

ГАЗООБРАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ



Фармацевтические
аэрозоли

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- **Аэрозоли** – мельчайшие капельки жидкости или твердые частицы, взвешенные в газообразной среде.
- Первое применение конец XIX-началоXX вв.
- В настоящее время насчитывается около 300 видов продуктов, выпускаемых в аэрозольной упаковке.
- **Средства бытовой химии:** инсектициды, инсектофунгициды, репелленты, дезодоранты, лаки и краски, средства для подкрахмаливания белья, пятновыводители, средства для ухода за обувью, мебелью, автомобилями и т.п.
- **Парфюмерно-косметические средства:** лаки для волос, кремы, гели для бритья, кремы для рук, дезодоранты, масла для загара.
- **Фармацевтические средства.**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Применение аэрозолей удобно, эстетично, гигиенично.
- Обеспечивается точная дозировка лекарства при использовании дозирующих устройств.
- Приводит к быстрому терапевтическому эффекту при сравнительно малых затратах лекарственных веществ.
- Аэрозольный баллон герметически закрыт, что исключает загрязнение лекарственного препарата извне.
- Аэрозольный баллон защищает препарат от высыхания, действия света и влаги.
- На протяжении всего срока годности аэрозоли сохраняют стерильность.
- При большом числе манипуляций сокращается количество обслуживающего персонала

- сравнительно высокая стоимость;
- возможность взрыва баллона при ударе или действии высокой температуры;
- загрязнение воздуха помещения лекарственными препаратами и пропеллентами при манипуляциях

ПРЕИМУЩЕСТВА

НЕДОСТАТКИ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АЭРОЗОЛИ

- ◎ **Фармацевтические аэрозоли** — готовая лекарственная форма, состоящая из баллона, клапанно-распылительной системы и содержимого различной консистенции, способного с помощью пропеллента выводиться из баллона.
- ◎ В состав аэрозоля входят лекарственные, вспомогательные вещества и один или несколько пропеллентов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ АЭРОЗОЛЕЙ

- **По назначению:** ингаляционные, отоларингологические, дерматологические, стоматологические, проктологические, гинекологические, офтальмологические, специального назначения (диагностические, перевязочные, кровоостанавливающие и др.)
- **По размерам частиц:** высоко-, средне- и низкодисперсные.
- Чем меньше частицы аэрозоля, тем дольше они остаются в потоке вдыхаемого воздуха, и тем глубже проникают в дыхательные пути.



МЕДИЦИНСКИЕ АЭРОЗОЛИ

- аэрозоли одного или нескольких лекарственных препаратов в виде твердых или жидких частиц, полученные с помощью специальных стационарных установок и предназначенные, главным образом для ингаляционного введения.



- Портативные компрессорные ингаляторы (небулайзеры)
- Небулайзер, т.е. туманообразователь, - устройство для преобразования жидкого ЛВ в мелкодисперсный аэрозоль, что осуществляется под действием сжатого воздуха от компрессора.
- В небулайзере сжатый воздух выходит вверх через узкое сопло, отражается от препятствия в сторону жидкости, находящейся в колбе вокруг сопла, и распыляет жидкость с поверхности, создавая таким образом аэрозоль.
- Небулайзер позволяет вводить высокие дозы лекарственных веществ в чистом виде, без всяких примесей, такие как бронходилататоры, антибиотики, антисептики, стероиды, муколитики, фитосборы и минеральные воды.

ПРОПАЛЛЕНТЫ (ГАЗЫ-ВЫТЕСНИТЕЛИ)

- **Пропеллент** - газообразующий компонент аэрозоля, на потенциальной энергии которого основан принцип вытеснения содержимого баллона и его диспергирования.

Требования к пропеллентам:

- быть негорючим и невзрывоопасным;
- быть биологически безвредным;
- не оказывать раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки;
- обладать химической совместимостью с лекарственными веществами;
- быть химически стойким и не подвергаться гидролизу;
- быть химически индифферентным к упаковке - аэрозольному баллону;
- не иметь запаха, вкуса и цвета;
- легко превращаться в жидкость при небольшом избыточном давлении (если его предполагается использовать в сжиженном виде).

