**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Спреи** |  | **ОФС.1.4.1.0046** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.4.1.0002.15** |

|  |
| --- |
|  |

Спреи – лекарственная форма, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию, высвобождение действующих веществ которых, происходит за счёт давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя насосного типа или при сжатии полимерной упаковки, обеспечивающей высвобождение содержимого в виде дисперсии твёрдых или жидких частиц в воздухе, размер которых соответствует пути введения.

По сравнению с аэрозолями спреи не содержат пропеллента и являются более грубодисперсной системой.

Спреи представляют собой однофазные (жидкость) или двухфазные (жидкость и твёрдое вещество или жидкость) системы.

В зависимости от способа/пути введения и применения различают спреи для наружного применения, для местного применения и трансдермальные. Спреи для местного применения могут быть для применения в полости рта, назальные, ушные. К спреям для применения в полости рта относят спреи для нанесения на слизистую оболочку полости рта, подъязычные.

Спреи могут быть дозированными и недозированными.

*Спрей трансдермальный* – спрей, предназначенный для контролируемой доставки действующего вещества в системный кровоток путём пассивной диффузии через неповрежденную кожу.

*Спрей подъязычный дозированный* – спрей, предназначенный для нанесения под язык с целью оказания системного действия, выпускаемый в упаковке с дозирующим устройством.

**Особенности технологии**

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

В качестве вспомогательных веществ, применяемых при производстве спреев, используют растворители, поверхностно-активные вещества, плёнкообразователи, корригенты вкуса и запаха, антимикробные консерванты, антиоксиданты.

Спреи могут быть получены путём растворения/диспергирования в соответствующем растворителе лиофилизатов или порошков, предназначенных для получения спреев.

Спреи могут быть выпущены в однодозовой и многодозовой упаковке.

Упаковка недозированных спреев должна быть снабжена средством доставки лекарственного препарата – распылительным устройством непрерывного действия; упаковка дозированных спреев – дозирующим распылительным устройством. Распылительное устройство должно регулировать высвобождение содержимого упаковки во время использования: скорость и полноту высвобождения, размер частиц дисперсии, однородность дозирования. Материалы, используемые в производстве упаковки спреев, а также распылительных и дозирующих устройств, должны быть инертны по отношению к содержимому упаковки.

При получении лекарственных препаратов в виде лекарственных форм «Спреи» должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту; в установленных случаях, при получении стерильных спреев, должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность.

**Испытания**

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

Лекарственные формы, представляющие собой порошки и лиофилизаты, предназначенные для получения лекарственных препаратов в виде лекарственной формы «Спрей», должны выдерживать требования ОФС «Порошки» и ОФС «Лиофилизаты» соответственно.

***Описание.*** При высвобождении из упаковки спреи образуют жидкость, представляющую собой раствор, суспензию или эмульсию. Спреи характеризуют, отмечая внешний вид, органолептические (цвет, запах) и другие свойства жидкости в соответствии с требованиями фармакопейной статьи.

Для спреев, 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.

***Выход содержимого упаковки.*** Испытание проводят для недозированных спреев в соответствии с ОФС «Выход содержимого упаковки».

***Однородность массы доставляемых (высвобождаемых) доз*.** Испытание проводят для дозированных спреев, представляющих собой растворы.

Контроль показателя должен проводиться не только для доз, высвобождаемых из одной упаковки, но 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.

При отсутствии других указаний в фармакопейной статье, отбор доз для испытания из 10 упаковок спреев 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.

*Методика определения однородности массы доставляемых (высвобождаемых) доз для одной упаковки.* При отсутствии других указаний в фармакопейной статье, перед использованием упаковку встряхивают в течение 5 с, 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 еще три раза, если иначе не указано в фармакопейной статье. 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. Используя данные, полученные при определении однородности массы доставляемых (высвобождаемых) доз, 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 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 %.

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 спреев, представляющих собой эмульсии или суспензии.

Контроль данного показателя должен проводиться не только для доз, высвобождаемых из одной упаковки, но 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.

При отсутствии других указаний в фармакопейной статье, отбор доз для испытания из 10 упаковок спреев 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.

*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 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 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 спреев, содержащих несколько действующих веществ, испытание на однородность доставляемых (высвобождаемых) доз. (Однородность дозирования) должно быть выполнено для каждого вещества.

***Однородность дозирования.*** Испытание проводят для спреев в однодозовой упаковке в соответствии с ОФС «Однородность дозирования»и нормативными требованиями, указанными в фармакопейной статье.

***Количество высвобождений из упаковки (количество доз в упаковке).*** Испытание проводят для дозированных спреев 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» или показателя «Однородность доставляемых (высвобождаемых) доз (Однородностьдозирования)».

*Метод 2.* Упаковку взвешивают вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г ($m\_{1}$)*.* Нажимая на распылитель или насадку, из упаковки выпускают всё содержимое и снова взвешивают упаковку вместе с распылителем или насадкой с точностью до 0,01 г ($m\_{2}$).

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $nср= \frac{m\_{1}- m\_{2}}{mср}$*,* |  |
| где | $$nср$$ | – | среднее количество доз в одной упаковке; |
|  | $$m\_{1}$$ | – | первоначальная масса упаковки с распылителем, г; |
|  | $$m\_{2}$$ | – | 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. |

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

***Размер частиц.*** Испытание проводят для спреев, представляющих собой суспензию действующих веществ. Методика определения и требования к размеру частиц должны быть указаны в фармакопейной статье.

***pH.*** Испытание проводят, если указано в фармакопейной статье, потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия». Значение рН указывают в фармакопейной статье.

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

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