***Содержание***

Введение

Глава 1. Общая характеристика лекарственной формы аэрозоли

1.1 Классификация фармацевтических аэрозолей

1.2 Вспомогательные вещества, применяемые при производстве аэрозолей

1.3 Номенклатура фармацевтических аэрозолей

Глава 2. Современные требования к производству аэрозолей

2.1 Устройство аэрозольной упаковки

2.2 Технологический процесс производства аэрозолей

2.3 Перспективы развития лекарственной формы аэрозоли

Заключение

Список литературы

***Введение***

**Аэрозоли** [от греч. aer - воздух <http://www.chemport.ru/chemical\_encyclopedia\_article\_665.html> и лат. sol (utio) - раствор], дисперсные системы <http://www.chemport.ru/chemical\_encyclopedia\_article\_1152.html> с газовой дисперсионной средой и твердой или жидкой дисперсной фазой.

Термин "аэрозоли" был впервые использован английским химиком Ф. Дж. Доннаном в конце Первой мировой войны для обозначения облаков, состоящих из частиц мышьяковистых соединений, применявшихся как отравляющие вещества немецкими войсками.

Аэрозоли с точки зрения дисперсных систем представляют собой аэродисперсные системы с газообразной дисперсионной средой и свободными частицами твердой или жидкой дисперсной фазы. В повседневной жизни примерами таких систем могут служить дымы (дисперсная фаза твердая) и туманы (дисперсная фаза жидкая).

История применения аэрозолей насчитывает свыше 4 тысяч лет. В древних египетских папирусах и индийских трактатах содержаться рекомендации по вдыханию паров, содержащих алкалоиды растений. Первый рисунок устройства, отдаленно напоминающего современный ингалятор, был сделан в 1654 году Беннетом. Он использовал это устройство при лечении больных туберкулезом. В 1778 году английский врач Мутге подобные приспособления для вдыхания аэрозолей назвал ингаляторами. Другое распространенное название приборов для ингаляций (оно впервые появилось в 1872 году в Оксфордском словаре) - небулайзеры (от латинского nebula - облако или туман). Первый запатентованный аэрозольный аппарат был создан в 1859 году Салес-Гироном.

Как лекарственная форма в современном виде аэрозоли используются с середины XX века. Благодаря высокой степени дисперсности частиц лекарственных веществ фармацевтические аэрозоли обладают высокой биологической доступностью.

аэрозоль лекарственная форма фармацевтический

В последнее время значительно увеличилось использование аэрозольных лекарственных форм, совершенствуются и средства их доставки. Аэрозольные лекарственные формы предназначены прежде всего для вдыхания (ингаляции). Аэрозоли также могут быть предназначены для нанесения лечебного состава на кожу, слизистые оболочки, раны. Преимуществом аэрозольного способа доставки лекарств является возможность непосредственного и быстрого воздействия на зону воспаления в слизистых оболочках, что позволяет уменьшить дозу препарата, повысить его эффективность и снизить вероятность осложнений фармакотерапии. Происходящее при образовании аэрозоля диспергирование лекарственного вещества увеличивает объем лекарственной взвеси, площадь ее контакта с пораженной тканью, что существенно повышает эффективность воздействия. Некоторые препараты плохо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта или разрушаются в нем. В таких случаях ингаляционный путь является наиболее приемлемым альтернативным путем введения. Ингаляции традиционно применяются при острых респираторных заболеваниях, а также при хронических воспалительных процессах дыхательных путей.

Целью данной курсовой работы явилось изучение современной технологии производства аэрозолей.

Задачи курсовой работы:

. изучить классификацию аэрозолей, преимущества и недостатки по сравнению с другими лекарственными формами;

. изучить технологическую схему производства лекарственных средств в аэрозольных упаковках;

. изучить устройство аэрозольных баллонов, пути совершенствования данной лекарственной формы.

# ***Глава 1. Общая характеристика лекарственной формы аэрозоли***

Общая фармакопейная статья "Аэрозоли" впервые включена в ГФ XI издания. Согласно ГФ XI аэрозоли - это лекарственная форма, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением газа-пропеллента в аэрозольном баллоне, герметически закрытом клапаном, и предназначенная для ингаляций, нанесения на кожные покровы, введения в полости тела [7].