КЛАССИФИКАЦИИ ПРОПЕЛЛЕНТОВ

- ❑ По химической природе и агрегатному состоянию (при 20 град и атмосферном давлении)
- сжиженные газы: фторорганические соединения (хладоны или фреоны); углеводороды пропанового ряда (пропан, бутан, изобутан); хлорированные углеводороды (винил- и метилхлорид и др.);

Применение хладонов или фреонов (хладон-11 CCl_3F , фреон-12 CCl_2F_2) удобно тем, что внутреннее давление в баллоне остается постоянным до тех пор, пока в нем находится хотя бы капля сжиженного газа.

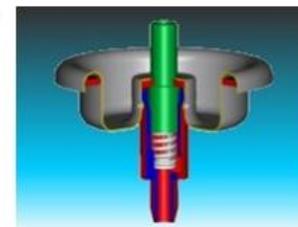
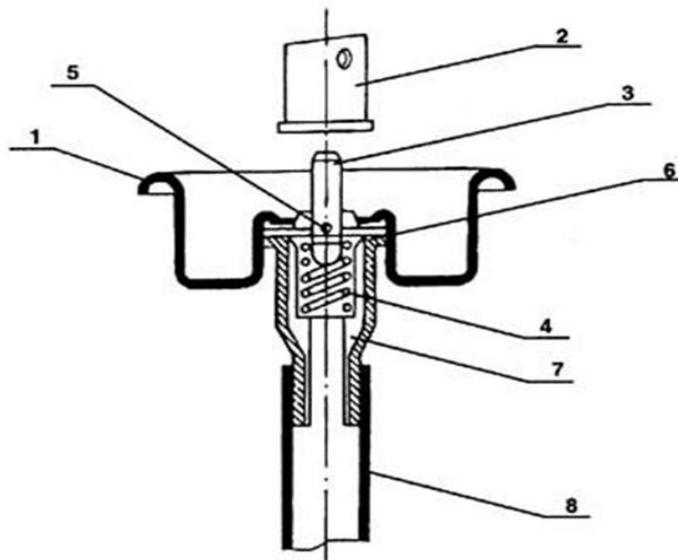
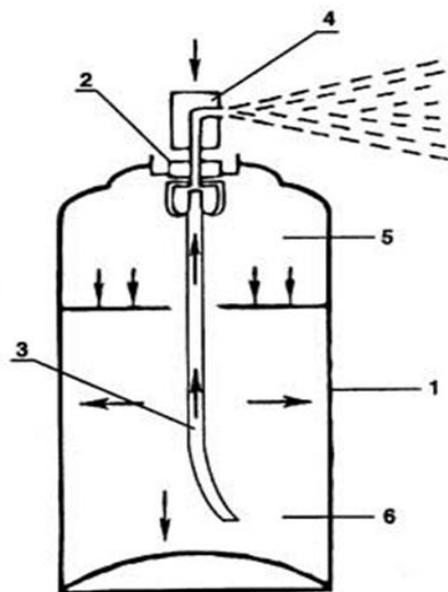
- ❑ сжатые (трудносжижаемые) газы: азот, закись азота, двуокись углерода;
- нетоксичны, химически инертны, не горючи и не оказывают агрессивного воздействия на металлы и полимерные материалы.
- Давление, оказываемое ими на содержимое в баллоне, почти не меняется под действием температуры, но постепенно уменьшается по мере расходования, что приводит к неполному использованию содержимого баллона.
- ❑ легколетучие органические растворители: метиленхлорид, этиленхлорид и др.
- огнеопасность, взрывоопасность, раздражающее действие дыхательные пути

БАЛЛОНЫ



- **Материалы:** металлические (алюминий), стеклянные, пластмассовые, комбинированные
- Внутри и снаружи имеют защитное покрытие (эмали, лаки, полимерные материалы)

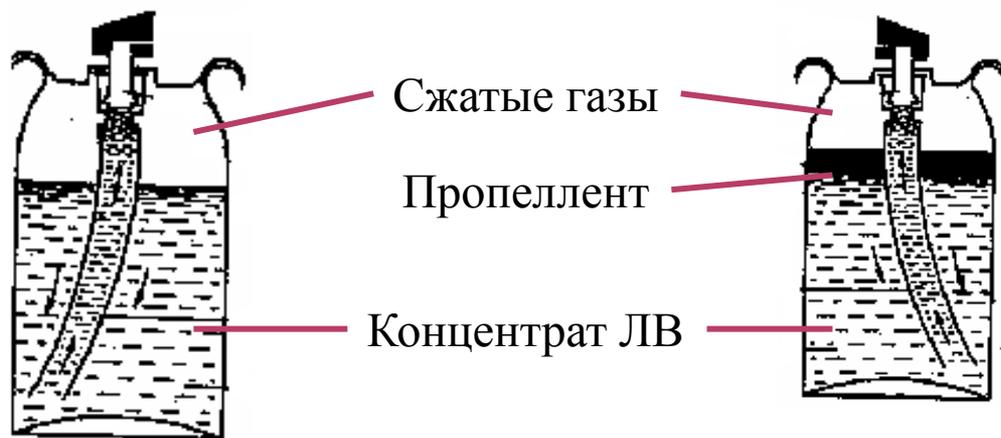
БАЛЛОНЫ И КЛАПАННО-РАСПЫЛИТЕЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА



