ПАВ, применяемые в технологии лекарственных эмульсий и суспензий

Неионогенные	*Ионогенные*		
	Катионактивные	**Анионактивные**	**Амфолитные**
Крахмал МЦ Натрий-КМЦ Спены Твины Жиро-сахара Эмульга-торТ-2	Этония хлорид Тиония хлорид Бензалкония хлорид (БАХ) Додецилдиметил-бензиламмония хлорид (ДДМБАХ)	Мыла Камеди Пектины Альгина-ты	Желатин Желатоза Сухое молоко Яичный порошок (лецитин)

Область применения ПАВ в зависимости от значения ГЛБ

Растворимость в воде	Значе-ния ГЛБ	Области применения ПАВ
Не диспергируется	0 - 3	Пеногасители
Диспергируется плохо	3 – 6	Эмульгаторы типа В/М
То же	6 – 9	Смачивающие вещества
Мутная дисперсия	9 – 13	Эмульгаторы типа М/В
Полу- или прозрачный раствор	13 – 15	Пенообразователи (моющие средства)
Прозрачный раствор	15 – 20	Солюбилизаторы

Структуры, формирующиеся в тройной системе "вода-масло-ПАВ»

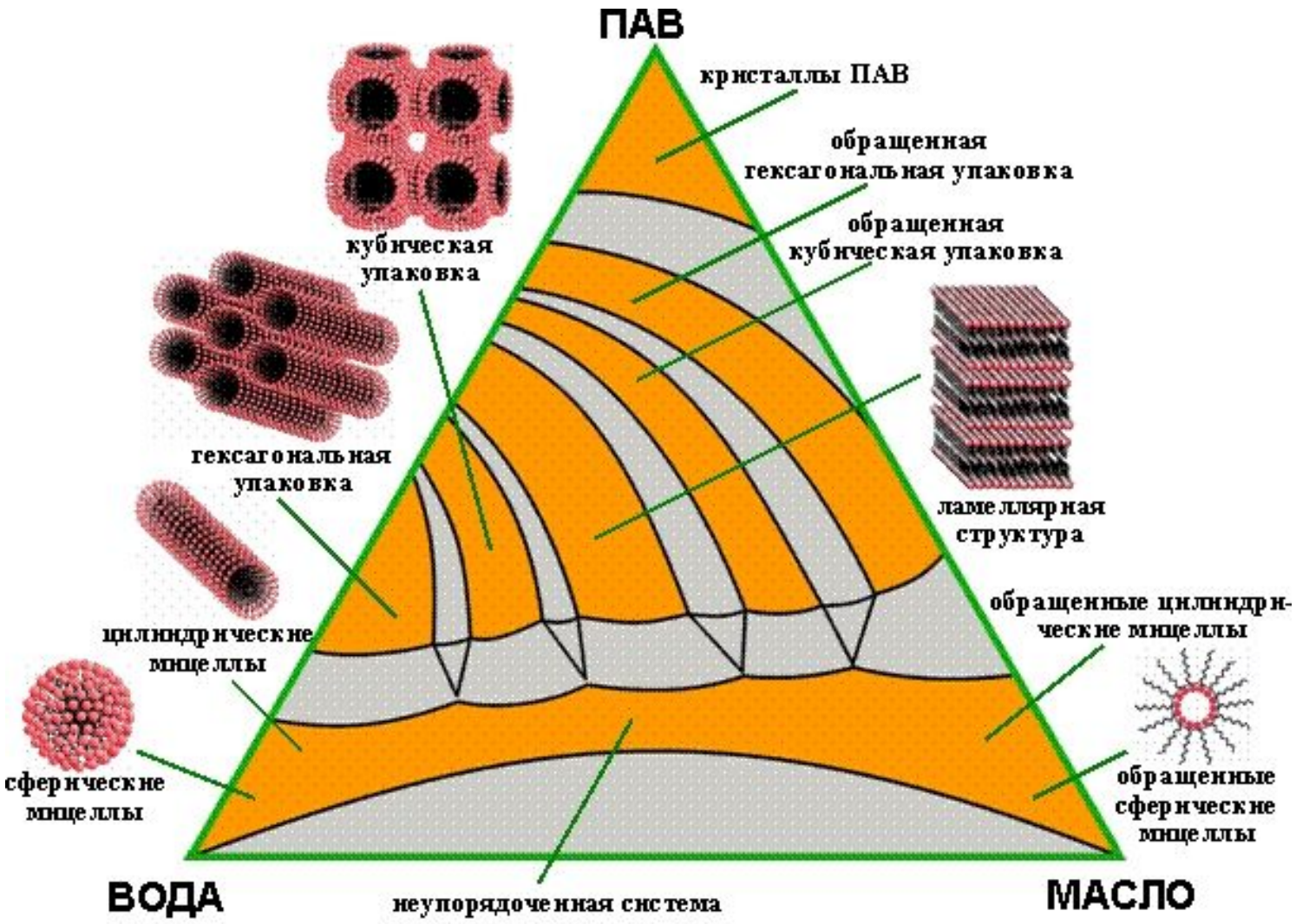


Диаграмма состояния системы вода-масло-ПАВ.

Методы изготовления суспензий и эмульсий

КОНДЕНСАЦИОННЫЙ

В основе **- укрупнение исходных частиц истинных растворов - ионов, молекул ЛВ.**

Наблюдается**:**

-при замене растворителя**,**

- при образовании нового вещества из растворенных ранее веществ в результате химической реакции между ними

ДИСПЕРСИОННЫЙ

Основан на измельчении частиц ЛВ.

ЛВ измельчают**,** смешивают с веществом ДС

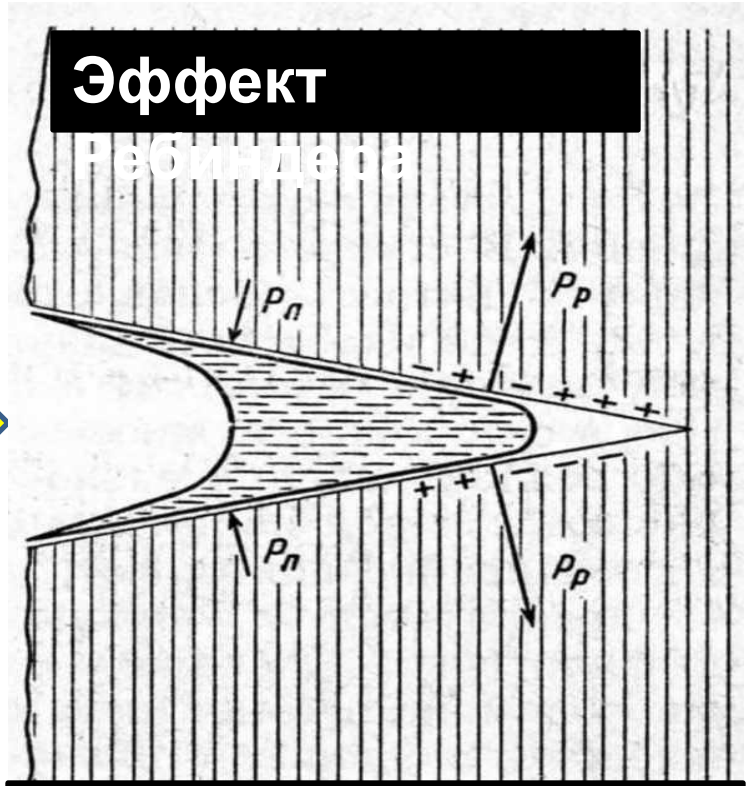
Изготовление *суспензий* дисперсионным методом.

1. **Изготовление концентрированной суспензии**.

- Твердое вещество измельчают до мелкодисперсного состояния с небольшим количеством (**≈1/2 от массы ДФ**) вспомогательной жидкости, **<u>смачивающей</u>** измельчаемое вещество. *Эффект Ребиндера.*