Аэрозоли **-** это лекарственная форма, представляющая собой растворы, эмульсии, суспензии лекарственных веществ, находящиеся под давлением вместе с пропеллентом в герметичной упаковке, снабженной клапанно-распылительной системой (дозирующей или недозирующей).

Аэрозоль, обеспечивающий высвобождение содержимого упаковки с помощью воздуха, называется спрей. Разновидностью ингаляционных аэрозолей являются порошки для вдыхания - инхалеры, которые могут выпускаться в специальных упаковочно-дозирующих устройствах типа ротодисков, вентодисков и др.

Достоинства:

* быстрота терапевтического эффекта, приближенная иногда к внутривенному введению;
* удобство применения, компактность, портативность, транспортабельность;
* повышение стабильности лекарственных веществ за счет герметичности баллона и предохранение от воздействия внешних физических факторов (свет, воздух, влажность и др.);
* сохранение стерильности в течение всего срока годности препарата;
* возможность точной дозировки лекарственных веществ при использовании дозирующих клапанов;
* положительное психологическое воздействие и щадящее действие на организм.

Недостатки:

* возможность взрыва баллона при ударе, перегреве;
* сложность технологического процесса;
* токсическое действие ряда пропеллентов на живые организмы;
* негативное действие на окружающую среду (для фреонов) [15];
* возможность раздражающего действия аэрозолей на кожу и слизистые оболочки (часто за счет органических растворителей);
* ограничение применения в детской практике.

Основными характеристиками дисперсионной среды являются химический состав, температура, давление, степень ионизации, параметры внешних физических полей, наличие турбулентности и ее параметрами, наличие и величиной градиентов температуры и концентрации <http://www.chemport.ru/chemical\_encyclopedia\_article\_1766.html> компонентов [2].

Важнейшие параметры дисперсной фазы - объемная доля частиц и их массовая доля, число частиц в единице объема (счетная концентрация), средний размер частицы и ее электрический заряд. Наряду с усредненными величинами дисперсную фазу характеризуют распределением частиц по размерам и по величине электрического заряда.

Важнейшие свойства аэрозолей - способность частиц сохраняться во взвешенном состоянии, перемещаться преимущественно как единое целое и при столкновении прилипать друг к другу или к какой-либо поверхности. В покоящейся среде частицы аэрозоли поддерживаются во взвешенном состоянии. Им присуща кинетическая и агрегатная устойчивость. Кинетическая устойчивость их велика, что обеспечивается малыми размерами частиц и небольшой плотностью воздушной среды. Агрегатная устойчивость аэрозолей мала вследствие небольшого электрического заряда на частицах.

Медицинские аэрозоли используются при многих заболеваниях. При помощи аэрозолей лекарства попадают непосредственно на пораженные участки, при этом во время применения малых доз становится меньшим побочный эффект.

# ***1.1 Классификация фармацевтических аэрозолей***

По способу образования различают конденсационные и диспергационные аэрозоли. Первые возникают в результате присоединения друг к другу молекул <http://www.chemport.ru/chemical\_encyclopedia\_article\_2219.html> вещества в пересыщенном паре <http://www.chemport.ru/chemical\_encyclopedia\_article\_2680.html> (так называемая гомогенная нуклеация) или конденсации пара на присутствующих в нем ионах <http://www.chemport.ru/chemical\_encyclopedia\_article\_1444.html> или мельчайших частицах другого вещества - ядрах конденсации (гетерогенная нуклеация). Конденсационные аэрозоли с жидкой дисперсной фазой называют туманами, с твердой - дымами <http://www.chemport.ru/chemical\_encyclopedia\_article\_1232.html> [13].

Диспергационные аэрозоли с твердыми частицами (пыли) образуются при измельчении <http://www.chemport.ru/chemical\_encyclopedia\_article\_1314.html> твердых тел <http://www.chemport.ru/chemical\_encyclopedia\_article\_3640.html>, пересыпании порошков и т.п.

По типу дисперсности:

* двухфазные системы (газ+жидкость, газ+порошкообразные вещества);
* трехфазные системы (газ+жидкость+порошкообразные вещества, газ+жидкость+жидкость).

По способу применения:

* лечебные аэрозоли для ингаляций;
* лечебные аэрозоли для наружного применения, которые в свою очередь подразделяют на душирующие, пенные и пленкообразующие.