- 1 - баллон,
- 2 - клапан,
- 3 - сифонная трубка,
- 4-клапанно-распылительное устройство,
- 5, 6 - содержимое баллона

Клапанно-распылительная система пружинного клапана состоит из запирающей части (клапана) и распылителя или насадки. Корпус клапана 1 герметично крепится к баллону через резиновую прокладку. При нажатии на распылитель 2 вместе с ним движется шток 3, сжимая пружину 4. Отверстие 5 в штоке выходит из-под резиновой манжеты 6 в полость корпуса клапана 7. Емкость баллона соединяется с атмосферой, и так как атмосферное давление ниже, чем в баллоне, сжиженный газ с лекарственной композицией под давлением поступает из баллона по сифонной трубке 8 в отверстие штока 5 и далее в распылитель 2. Попадая в атмосферу, пропеллент быстро испаряется, и струя лекарственного препарата в результате диспергируется на мельчайшие частицы. При освобождении распылителя пружина поднимает шток вверх и действие клапана прекращается.

ВИДЫ АЭРОЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ: ДВУХФАЗНЫЕ, ТРЕХФАЗНЫЕ



- Концентрат ЛВ образует с пропеллентом раствор

- Концентрат ЛВ не смешивается с жидким пропеллентом

Давление в баллоне 2-3 атм (испытывают на 5-6 атм)

ТЕХНОЛОГИЯ АЭРОЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ

○ **Аэрозоли-растворы**

- ЛВ растворено в пропелленте или соразстворителе, хорошо смешивающемся с пропеллентом
- **Растворители: вода, глицерин, гликоли (для сжатых газов)**, спирт этиловый, этилацетат, растительные масла и др.
- **Технологические этапы:**
 - Приготовление концентрата (раствор ЛВ и ВВ (стабилизаторы, консерванты));
 - Фильтрация;
 - Фасовка в баллоны;
 - Герметизация;
 - Заполнение баллонов пропеллентом (самая сложная стадия!);
 - Проверка на прочность, герметичность;
 - Стандартизация (**ВАЖНО! Давление внутри баллона!**)
 - Упаковка

ТЕХНОЛОГИЯ АЭРОЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ

○ **Аэрозоли-пены**

- Важно! Наличие эффективных пенообразователей
- Водные пены: водная фаза, содержащая ЛВ, ПАВ, заэмульгированный пропеллент
- Водно-спиртовые пены: вода, этанол, пенообразователь, пропеллент, ЛВ
- Неводные: минеральные или растительные масла, гликоли, пропеллент, ЛВ.

○ **Аэрозоли-суспензии**

- гетерогенные дисперсные системы, характеризующиеся присутствием твердой фазы, нерастворимой в жидком аэрозольном концентрате

ИЗГОТОВЛЕНИЕ АЭРОЗОЛЬНЫХ БАЛЛОНОВ СПОСОБЫ НАПОЛНЕНИЯ ИХ ПРОПЕЛЛЕНТОМ

- Изготовление баллонов осуществляется
- Методом формовки (металлические, стеклянные, пластмассовые)
- Методом литья под давлением (пластмассовые двухдетальные)
- Клапанно-распылительные устройства изготавливают на заводах по переработке пластмасс.
- Производство хладонов осуществляют на химических предприятиях.

