кількістю води, гліцерину, вазелінового масла або іншого підходячого розчинника. Термолабільні речовини додають до напівохололої маси безпосередньо перед формуванням супозиторіїв.

Як ліпофільні основи для виготовлення супозиторіїв застосовують масло какао, сплави масла какао з парафіном і гідрогенізованими жирами, рослинні й тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів із воском, твердим парафіном та інші основи, дозволені до медичного застосування.

Як гідрофільні основи використовують желатино-гліцеринові гелі, сплави макрогелів із різними молекулярними масами й інші речовини, дозволені до медичного застосування. Желатино-гліцеринову основу виготовляють із желатину медичного, гліцерину і води.

При виготовленні супозиторіїв можуть застосовуватися бутилгідрокситолуол, бутилгідроксианізол, лимонна кислота, емульгатори, аеросил й інші допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu

Там, де це необхідно, до лікарських засобів, що знаходяться під тиском, ставлять додаткові вимоги, зазначені в інших статтях, наприклад, «Лікарські засоби для інгаляцій», «Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування», «Порошки для зовнішнього застосування», «Назальні лікарські засоби» та «Вушні лікарські засоби».

ВИЗНАЧЕННЯ

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, – лікарські засоби, що знаходяться у спеціальних контейнерах під тиском газу і містять одну або більше діючих речовин. При приведенні в дію відповідного клапану ці лікарські засоби виходять з контейнера у вигляді аерозолу (дисперсії твердих або рідких часток в газі, розмір яких має відповідати призначенню лікарського засобу), рідини або м'якої піни. Тиск, необхідний для виходу лікарського засобу з контейнера, створюють відповідні пропеленти.

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, являють собою розчин, емульсію або суспензію. Вони призна-

чені для місцевого нанесення на шкіру чи слизові оболонки різних порожнин тіла або для інгаляцій. Можуть бути використані відповідні допоміжні речовини, наприклад, розчинники, сольобілізатори, емульгатори, суспендуючі речовини, а також ковзні речовини, що запобігають закупорці клапана.

Пропеленти. Пропеленти являють собою зріджені під тиском газу, стиснуті газу або низькокиплячі рідини. Зрідженими газами є, наприклад, фторовані вуглеводні та вуглеводні з низькою молекулярною масою (такі як пропан або бутан). Стиснутими газами є, наприклад, вуглецю діоксид, азот і азоту оксид.

Можуть використовуватися суміші пропелентів для одержання розчину з оптимальними властивостями і бажаними характеристиками тиску, витягання і розпилення.

Контейнери. Контейнери мають бути міцними і стійкими до внутрішнього тиску. Вони можуть бути виготовлені з металу, скла, пластика або комбінації цих матеріалів; матеріали контейнера мають бути сумісними з його вмістом. Скляні контейнери повинні мати захисне пластикове покриття.

Розпилюючі пристрої. Клапан має герметично закривати контейнер у неробочому положенні і дозволити регулювати вихід лікарського засобу в процесі використання. На характеристики розпилення впливає тип розпилюючого пристрою, зокрема розміри, кількість і розташування отворів. Деякі клапани забезпечують неперервний вихід, інші (дозуючі клапани) видають відміряну кількість лікарського засобу при кожному приведенні в дію.

Матеріали, використовувані для виробництва клапанів, мають бути сумісними зі вмістом контейнера.

Вимоги до лікарських засобів, що знаходяться під тиском. Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, мають бути споряджені відповідним пристроєм для доставки, що відповідає їх призначенню.

Якщо необхідно, можуть бути висунуті спеціальні вимоги до вибору пропелентів, до розміру часток та до дози, що доставляється дозуючими клапанами.

МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- спосіб застосування;
- запобіжні заходи;
- для лікарських засобів, що знаходяться у контейнері з дозуючим клапаном — кількість діючої речовини в одній дозі.

ВИПРОБУВАННЯ

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, звичайно контролюють за такими показниками якості: опис,

ідентифікація, мікробіологічна чистота, кількісне визначення діючих речовин і антимікробних консервантів.

Якщо необхідно, лікарські засоби, що знаходяться під тиском, додатково контролюють за такими показниками: супровідні домішки, вимірювання тиску всередині контейнера, перевірка на герметичність, перевірка роботи клапана, однорідність дози, що доставляється, доза дрібнодисперсних часток, число доз в одному контейнері або вихід вмісту контейнера, або маса вмісту контейнера.

Якщо необхідно, лікарські засоби, що знаходяться під тиском, можуть контролюватися також за іншими додатковими показниками. Ці показники та методики їх визначення зазначають в окремій статті.