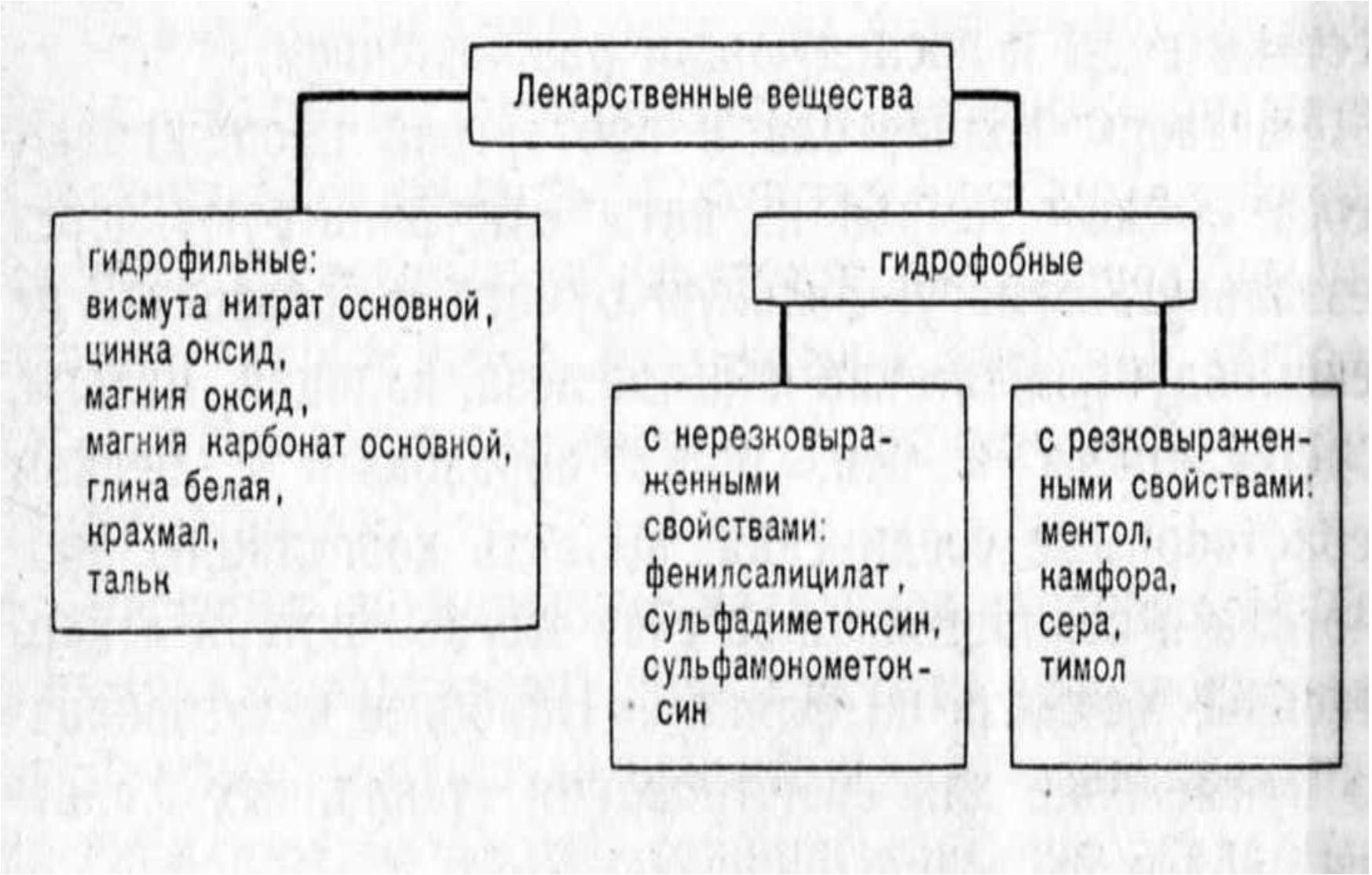
- **Добавляют ПАВ.**

2. Разбавление концентрированной суспензии веществом ДС**.** Продолжают диспергирование и перемешивание в смесителях



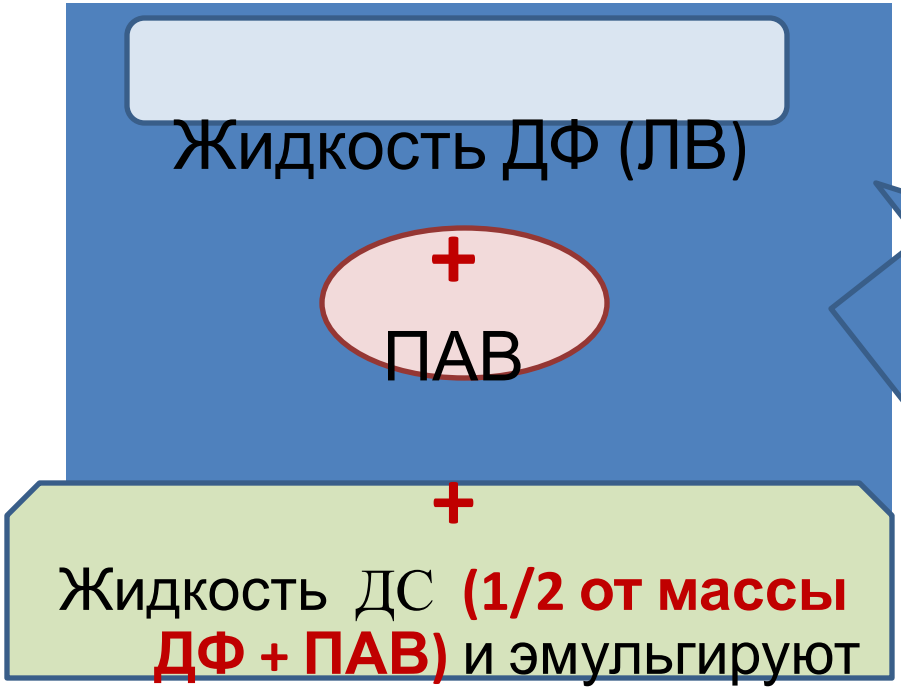
$P_р$ - расклинивающее давление;
$P_л$ - лапласовское давление, проявляется как стягивающее действие вогнутого мениска жидкости