НАПОЛНЕНИЕ БАЛЛОНОВ ПРОПЕЛЛЕНТОМ

- ⦿ Зависит от вида пропеллента
- ⦿ Наполнение под давлением (основной метод!)
- ⦿ Низкотемпературный способ или «холодное наполнение»
- ⦿ Наполнение сжатыми газами
- ⦿ Наполнение растворимыми сжатыми газами

НОВЫЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ УПАКОВКИ:

- ◎ **Двухкамерные баллоны** («барьерная» упаковка), в которых пропеллент отделен от продукта подвижной перегородкой и не поступает в окружающую среду
- ◎ **Упаковки с механическим распылителем насосного типа** (микронасос, механический пульверизатор) - спреи.
- ◎ **Сжимаемые полимерные баллоны** - «распылители»

СПРЕИ И АЭРОЗОЛИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

◎ СПРЕИ

- ◎ подача препарата производится за счет его механического выдавливания поршнем микронасоса, при этом давление во флаконе равно атмосферному;

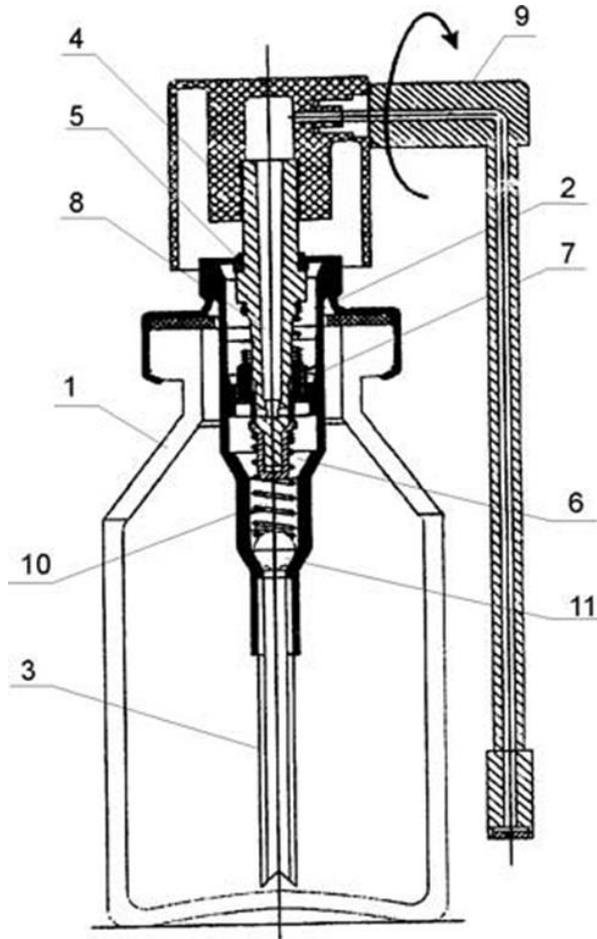
◎ АЭРОЗОЛИ

- ◎ подача препарата из баллона производится за счет создания в нем избыточного давления, а извлечение происходит посредством открывания клапана;

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

| Признак | Аэрозоль | Спрей | «Распылитель» |
|--|---|--|---|
| Конструктивные особенности | Баллон под давлением с клапаном непрерывного или дозирующего действия | Флакон с механическим микронасосом, давление во флаконе равно атмосферному | Полимерный флакон с легко деформируемыми стенками, с пробкой, имеющей небольшое отверстие для извлечения ЛС |
| Особенности распыления (извлечения) | Стабильное распыление. Возможно мелкодисперсное распыление со средним размером частиц 2-5 мкм | Стабильное распыление. Размер частиц всегда больше 5 мкм (нет опасности вдыхания распыляемых частиц) | Характер распыления зависит от силы, продолжительности сжатия флакона. При отклонении от вертикального положения распыление отсутствует (струя) |
| Герметичность при хранении и применении | Герметично | Герметично | Нет |
| Возможность дозировки | Есть | Есть | Нет |
| Возможность попадания воздуха и микрзагрязнений при применении | Не возможно | Не возможно | Возможно |