По величине частиц дисперсной фазы:

* распылительные (диаметр частиц до 50 мкм, концентрация пропеллента до 80%);
* душирующие (диаметр частиц до 200 мкм, концентрация пропеллента 30-70%);
* пенные (диаметр частиц более 200 мкм, концентрация пропеллента до 30%).

Установлено, что размер получаемых частиц дисперсной фазы будет тем меньше, чем больше давление пропеллента в баллоне, чем меньше диаметр выходного отверстия клапана и чем больше процентное содержание пропеллента в аэрозоле.

# ***1.2 Вспомогательные вещества, применяемые при производстве аэрозолей***

Аэрозоли - сложная система лекарственных и вспомогательных веществ, разрешенных к медицинскому применению и указанных в частных статьях [3, 11]. Выделяют следующие группы вспомогательных веществ:

1. Растворители:

· вода очищенная,

· этанол,

· жирные масла растительного и животного происхождения,

· минеральные масла,

· глицерин,

· этилацетат,

· хлористый этил,

· димексид,

· полиэтиленоксиды,

· полисилоксаны,

· пропиленгликоль.

1. Поверхностно-активные вещества:

· Твин - 80, спен - 80, пентол,

· препарат ОС-20, эмульгатор Т-2, эмульсионные воски,

· олеиновая кислота.

1. Пленкообразователи:

· производные целлюлозы,

· акриловой кислоты.

1. Корригенты:

· сахар,

· кислота лимонная,

· сорбит,

· эфирные масла,

· тимол,

· ментол.

1. Консерванты:

· сорбиновая кислота,

· бензойная кислота,

· натрия бензоат,

· нипагин,

· нипазол

1. Антиоксиданты:

· витамин Е,

· бутилокситолуол,

· бутилоксианизол,

· трилон Б.

1. Пропелленты:

· фреоны,

· сжатые газы,

· легколетучие органические растворители.

Пропелленты или эвакуирующие газы (propellent, англ. - выбрасывающие) - это газообразные компоненты аэрозоля. С их помощью внутри аэрозольного баллона создается давление и обеспечивается распыление внутреннего содержимого.

Требования к фармацевтическим пропеллентам:

* должны быть нетоксичными и не оказывать раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки;
* огне - и взрывобезопасными при эвакуации из баллона и смешивании с воздухом;
* химически инертными, не подвергаться гидролизу, не оказывать коррозирующего действия на аэрозольные сосуды;
* при комнатной температуре (200 С) давление насыщенного пара должно находиться в пределах 2-8 атм (указание ГФ XI);
* не иметь цвета, запаха, вкуса;
* быть доступными, рентабельными.

По агрегатному состоянию при стандартных условиях (200С, атмосферное давление) пропелленты классифицируют на 3 группы:

1. Сжиженные газы.
2. Сжатые газы.
3. Легколетучие органические растворители.

I. К сжиженным газам относятся:

. Фреоны (фторхлоруглеводороды). Иногда называют хладонами, например, хладон-11, хладон-12.

Достоинства:

* при небольшом избыточном давлении и невысокой температуре из газообразного состояния легко переходят в жидкость;
* хорошо совместимы со многими органическими соединениями;
* постоянно поддерживают внутреннее давление в баллоне до тех пор, пока в нем находится хотя бы капля фреона.

Недостатки:

* вредное воздействие на окружающую среду (озоноразрушающее действие атмосферы);
* неустойчивость в присутствии влаги.

2. Углеводороды парафинового ряда (пропан, бутан, изобутан и др.).

Достоинства:

* не гидролизуются;
* малотоксичны;
* дешевле фреонов.

Недостатки:

* огне - и горючеопасны, поэтому чаще всего их используют как добавку к смеси пропеллентов.

3. Хлорированные углеводороды (винилхлорид, метилхлорид, этилхлорид,

метиленхлорид и др.).

Достоинства:

* являются растворителями и сорастворителями действующих и вспомогательных веществ;
* имеют низкую токсичность.

Недостатки:

* имеют низкое давление паров, поэтому используются в смеси пропеллентов;
* огнеопасны.

II. К легколетучим органическим растворителям относятся диметиловый, диэтиловый и этилметиловый эфиры. Применяются крайне редко, так как огнеопасны, взрывоопасны и оказывают наркотическое и раздражающее действие на организм.

Таким образом, в настоящее время в производстве фармацевтических аэрозолей наиболее широко применяются некоторые сжиженные и сжатые газы: хладоны 11, 12, 13, 14, азот, углекислый газ, реже - пропан, бутан, изобутан.

