

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. Охолоджують, 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».

ВИЗНАЧЕННЯ

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування призначені для місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм'якшувальної або захисної дії. За зовнішнім виглядом вони мають бути однорідними.

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування складаються із простої або складної основи, в якій звичайно розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин. Залежно від складу основа може впливати на активність лікарського засобу.

Основа може складатися із природних або синтетичних речовин і може бути однофазовою або багатофазовою. Відповідно до характеру основи препарат може виявляти гідрофільні або гідрофобні властивості; він може містити підхожі допоміжні речовини, такі як антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори, загусники і пенетратори.

М'які лікарські засоби, призначені для застосування на шкірі з важкими ушкодженнями, мають бути стерильними.

Контейнери для м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають відповідати вимогам статей «*Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів*» (3.1 та підрозділи) та «*Контейнери*» (3.2 та підрозділи), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані як:

- мазі;
- креми;
- гелі;
- пасти;
- припарки,
- медичні пластири.

Залежно від їх структури мазі, креми і гелі звичайно виявляють в'язко-пружні властивості, а при високих швидкостях зсуву мають неньютонівський тип течії, наприклад, пластичний або псевдопластичний, та виявляють тиксотропні властивості. Пасти частіше виявляють дилатантність.

ВИРОБНИЦТВО

При розробці м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують необхідність застосування та ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті «*Ефективність антимікробних консервантів*» (5.1.3).

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування

мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті «*Мікробіологічна чистота лікарських засобів*» (5.1.4).

Стерильні м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і ріст мікроорганізмів відповідно до вимог статті «*Методи приготування стерильних продуктів*» (5.1.1).

При розробці м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування в однодозових контейнерах слід підтвердити, що номінальний вміст може бути витягнутий із контейнера.

При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають бути вжиті заходи, що забезпечують відповідність щодо встановлених реологічних властивостей. Якщо необхідно, можуть бути використані такі не обов'язкові випробування: вимірювання консистенції методом пенетрометрії (2.9.9), визначення в'язкості (відносна в'язкість) (2.2.10) і підхоже випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини/речовин.

При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, які містять одну або більше не розчинних в основі діючих речовин (наприклад, емульсії або суспензії), необхідно вжити заходи, що забезпечують однорідність одержаного препарату.

При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, які містять дисперговані частки, слід вжити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток, залежно від передбачуваного застосування, та його контроль.

ВИПРОБУВАННЯ

Стерильність (2.6.1). Якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб стерильний, він має витримувати випробування на стерильність.

ЗБЕРІГАННЯ

Якщо лікарський засіб містить воду або інші леткі компоненти, зберігають у повітронепроникних контейнерах. Стерильні лікарські засоби — в стерильних, повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття.

МАРКУВАННЯ

На етикетці зазначають:

- назву кожного антимікробного консерванта;
- стерильно, якщо необхідно.

Мазі

ВИЗНАЧЕННЯ

Мазі складаються із однофазної основи, в якій можуть бути дисперговані тверді або рідкі речовини.

ГІДРОФОБНІ МАЗІ

До складу гідрофобних мазей може бути включена тільки незначна кількість води або водних розчинів. Типовими основами, що застосовуються для їх складу, є вазелін, вазелінове або легке вазелінове масло, рослинні олії, тваринні жири, синтетичні гліцериди, воски і рідкі поліалкілсилоксани.

ВОДО-ЕМУЛЬСІЙНІ МАЗІ

До складу водо-емульсійних мазей може бути включена значна кількість води, тим самим утворюючи емульсії вода в маслі (в/м) або масло у воді (м/в) залежно від типу емульгатора. З цією метою можуть бути використані:

- емульгатори типу в/м, такі як спирти шерстного воску, ефіри сорбітолу, моногліцериди і жирні спирти;
- емульгатори типу м/в, такі як сульфатовані жирні спирти, полісорбати, цетостеарилові ефіри макрополу або ефіри жирних кислот із макроглолами.

Їх основи аналогічні основам гідрофобних мазей.

ГІДРОФІЛЬНІ МАЗІ

Гідрофільні мазі — лікарські засоби, що мають основу, яка змішується з водою. Як правило, вони складаються із суміші рідких і твердих макрогліцеридів (поліетиленгліколей). Вони можуть містити відповідну кількість води.

Креми

ВИЗНАЧЕННЯ

Креми — багатофазні лікарські засоби, що містять ліпофільну і водну фази.

ЛІПОФІЛЬНІ КРЕМИ

Для ліпофільних кремів дисперсійним середовищем є ліпофільна фаза. Вони містять такі емульгатори типу в/м, як спирти шерстного воску, ефіри сорбітолу і моногліцериди.

ГІДРОФІЛЬНІ КРЕМИ

Для гідрофільних кремів дисперсійним середовищем є водна фаза. Вони містять такі емульгатори типу м/в,

як натреві або триетаноламінові мила, сульфатовані жирні спирти, полісорбати, поліоксиетиленові жирні кислоти і ефіри жирних спиртів, у комбінації, якщо необхідно, з емульгаторами типу в/м.

Гелі

ВИЗНАЧЕННЯ

Гелі складаються із рідин, в яких досягнуто гелеутворення за допомогою підхожих гелеутворювачів.

