**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пены лекарственные** |  | **ОФС.1.4.1.0033** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.4.1.0033.18** |

|  |
| --- |
|  |

Пены лекарственные − лекарственная форма, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию действующих и вспомогательных веществ (в том числе поверхностно-активных), которые находятся под давлением пропеллента в герметичной упаковке, снабжённой клапанно-распылительной системой, обеспечивающей высвобождение содержимого в виде дисперсии газа в жидких, реже твёрдых фазах.

Пены лекарственные представляют собой трёхфазную дисперсную систему, содержащую действующие вещества с добавлением поверхностно-активных вспомогательных веществ, растворителей и других веществ, находящихся под давлением газа-пропеллента.

В зависимости от природы дисперсионной среды различают водные и неводные пены лекарственные (водно-спиртовые, масляные и др.).

В зависимости от свойств фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, пены лекарственные могут быть быстроразрушающимися и стабилизированными.

В зависимости от способа/пути введения и применения выделяют, как правило, пены лекарственные для наружного применения и пены лекарственные для местного применения.

*Пена лекарственная для наружного применения* − пена, предназначенная для наружного применения; после оседания на месте применения может образовывать защитную плёнку.

К пенам лекарственным для местного применения относятся: *пена лекарственная вагинальная, пена лекарственная внутриматочная* и *пена лекарственная ректальная.*

Пены лекарственные могут быть дозированными и недозированными.

**Особенности технологии**

Вспомогательные вещества, входящие в состав пен лекарственных, должны обеспечивать оптимальные технологические характеристики лекарственной формы, быть совместимы с другими компонентами лекарственной формы и материалом упаковки.

Пены лекарственные могут быть получены с использованием водных и неводных растворителей. В качестве водных растворителей используют воду очищенную или воду для инъекций; неводных растворителей – спирты, минеральные и жирные масла и др.

В состав пен лекарственных обязательно вводят раствор поверхностно-активного вещества (веществ) и газ-пропеллент, а также стабилизаторы, антимикробные консерванты и другие вспомогательные вещества.

Поверхностно-активные вещества (например, полисорбаты) используют для обеспечения распределения газа в дисперсионной среде и стабилизации пены. Стабильная пена образуется, если пропеллент, как правило, вводят в состав дисперсной фазы (эмульсия типа «масло в воде»).

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

**Испытания**

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

***Описание***. Пены лекарственные характеризуют, отмечая внешний вид (консистенцию и др.), органолептические (цвета, запаха) и другие свойства высвободившегося содержимого упаковки в соответствии с требованиями фармакопейной статьи. При описании консистенции пен лекарственных могут быть применимы следующие термины: кремообразная, мелкоячеистая, пузырящаяся и др.

***рН*.** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Ионометрия». Определяют рН полученного водного раствора после оседания пены или после растворения лекарственного препарата в воде. Условия проведения испытания и значение рН указывают в фармакопейной статье.

***Давление в упаковке*.** Испытание проводят на стадии фармацевтической разработки и технологического процесса производства для пен лекарственных, в которых пропеллентами являются сжатые газы, в соответствии с ОФС «Давление в упаковке» и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***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 пен лекарственных в соответствии с ОФС «Выход содержимого упаковки».

***Однородность массы доз*.** Испытание проводят для дозированных пен лекарственных, представляющих собой растворы.

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 пены лекарственной.

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

Высвобождают одну дозу и отбрасывают её. Спустя не менее 5 с встряхивают упаковку в течение 5 с, снова высвобождают и отбрасывают одну дозу. Повторяют указанную процедуру ещё 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 ещё для 9 доз, указанных в фармакопейной статье. Рассчитывают среднюю массу дозы *(mср)* и отклонения индивидуальных значений 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 %.

***Количество доз в упаковке*.** Испытание проводят для дозированных пен лекарственных 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 доз» или показателя «Однородность дозирования».

*Метод 2.* Упаковку взвешивают вместе с распылителем с точностью до 0,01 г (*m1*)*.* Нажимая на распылитель, из упаковки выпускают всё содержимое и снова взвешивают упаковку вместе с распылителем с точностью до 0,01 г (*m2*).

Среднее количество доз (*n*ср) в одной упаковке вычисляют по формуле (1):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (1) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | − | cредняя масса одной дозы, рассчитанная при определении показателя «Однородность массы доз» , г. |

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

***Однородность дозирования*.** Испытание проводят для дозированных пен лекарственных, представляющих собой эмульсии или суспензии.

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.