# ***1.3 Номенклатура фармацевтических аэрозолей***

К аэрозольным препаратам, заменяющим лекарства для внутреннего употребления, относится обширная группа аэрозолей, получивших название ингаляционных. Они выделяются из аэрозольной упаковки в форме раствора или порошка. Размер аэрозольных частиц 0,5 - 10 мкм [6]. Лекарственные средства в форме аэрозолей отличаются повышенной фармакологической активностью за счет резкого увеличения активной поверхности. Так, 1 мл жидкости, превращенной в аэрозоль, образует 15 000 000 мельчайших капель с суммарной площадью поверхности 1,2 м2. Аэрозоли лекарственных веществ, вводимые в дыхательные пути, действуют на их слизистую оболочку и рецепторный аппарат, усиливая функцию мерцательного эпителия, секрецию слизистых желез, снижая тонус гладкой мускулатуры бронхов, улучшая функцию внешнего дыхания, оказывая благотворное влияние на состояние центральной нервной системы и сердечно - сосудистой системы [4]. При ингаляции аэрозолей существенное значение имеет воздействие вдыхаемых веществ на рецепторы обонятельного нерва. Терапия ингаляционными препаратами (в основном глюкокортико-стероидами) является ведущим методом лечения у больных бронхиальной астмой. Она, в отличие от системной терапии, позволяет препаратам в необходимой концентрации достигать легких при малом системном воздействии. В состав аэрозолей для внутреннего употребления входят средства для лечения легочных и простудных заболеваний, симптоматические средства, облегчающие приступы бронхиальной астмы, приступы удушья при эмфиземе легких и спазмах бронхов, а также многочисленные средства для лечения заболеваний внутренних органов и заменяющие соответствующие инъекции.

В качестве активных веществ в ингаляционных аэрозолях используются кортикостероиды, антибиотики, препараты сердечных гликозидов, нитрофураны, сульфаниламиды, эфирные масла, различные антисептики и многие другие [4]. Например, препарат "Ингалипт" представляет собой водный раствор сульфаниламидов, антисептиков, корригентов и эфирных масел. Препарат "Каметон" предназначен для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, включает ментол, эвкалиптовое, камфорное, касторовое и оливковое масла, спиртовой раствор фурацилина и хлорэтон.

В числе других препаратов следует назвать сердечные и противоревматические средства, инсулин, диуретики и др. Они с успехом могут заменять инъекционные лекарственные средства, что является чрезвычайно важным в терапии ряда заболеваний.

Фармацевтические аэрозоли для наружного применения занимают важнейшее место среди аэрозольных лекарственных форм и широко используются в дерматологии и хирургии, гинекологии, акушерстве и проктологии. Теоретически и практически все заболевания местного характера можно лечить аэрозольными препаратами, которые могут быть получены в форме раствора, мази, эмульсии, пасты, порошка и пластической пленки.

Специальными областями применения аэрозольных лекарственных форм являются гинекология, акушерство и проктология. Нередко в этих областях имеются те же показания к применению аэрозолей, что в дерматологии и хирургии. Наряду с этим аэрозоли применяются в качестве контрацептивных средств, для борьбы с вагинальными инфекциями.

В качестве активных лекарственных веществ в дерматологических аэрозольных формах используются антибиотики, кортикостероиды, антисептики, анестетики и др.

Самостоятельное значение в практике лечения ожогов приобрели аэрозольные препараты, обеспечивающие быстроту и равномерность нанесения препарата на раневую поверхность, возможность оказания помощи в максимально ранние сроки после ожога, доступность использования. Антибиотический аэрозольный препарат "Олазоль", активными компонентами которого являются левомицетин и облепиховое масло. Разработана технология получения мазевых аэрозолей с пантенолом, способствующих быстрому заживлению раневого процесса.

Применение аэрозолей в форме пластических пленок значительно облегчает лечение ран и особенно ожогов. Пластические пленки в дерматологии могут служить фиксаторами, местными локализаторами, пролонгаторами действия лекарственных веществ, а также для закрытия и защиты раны от контактной инфекции из воздуха. В таблице 1 представлена номенклатура современных аэрозольных препаратов [9, 12].

