

## **Производство дозированных аэрозольных лекарственных препаратов под давлением для ингаляций**

### **I. Принцип**

1. Производство аэрозольных лекарственных препаратов под давлением с дозирующими клапанами, предназначенных для ингаляций, требует особого внимания из-за специфического характера этой лекарственной формы. Оно должно осуществляться в условиях, сводящих к минимуму контаминацию микроорганизмами и частицами. Очень важно также обеспечить качество деталей клапана, а в случае суспензий - их однородность.

### **II. Общие требования**

2. (1) Как правило, используются два метода производства и наполнения:

а) (а) система двухстадийного наполнения (наполнение под давлением): фармацевтическая субстанция суспендируется в пропелленте с высокой температурой кипения, дозу суспензии подают в контейнер, вставляют и обжимают клапан и через шток клапана вводят пропеллент с низкой температурой кипения для получения готового лекарственного препарата, при этом поддерживают достаточно низкую температуру суспензии фармацевтической субстанции в пропелленте для снижения потерь за счет испарения;

б) (б) процесс однократного наполнения (холодное наполнение): фармацевтическую субстанцию суспендируют в смеси пропеллентов и содержат суспензию под давлением или при низкой температуре, либо одновременно под давлением и при низкой температуре, затем проводится наполнение упаковки суспензией в один прием.

### **III. Помещения и оборудование**

3. (2) Производство и наполнение при наличии возможности необходимо проводить в закрытых системах.

4. (3) Зона, в которой продукция или чистые компоненты содержатся открытыми, должна снабжаться отфильтрованным воздухом и соответствовать требованиям к производственной среде, по крайней мере, класса D. Входить в зону следует через воздушные шлюзы.

### **IV. Производство и контроль качества**

5. (4) Дозирующие клапаны для аэрозолей являются более сложными по сравнению с большинством устройств, используемых в фармацевтической промышленности. Это должно быть учтено в спецификациях на них, а также при отборе проб и испытаниях. Особое значение имеет проведение аудита фармацевтической системы качества у производителя дозирующих клапанов.

6. (5) Все жидкости (в том числе жидкие или сжиженные под давлением газообразные пропелленты) должны быть профильтрованы для удаления частиц, размер которых больше 0,2 мкм. Там, где это возможно, рекомендуется проведение дополнительной фильтрации непосредственно перед наполнением.

7. (6) Контейнеры и клапаны необходимо очищать согласно валидированной процедуре, которая соответствует назначению лекарственного препарата и обеспечивает отсутствие любой контаминации, такой как контаминация технологическими вспомогательными материалами (например, смазочными) или микробная контаминация. После очистки клапаны должны храниться в чистых закрытых емкостях, также должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию во время последующих операций, например, при отборе проб. Упаковки должны поступать на линию наполнения в чистом виде или очищаться на линии непосредственно перед наполнением.

8. (7) Необходимо обеспечить однородность суспензии в точке наполнения в ходе всего процесса наполнения.

9. (8) При использовании метода двухстадийного наполнения для достижения правильного состава необходимо обеспечить точную массу вводимых веществ на обеих стадиях. Поэтому во многих случаях целесообразен 100%-ный контроль массы на каждой стадии. 10. (9) Контроль после наполнения должен подтвердить отсутствие утечек. Проверку на наличие утечек следует проводить так, чтобы не допустить микробной контаминации или остаточной влаги.