При отсутствии других указаний в фармакопейной статье, отбор доз для испытания из 10 упаковок пен лекарственных 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 в виде пены лекарственной.

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 ещё 3 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 ещё для 9 доз, указанных в фармакопейной статье. Рассчитывают среднее значение содержания действующего вещества в одной дозе лекарственного препарата и отклонения индивидуальных значений отклонений от среднего значения

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 пен лекарственных, содержащих несколько действующих веществ, испытание на однородность дозирования должно быть выполнено для каждого вещества.

***Относительная плотность пены*.** Аэрозольный баллон выдерживают при температуре 25 °С в течение не менее 24 ч. Следят за тем, чтобы аэрозольный баллон не нагревался: устанавливают на насадку аэрозольного баллона жёсткую трубку длиной от 70 до 100 мм с внутренним диаметром отверстия около 1 мм. Аэрозольный баллон встряхивают для получения содержимого в виде однородной фазы, выпускают и отбрасывают от 5 до 10 мл пены. Взвешивают плоскодонную чашу вместимостью около 60 мл и высотой около 35 мм. Помещают конец жёсткой трубки, прикреплённой к насадке аэрозольного баллона, в угол чаши и нажимают насадку. Круговыми движениями равномерно заполняют чашу. После того, как пена полностью расширится, сглаживают её уровень, удалив излишки пены предметным стеклом. Взвешивают. Определяют массу такого же объёма воды, наполнив ту же чашу.

Относительную плотность пены (ρ) вычисляют по формуле (2):

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | |  | | --- | |  | | (2) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *m* | − | масса испытуемого образца пены лекарственной, г; |
|  | *е* | – | масса такого же объёма воды, г. |

Проводят три определения и рассчитывают среднее значение. Ни одно из полученных значений не должно отклоняться от среднего значения более чем на 20 %.

***Время пенообразования*.** Испытание проводят для пен лекарственных по методике, приведённой ниже. Прибор для определения времени пенообразования представлен на рис. 1. Прибор состоит из бюретки (*1*) вместимостью 50 мл, с внутренним диаметром 15 мм и ценой деления 0,1 мл, снабжённой запорным краном (*2*) с одним отверстием диаметром 4 мм. Отметка, соответствующая 30 мл, должна находиться на расстоянии не менее 210 мм от оси запорного крана. Нижняя часть бюретки соединена при помощи полимерной трубки (*3*) длиной не более 50 мм и с внутренним диаметром 4 мм с аэрозольным баллоном (*4*), оборудованным подходящей для данного соединения насадкой нажимного типа. Аэрозольный баллон выдерживают при температуре 25 °С в течение не менее 24 ч. Следят за тем, чтобы аэрозольный баллон не нагревался, встряхивают для получения содержимого в виде однородной фазы, выпускают и отбрасывают от 5 до 10 мл пены. Соединяют насадку аэрозольного баллона (*5*) и носик бюретки. Открывают запорный кран, нажимают на насадку и выпускают одну дозу пены объёмом около 30 мл, закрывают запорный кран и одновременно включают секундомер. Наблюдают за объёмом пены в бюретке, каждые 10 с отмечают увеличение пены до тех пор, пока не будет достигнут максимальный объём. Проводят три определения.

Время достижения максимального объёма в каждом определении не должно превышать 5 мин.

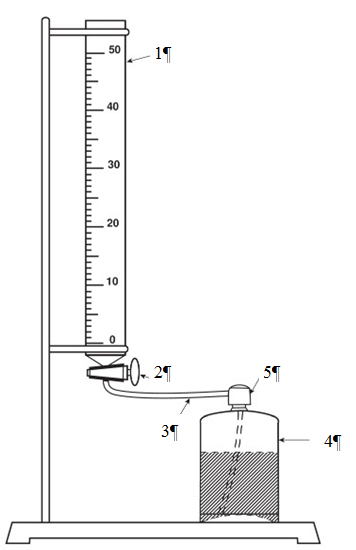


Рисунок  1 − Прибор для определения времени пенообразования

1 – бюретка; 2 – запорный кран; 3 – полимерная трубка;

4 – аэрозольный баллон под давлением; 5 – насадка аэрозольного баллона.

***Размер частиц*.** Испытание проводят для пен лекарственных, представляющих собой жидкость суспензионного или комбинированного типа. Методика определения и требования к размеру частиц дисперсной фазы должны быть указаны в фармакопейной статье.

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

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

**Маркировка**

В соответствии с ОФС «Маркировка лекарственных средств».

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