Таблица 1 - Номенклатура фармацевтических аэрозолей

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №№ п/п | Торговое название | МНН | Лекарственная форма | Производитель | Показания к применению |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | Беклазон Эко | Беклометазон | аэрозоль | Нортон - Ирландия | Заболевания нижних дыхательных путей (бронхиальная астма, бронхообструк-тивные заболевания) |
| 2 | Будекорт | Будесонид | аэрозоль | Ципла Лимитед - Индия |  |
| 3 | Атровент Н | Ипратропия бромид | аэрозоль | Берингер - Германия |  |
| 4 | Интал | Кромоглициевая кислота | аэрозоль | Авентис - Великобритания |  |
| 5 | Саламол Эко | Сальбутамол | аэрозоль | Нортон - Ирландия |  |
| 6 | Беротек Н | Фенотерол | аэрозоль | Берингер - Германия |  |
| 7 | Фликсотид | Флутиказон | аэрозоль | ГлаксоСмитКляйн - Польша |  |
| 8 | Атимос | Формотерол | аэрозоль | Кьези Фармацевтичи-Италия |  |
| 9 | Пантенолспрей | Декспантенол | аэрозоль | Аэрофарм - Германия | Инфекции кожи |
| 10 | Дактарин | Миконазол | аэрозоль | Фармасол - Великобритания | Микозы |
| 11 | Гексорал | Гексидитин | аэрозоль | Пфайзер ПГМ - Франция | Воспалительные заболевания верхних дыха-тельных путей |
| 12 | Каметон | - | аэрозоль | Фармстандарт - Россия |  |
| 13 | Ингалипт | - | аэрозоль | Мосхимфармпрепараты - Россия |  |
| 14 | ИРС 19 | - | аэрозоль | Солвей - Франция | Бактериальная вакцина |
| 15 | Беклорин | Беклометазон | спрей | Альдо-Юнион - Испания | Аллергический ринит |
| 16 | Насобек | Беклометазон | спрей | АЙВЭКС - Чешская Республика |  |
| 17 | Кромоглин | Кромоглициевая кислота | спрей | Ратиофарм - Германия |  |
| 18 | Назонекс | Мометазон | спрей | Шеринг-Плау - Бельгия |  |
| 19 | Аква Марис | - | спрей | Ядран - Хорватия | Профилактика инфекций, промывание ран, гигиенические процедуры полости носа |
| 20 | Флуимарин | - | спрей | МПЦ Интернейшнл С.А. - Люксембург |  |
| 21 | Маример | - | спрей | Лаборатории Жильбер - Франция |  |
| 22 | Ризосин | - | спрей | Синтез АКО - Россия |  |
| 23 | Ксимелин | Ксилометазолин | спрей | Никомед - Дания | Инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и ЛОР-органов |
| 24 | Санорин | Нафазолин | спрей | АЙВЭКС - Чешская Республика |  |
| 25 | Несопин | Оксиметазолин | спрей | Синтез АКО - Россия |  |
| 26 | Риноспрей | Трамазолин | спрей | Институт де Андгели - Италия |  |
| 27 | Каметон | - | спрей | Випс-Мед - Россия |  |
| 28 | Стрепсилс плюс | - | спрей | БСМ Лтд - Великобритания |  |
| 29 | Стопангин | - | спрей | АЙВЭКС - Чешская Республика |  |
| 30 | Пропосол | - | спрей | Алтайвитамины - Россия |  |
| 31 | Лидокаин | Лидокаин | спрей | Эгис - Венгрия | Анестезия слизистых и кожи |
| 32 | Бусерелин | Бусерелин | спрей | Фарм-Синтез - Россия | Препараты, оказывающие системное воздействие |
| 33 | Миакальцик | Кальцитонин | спрей | Новартис - Франция |  |
| 34 | Нитроспрей | Нитроглицерин | спрей | Фармстандарт - Россия |  |
| 35 | Нитроминт | Нитроглицерин | спрей | Эгис - Венгрия |  |

# ***Глава 2. Современные требования к производству аэрозолей***

Основными технологическими стадиями производства аэрозолей являются приготовление концентратов (препаратов из лекарственных и вспомогательных веществ без пропеллента); получение смеси пропеллентов; заполнение баллонов и оценка их качества. Производство аэрозолей отличается повышенной пожаро- и взрывоопасностью, трудоемко, требует значительного количества складских помещений. К условиям хранения баллонов под давлением предъявляются особые требования [5].