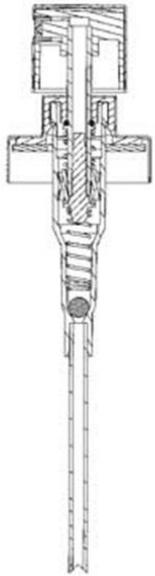
ФЛАКОН С МИКРОДОЗАТОРОМ



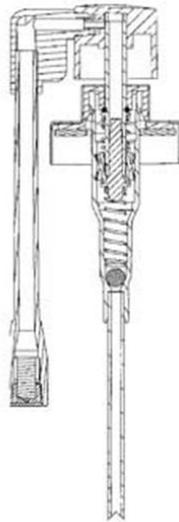
- Упаковка спрея состоит из баллона (флакона) 1, изготавливаемого из стекла, полимерных материалов, реже металлические, герметично закрытого микроспреером 2, сифонной трубки 3.
- Основным и наиболее сложным элементом является микронасос, который состоит из дозатора и распылительной насадки.
- Принцип работы микроспреера заключается в следующем: при надавливании на насадку 4 шток 5 движется вниз и выдавливает часть препарата из полости 6 через отверстие 7 в канал 8, соединенный каналом с насадкой. Возвращение штока 5 в исходное положение производится пружиной 10. При возвращении штока в исходное положение в полости 6 создается разрежение, давление на шарик 11 (являющийся клапаном) ослабевает, и жидкость из флакона через сифонную трубку 3 заполняет полость 6. Затем цикл повторяется{11}.

МЕХАНИЧЕСКИЕ МИКРОДОЗАТОРЫ

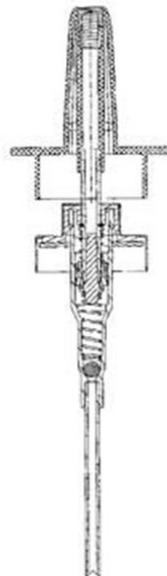
- ⦿ а - для наружного применения
- ⦿ б - для местного применения в полости рта
- ⦿ в - для интраназального введения



а



б



в

| Преимущества лекарственных форм аэрозоль - спрей | Аэрозоль | Спрей |
|--|----------|-------|
| быстрый терапевтический эффект. Иногда действие наступает также быстро, как и при внутривенном введении; | + | + |
| при диспергировании повышается химическая и, следовательно, фармакологическая активность лекарственного средства, вследствие этого терапевтический эффект можно получить при меньшей дозе препарата; | + | + |
| небольшой размер частиц обуславливает высокую степень их проникновения в складки, карманы, полости и другие труднодоступные места на коже, слизистых оболочках и в дыхательных путях; | + | + |
| при ингаляции можно создать в бронхах с избыточным содержанием слизи высокую концентрацию лекарственного средства, которую не удастся достичь при внутривенном введении препарата; | + | - |
| лекарственное вещество можно наносить на пораженный участок поверхности тела тонким слоем, в результате чего происходит быстрое всасывание и более эффективное его действие; | + | + |
| нанесение не требует использования вспомогательных средств, безболезненно, даже на чувствительные к болевым раздражителям места; | + | + |
| дает возможность применять лекарственные вещества в случаях, когда введение их через желудочно-кишечный тракт не обеспечивает желаемого эффекта вследствие разрушительного действия желудочного сока; | + | + |
| нанесение веществ в лекарственных формах аэрозоль и спрей на кожу, слизистые оболочки или ингаляции позволяют уменьшить побочное действие лекарственных средств, которое возникает при их парентеральном введении; | + | + |
| не существует опасности загрязнения лекарственного препарата извне, так как баллон герметически закрыт. Это также предотвращает высыхание препарата и защищает гигроскопические вещества от влаги; | + | + |
| обеспечивается точная дозировка при использовании дозирующих клапанов; | + | + |
| способ применения является удобным и быстрым | + | + |

| Недостатки лекарственных форм аэрозоль-спрей | Аэрозоль | Спрей |
|--|----------|-------|
| <p>проявление токсического действия некоторых пропеллентов, в частности, фреонов. При вдыхании, когда всасывание происходит весьма интенсивно, пропеллент не успевает испариться и вдыхается вместе с лекарством. Длительное вдыхание больших доз фреонов может оказывать токсическое действие на сердце и нервную систему.</p> | + | - |
| <p>аэрозоли, образуемые сжиженными газами, быстро высыхают вследствие испарения пропеллентов, что оказывает отрицательное действие на слизистую оболочку, вызывая в некоторых случаях рвотный рефлекс;</p> | + | - |
| <p>повышенная взрыво - и пожароопасность как в процессе производства так и при применении;</p> | + | - |
| <p>загрязнение воздуха и отрицательное воздействие на озоновый слой Земли в случае применения фреонов;</p> | + | - |
| <p>Эффект холодного фреона (cold freon effect), связанный с тем, что выбрасываемая струя аэрозоля имеет большую скорость и низкую температуру (около -30 °С) Это может вызывать при контакте с мягким небом рефлекторное прерывание вдоха и кашель. Это снижает процент легочной депозиции лекарственного вещества и повышает расход препарата</p> | + | - |