Вимірювання тиску всередині контейнера. Проводять для лікарських засобів, що знаходяться під тиском, в яких як пропеленти використовують стиснуті гази. Методика вимірювання тиску має бути зазначена в окремій статті на лікарський засіб.

Перевірка контейнера на герметичність. Для перевірки контейнера на герметичність можуть бути використані такі методи (або одна з них).

Метод 1. Контейнер без ковпачка і розпилювача або насадки повністю занурюють у водяну баню при температурі $(45 \pm 5)^\circ\text{C}$ не менше як на 15 хв і не більше як на 30 хв для скляних балонів, покритих пластиком, покриттям, та не менше як на 10 хв і не більше як на 20 хв — для металевих балонів. Товщина шару води над штоком клапана має бути не менше 1 см. Не має спостерігатися виділення бульбашок газу.

Метод 2. Використовують для лікарських засобів для місцевого застосування із клапаном безперервної дії. Відбирають 12 контейнерів і записують дату та час проведення випробування з точністю до ± 0.5 год. Кожний контейнер зважують із точністю ± 1.0 мг і записують масу (W_1), в міліграмах. Витримують контейнери в вертикальному положенні при температурі $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ не менше 3 діб і знову зважують кожний контейнер (W_2), записують масу в міліграмах, дату та час із точністю до ± 0.5 год. Визначають час проведення випробування (T), в годинах. Розраховують швидкість витоку (мг/рік), для кожного контейнера за такою формулою:

$$(365)/(24/T)(W_1 - W_2)$$

Якщо випробування проводять для лікарських засобів у скляних контейнерах, покритих пластиком, перед початковим зважуванням, як описано вище, висушують контейнери в екзикаторі протягом 12–18 год і витримують в умовах постійної вологості протягом 24 год. Випробування проводять в тих же умовах постійної вологості. Кожний випробовуваний контейнер спорожняють, використовуючи безпечний метод (наприклад, охолоджують контейнер для зменшення внутрішнього тиску, знімають клапан і виливають вміст). Звільняють кожний контейнер від залишків за допомогою відповідного розчинника, потім ополіскують

декількома порціями *метанолу Р*. Збирають контейнер, встановлюючи назад клапан і всі складові, нагрівають при температурі 100°C протягом 5 хв. Охолюють, зважують, записують масу W_3 і визначають загальну масу вмісту ($W_1 - W_3$) для кожного випробовуваного контейнера.

Препарат витримує випробування, якщо середній витік для 12 контейнерів не перевищує 3.5 % за рік і витік з жодного контейнера не перевищує 5.0 % за рік. Якщо витік із одного контейнера більше 5.0 % за рік, але з жодного контейнера не більше 7.0 % за рік, випробування повторюють для додаткових 24 контейнерів. Витік не більше як з 2 контейнерів з 36 може складати більше 5.0 % за рік; витік з жодного контейнера не має перевищувати 7.0 % за рік.

Якщо маса вмісту контейнера менше 15 г, препарат витримує випробування, якщо середня швидкість витоку з 12 контейнерів не перевищує 525 мг за рік і з жодного контейнера не більше 750 мг за рік. Якщо витік із одного контейнера більше 750 мг за рік, але не перевищує 1.1 г за рік, визначають швидкість витоку з 24 контейнерів, як зазначено вище. Витік не більше як з 2 контейнерів із 36 може складати більше 750 мг за рік; витік із жодного контейнера з 36 не має бути більше 1.1 г за рік.

Визначення виходу вмісту контейнера. Не менше 4 контейнерів витримують при температурі 25°C до врівноваження внутрішнього тиску та зважують кожен окремо з точністю до 0.01 г. Видаляють вміст кожного контейнера шляхом періодичного натискання на клапан протягом 5 с з інтервалом між кожним натисканням, щоб запобігти значному охолодженню контейнера, до припинення виходу лікарського засобу. Зважують кожний контейнер знов. Розраховують масу вмісту, що вивільнився. Вихід вмісту кожного контейнера виражають як масу, або як відсоток виходу вмісту від номінальної маси, що зазначена на етикетці. Критерії прийнятності зазначають у окремій статті.

► М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Praeparationes molles ad usum dermicum

Вимоги даної статті поширюються на всі м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування. Там, де це необхідно, до м'яких лікарських засобів, призначених для застосування на певних поверхнях тіла або слизових оболонках, ставлять додаткові вимоги, зазначені в інших статтях, наприклад, «Вушні лікарські засоби», «Очні лікарські засоби», «Назальні лікарські засоби», «Лікарські засоби для ректального застосування» та «Лікарські засоби для вагінального застосування».