# ***2.1 Устройство аэрозольной упаковки***

Производство аэрозолей осуществляется на специализированных химико-фармацевтических предприятиях с высокой автоматизацией производства [14].

На рисунке 1 представлена общая схема аэрозольной упаковки, которая состоит из металлического (алюминиевого или жестяного), пластмассового или стеклянного баллона (контейнера), клапанного устройства 2 с распылительной головкой 3 и сифонной трубкой 4. Поверх распылительной головки обычно надевается защитный колпачок, который предохраняет ее от случайного нажима. Общая схема работы стандартного клапанного устройства: при нажатии головки шток 5 перемещается вниз, образуя затор между кольцевым выступом 9 и ниппелем 2. Смесь под давлением по сифонной трубке 8, надетой на капроновый карман 7, через кольцевой паз и зазор поступает в головку. Пружина 6 служит для возвращения головки в первоначальное положение. Корпус клапана 4 герметически крепится к баллону с помощью резиновой прокладки 3. При выходе продукта из сопла происходит его механическое распыление.

Имеется очень много конструкций клапанных устройств в зависимости от назначения: клапаны для жидких продуктов, пен, вязких продуктов, порошков и суспензий, дозирующие клапаны и клапаны специального назначения.



Рисунок 1 - Общая схема устройства аэрозольной упаковки

Ко всем элементам аэрозольной упаковки предъявляются достаточно жесткие требования, т.к. они должны выдерживать давление 5-6 атм. Рабочее давление в баллоне 2-3 атм.

Наиболее распространенным материалом для изготовления аэрозольных баллонов является металл: белая жесть, черная жесть, алюминий. Металлические баллоны могут состоять из трех, двух и одной детали (моноблок).

Трехдетальный баллон из белой жести появился одним из первых и в настоящее время наиболее распространен. В США баллоны такого типа были выпущены в 40-х годах. Подобный баллон изготавливается по следующей схеме. На листы жести наносится лакокрасочное покрытие, затем лист на специальном станке скручивается в цилиндр необходимого диаметра и сваривается по шву. Дно и крышка изготавливаются отдельно (штамповкой) и прикатываются (привальцовываются) к корпусу, образуя двойной шов, состоящий из пяти слоев жести.

На современном этапе развития производства баллонов для аэрозольной упаковки появились моноблочные баллоны из алюминия. Благодаря отсутствию швов, они отличаются высокой надежностью в отношении герметичности и прочности. Цилиндрические корпуса таких баллонов изготавливают из плоской заготовки с помощью мощных прессов ударного выдавливания. Распространению алюминиевых баллонов способствовали: простая технология изготовления, возможность придания им различной формы и наружного оформления, в том числе возможность анодирования.

# ***2.2 Технологический процесс производства аэрозолей***

Технологический процесс производства аэрозолей состоит из следующих стадий:

I. Производство баллонов и клапанораспылительных устройств. Эта стадия может отсутствовать, если они поступают со смежных производств.

II. Приготовление концентратов лекарственных и вспомогательных веществ (без пропеллента). Готовят в соответствии с производственным регламентом в реакторах-смесителях. В связи с тем, что их перекачивают с помощью насосов на линию наполнения баллонов, концентраты должны быть жидкими, невязкими и индифферентными по отношению к материалам и пропеллентам.

Как правило, концентрат состоит из одного или нескольких лекарственных веществ, растворенных или диспергированных в растворителях с применением вспомогательных веществ (ПАВ, солюбилизаторы, сорастворители). Концентрат-раствор получают при непосредованном растворении лекарственных веществ в части пропеллента или сорастворителя, который полностью смешивается с пропеллентом и обладает малой летучестью. Концентраты-эмульсии (суспензии) получают в том случае, если лекарственное вещество диспергировано в растворителе, сорастворителе или других вспомогательных жидкостях. Готовый концентрат из реактора передавливают или перекачивают в сборники, откуда он подается на автоматическую линию заполнения баллонов.

III. Получение смеси пропеллентов. Осуществляют на отдельном участке, используя для этого специальные реакторы и избыточное давление. Для обеспечения рабочего давления в аэрозольном баллоне (2-3 атм) комбинируют основные пропелленты с высоким давлением насыщенных паров со вспомогательными, имеющими низкое давление. Для транспортировки пропеллентов на линию наполнения применяют способы:

* подачу пропеллента с помощью избыточного давления, создаваемого в емкости либо азотом, либо нагретыми парами самих фреонов;
* перекачивание насосом и др.