ЛІПОФІЛЬНІ ГЕЛІ

Ліпофільні гелі (олеогелі) — лікарські засоби, основа яких звичайно складається із вазелінового масла з поліетиленом або з жирних олій і таких гелеутворювачей, як кремнію діоксид колоїдний, алюмінієве або цинкове мило.

ГІДРОФІЛЬНІ ГЕЛІ

Гідрофільні гелі (гідрогелі) — лікарські засоби, основа яких звичайно складається із води, гліцерину або пропіленгліколя і таких гелеутворювачів як крохмаль, похідні целюлози, карбомери і магній-алюмінієві силікати.

Пасти

ВИЗНАЧЕННЯ

Пасти — м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування, що містять значну кількість твердих речовин, рівномірно розподілених в основі.

Припарки

ВИЗНАЧЕННЯ

Припарки складаються з гідрофільної втримуючої тепло основи, в якій дисперговані тверді або рідкі діючі речовини. Ними звичайно густо змащують підхожу пов'язку і підігрівають перед аплікацією на шкіру.

Медичні пластири

ВИЗНАЧЕННЯ

Медичні пластири — еластичні лікарські засоби, що містять одну або більше діючих речовин. Вони при-

значені для застосування на шкірі. Розроблені для утримання діючої речовини або речовин у тісному контакті зі шкірою, так щоб ці речовини могли адсорбуватися повільно або діяти як захисні або кератолітичні засоби.

Медичні пластири складаються із липкої основи, яка може бути забарвлена і містити одну або більше діючих речовин, нанесеної однорідним шаром на відповідну підкладку, виготовлену з натуральних або синтетичних матеріалів. Вони не мають виявляти подразнюючої або сенсibilізуючої дії на шкіру. Липкий шар має бути вкритий підходящим захисним шаром, який видаляють перед аплікацією пластиру на шкіру. При видаленні захисної плівки препарат не має відшаруватися від підкладки.

Медичні пластири випускаються різних розмірів, безпосередньо пристосованих відповідно до їх призначення або у вигляді великих аркушів, які слід розрізати перед застосуванням. Пластири мають щільно прилипати до шкіри при м'якому натисненні і зніматися без помітних ушкоджень шкіри або відшарування препарату від підкладки.

ВИПРОБУВАННЯ

Розчинення. Для підтвердження відповідного вивільнення діючої речовини або речовин може бути використане підхоже випробування, наприклад, один із методів, описаних у статті «Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів» (2.9.4).

N

ВИЗНАЧЕННЯ

Лініменти — м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування, які плавляться при температурі тіла. До лініментів можуть бути віднесені мазі, креми, гелі та пасти, що характеризуються цією ознакою.

ВИПРОБУВАННЯ

М'які лікарські засоби звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Якщо необхідно, додатково контролюють розмір часток, рН, кислотне і перекисне числа, супровідні домішки, стерильність, герметичність контейнера.

М'які лікарські засоби, призначені для застосування на шкірі з важкими ушкодженнями мають бути стерильними, або відповідати вимогам статті «Ефективність антимікробних консервантів» (5.1.3, за критерієм А), та вимогам статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4, категорія 2^N).

Герметичність контейнера. Для стерильних і, якщо необхідно, для нестерильних м'яких лікарських засобів

проводять визначення герметичності контейнера відповідно до методики, викладеної у Додатку 1.

Кількісне визначення. Кількісний вміст визначуваних речовин виражають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в 1 г лікарського засобу, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Для консервантів регламентують і контролюють верхню і нижню межі вмісту. Для інших допоміжних речовин, здатних негативно впливати на фізіологічні функції, контролюють і регламентують верхню межу вмісту. Якщо допоміжна речовина впливає на біодоступність діючої речовини, регламентують верхню і нижню межі вмісту і проводять кількісне визначення.▲

ДОДАТОК 1

МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ ГЕРМЕТИЧНОСТІ КОНТЕЙНЕРА

Відбирають 10 туб лікарського засобу і ретельно витирають їх зовнішні поверхні фільтрувальним папером. Туби поміщають у горизонтальному положенні на аркуш фільтрувального паперу і витримують у термостаті при температурі $(60 \pm 3)^\circ\text{C}$ протягом 8 год.

На фільтрувальному папері не має бути патьоків із жодної з туб. Якщо патьоки спостерігаються лише з однієї туби, випробування проводять додатково ще з 20 тубами. Якщо патьоки спостерігаються більше як з однієї туби, результати випробування вважають незадовільними.

Результати випробування вважають задовільними, якщо не спостерігають патьоків з перших 10 туб або спостерігалися патьоки лише для однієї з 30 туб.

НАЗАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Nasalia

ВИЗНАЧЕННЯ

Назальні лікарські засоби являють собою рідкі, м'які або тверді лікарські засоби, призначені для введення в носові порожнини з метою одержання системної або місцевої дії. Вони містять одну або більше діючих речовин. Назальні лікарські засоби не мають справляти подразливої та іншої несприятливої дії на слизову носа та її волоски. Водні назальні лікарські засоби звичайно ізотонічні. Вони можуть містити допоміжні речовини, наприклад, для забезпечення необхідної в'яз-