IV. Наполнение аэрозольных баллонов. Предложено много способов наполнения. Выбор способа зависит от физических свойств пропеллента. Если применяют сжатый газ, то наполнение проводится только под давлением. В случае использования сжиженных газов аэрозольные баллоны можно наполнить как под давлением, так и при низких температурах в морозильных камерах. В нашей стране чаще используется метод с применением избыточного давления. Сначала в аэрозольный баллон помещают лекарственный концентрат, затем удаляют воздух и баллон заполняют инертным газом. Затем баллон герметизируют клапаном, через который вводят пропеллент.

Линии заполнения аэрозольных баллонов классифицируют по производительности:

) малой мощности: 10-25 шт. в минуту (2-5 млн. шт. в год);

) средней мощности: 50-70 шт. в минуту (10-15 млн. шт. в год);

) большой мощности: 100 шт. и более в минуту (20 млн. шт. в год).

На линии большой и средней мощности устанавливают высокопроизводительное автоматическое оборудование. Линии малой мощности могут быть как автоматизированными, так и поточными, с использованием ручного труда.. Стандартизация аэрозольных упаковок на заводах проводится отделом технического контроля в соответствии с НТД на данный препарат. Необходимо отметить, что качество аэрозольных препаратов зависит от многих факторов и требует особой формы контроля, так как после укупорки баллона невозможно внести изменения в состав препарата.

Стандартизация аэрозолей включает в себя несколько видов контроля, обязательными показателями являются:

подлинность;

проверка давления;

проверка герметичности баллона;

испытание вентильного устройства;

определение выхода содержимого упаковки;

микробиологическая чистота;

количественное определение;

упаковка;

маркировка.

В зависимости от природы лекарственного вещества (субстанции) и дозировки проверяют:

массу дозы (для дозированных аэрозолей);

количество доз в баллоне (для дозируемых аэрозолей);

величину частиц дисперсной фазы;

количество воды;

посторонние примеси (родственные соединения);

однородность дозирования.. Маркировка, упаковка осуществляется согласно действующей НД. Хранение. Если нет указаний в частных статьях, то аэрозоли хранят при температуре от 00 до 350 С. При транспортировке следует избегать ударов, падения, воздействия высоких температур и прямых солнечных лучей. На складах следует постоянно контролировать чистоту воздуха в виду возможной утечки пропеллента [8].

# ***2.3 Перспективы развития лекарственной формы аэрозоли***

Интенсивное развитие науки и техники, особенности в области медицины способствовали развитию промышленности медицинских и фармацевтических аэрозолей. Они достаточно часто используются в медицине, благодаря большому количеству положительных свойств. К ним относятся более быстрое всасывание лекарственных препаратов, увеличение активной поверхности лекарственного вещества. Кроме того, минуя печень, лекарственные вещества в неизмененном виде действуют при заболеваниях верхних дыхательных путей и легких более эффективно, чем при их перроральном применении. Лекарственные средства в аэрозольной упаковке удобны к применению, компактны, портативны. Упаковка предохраняет лекарственные средства от разрушающего действия влаги, света и кислорода воздуха, исключает загрязнение препарата и механическое раздражение при нанесении на раздраженный участок кожи.

Для усовершенствования аэрозолей и устранения некоторых недостатков разрабатываются специальные устройства к аэрозольной упаковке [10].

— Спейсер - это дополнительные устройства к аэрозольным ингаляторам, который представляет собой промежуточный резервуар-емкость различного объема и формы, который непосредственно соединен с аэрозольным баллоном (форма и размеры обычно патентуются). Перед использованием распыление препарата производится сначала в спейсер, а затем пациент вдыхает аэрозоль, нет необходимости координировать вдох и активацию ингалятора.

— Аэрозоль, активируемый вдохом, имеющий название "Легкое дыхание". Это дополнительные устройства к аэрозолю - специальное клапанно-распылительное устройство, которое активируется вдохом, а не механическим нажатием. Для активации ингалятора - подачи жидкого лекарственного средства из аэрозольного баллона оказывается достаточна объемная скорость вдоха 10-25 л/мин.

В настоящее время к основным направлениям развития лекарственной формы аэрозоли можно отнести следующие:

* обеспечение высокоэкономичного производства;
* расширение номенклатуры вспомогательных веществ и пропеллентов, повышающих биологическую доступность лекарственных веществ;
* создание экологически чистых аэрозолей;
* внедрение аэрозольных упаковок, не содержащих пропеллентов и осуществляющих механическую эвакуацию содержимого;
* совершенствование аэрозольной упаковки и клапанно-распылительной системы;
* разработка более совершенных методов стандартизации аэрозолей;
* расширение номенклатуры аэрозольных препаратов.

# ***Заключение***

Ингаляционная терапия занимает все более прочные позиции при целом ряде заболеваний. Ингаляции чаще всего используются в профилактике и лечении заболеваний органов дыхания. Созданы ингаляционные аппараты и установки с многоцелевым назначением [1]. Более обширным стал и набор фармакологических средств, используемых для ингаляций. Новые аппараты для получения высокодисперсных аэрозолей позволяют использовать последние не только для лечения путем вдыхания, но и путем нанесения на поверхность ран, ожогов, орошения операционного поля и т.д. Ингаляционный путь введения лекарственных препаратов является естественным, физиологичным, не травмирующим целостных тканей. Поэтому ингаляции все шире используются в терапии и тяжелобольных, и новорожденных.

Аэрозольные упаковки удобны в применении, обеспечивают быстрый эффект при малых затратах веществ. Герметичность аэрозольной упаковки гарантирует защиту содержимого от высыхания, действия влаги, загрязнения микроорганизмами.

Основные итоги выполненного исследования сводятся к следующим основным положениям:

. Изучена классификация аэрозолей. По основному назначению они разделяются аэрозоли, замещающие лекарственные формы для внутреннего применения и аэрозоли для наружного применения.

. Технологическая схема производства аэрозолей включает три основные стадии: приготовление концентратов; получение смеси пропеллентов; заполнение баллонов.

. В настоящее время осуществляются исследования по совершенствованию аэрозолей. На фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент лекарственных препаратов в аэрозольной упаковке, разрабатываются новые препараты в данной лекарственной форме.

# ***Список литературы***

1. Авдеев, С.Н. Использование небулайзеров в клинической практике / С.Н. Авдеев. - М.: Медицина, 2005. - 321 с.

. Авдеев, С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемых при терапии заболеваний дыхательных путей / Авдеев С.Н. // Русский Медицинский Журнал. - 2002. - Т.10. - № 5, С.14-19.

. Беликов, О.Е. Консерванты в косметике и средствах гигиены / О.Е. Беликов, Т.В. Пучкова. - М.: Кафедра: Шк. косметических химиков, 2003. - 245 с.

4. Власенко, М.А. Проблемы и перспективы применения аэрозольных нитропрепаратов / М.А. Власенко // Провизор. - 2002. - № 6. - С.11-15;

. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. - М.: Стандартинформ, 2009. - 132 с.

. Государственная фармакопея СССР 11-е изд. Вып.1. - М.: Медицина, 1987. - 369 с.

. Государственная фармакопея СССР 11-е изд. Вып.2. - М.: Медицина, 1990. - 400 с.

. Государственная фармакопея РФ 12-е изд. Ч.1. - М.: Науч. центр экспертизы средств медиц. применения, 2008. - 704 с.

. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - 16-е изд. - М.: Новая волна, 2010. - 1216 с.

10. Синопальников, А.И. Беротек Н - новая форма бесфреонового дозированного аэрозольного ингалятора / А.И. Синопальников, И.Л. Клячкина. // Пульмонология. - 2001. - №2. - С.91-98.

. Современные вспомогательные вещества в изготовлении лекарств / Ю.В. Шикова [и др.] // Фармация. - 2011. - № 6. - С.39-42.

12. Справочние Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: Астра Фарм Сервис, 2010. - 1472 с.

13. Терешкина, О.И. Разработка проекта общей фармакопейной статьи "Аэрозоли" / О.И. Терешкина, В.М. Павлов, И.П. Рудакова // Фармация. - 2005. - № 5. - С.3 - 7.

. Чуешов, В.И. Технология лекарств: учебник в 2-х томах / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.Н. Хохлова // Т.2. - Харьков: МТК книга; НФАУ, 2001. - 716 с.

. Шмелев, Е.И. Переход на бесфреоновые ингаляционные ГКС в лечении бронхиальной астмы / Е.И. Шмелев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2003. - №1 - С. 19-22.