Классификация <u>твердых</u> ЛВ по степени сродства к воде (смачиваемости водой)



Изготовление *эмульсий* дисперсионным методом.

1. Готовят **первичную эмульсию** (концентрат):



2. Первичную эмульсию **разбавляют** остатком жидкости ДС:

Общая схема изготовления суспензий и эмульсий

- Готовят **концентрат** суспензии или эмульсии путем диспергирования и перемешивания в диспергаторах-смесителях лекарственного вещества (ДФ) с ПАВ (эмульгатором) и небольшим количеством вещества ДС
- Многократно диспергируют на коллоидных мельницах или на УЗ установках
- Добавляют оставшееся количество дисперсионной среды, продолжая диспергирование

Меры по обеспечению стабильности суспензий и эмульсий

- Подбор ДС с плотностью, близкой к плотности ДФ $d_1 \approx d_2$
- Следует вводить вещества, повышающие вязкость
- Следует стремиться к уменьшению размера частиц ДФ
- Следует использовать тензиды
- Ограничение: запрещается готовить суспензии и эмульсии, содержащие ядовитые вещества (сп. А)

Аппараты для измельчения ДФ и перемешивания в технологии суспензий и эмульсий

Роторно-пульсационный аппарат (РПА)

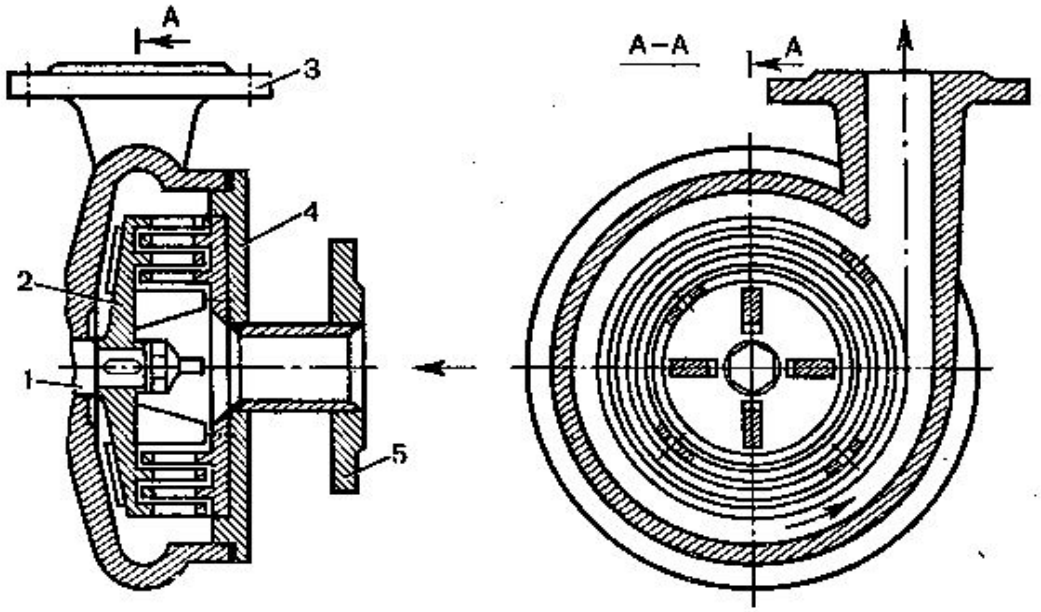
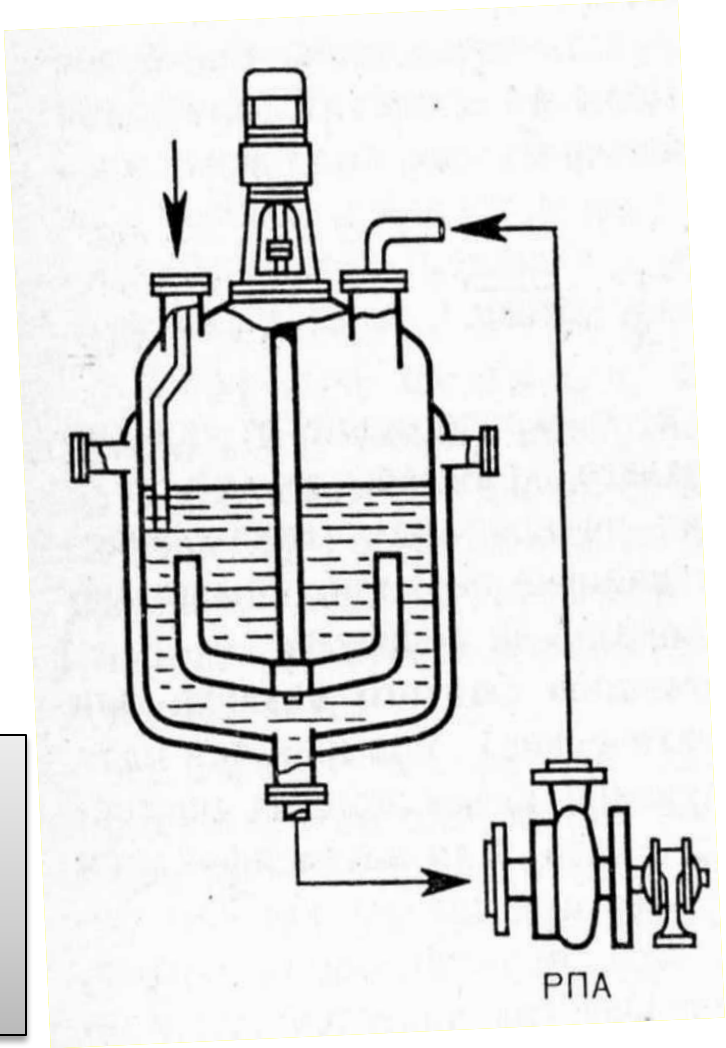


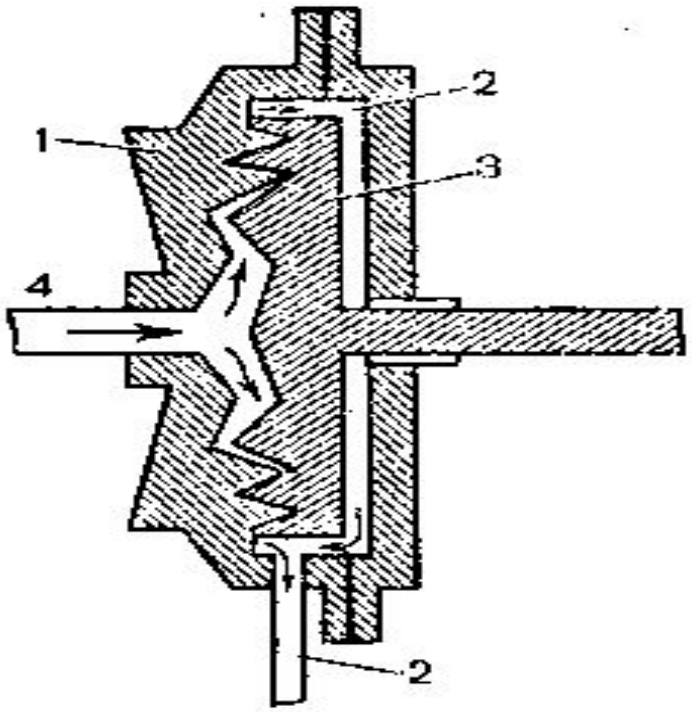
Рис. 20.2. Устройство РПА проточного типа.
1 — приводной вал; 2 — ротор; 3 — патрубок выхода суспензии; 4 — крышка-статор; 5 — патрубок входа.



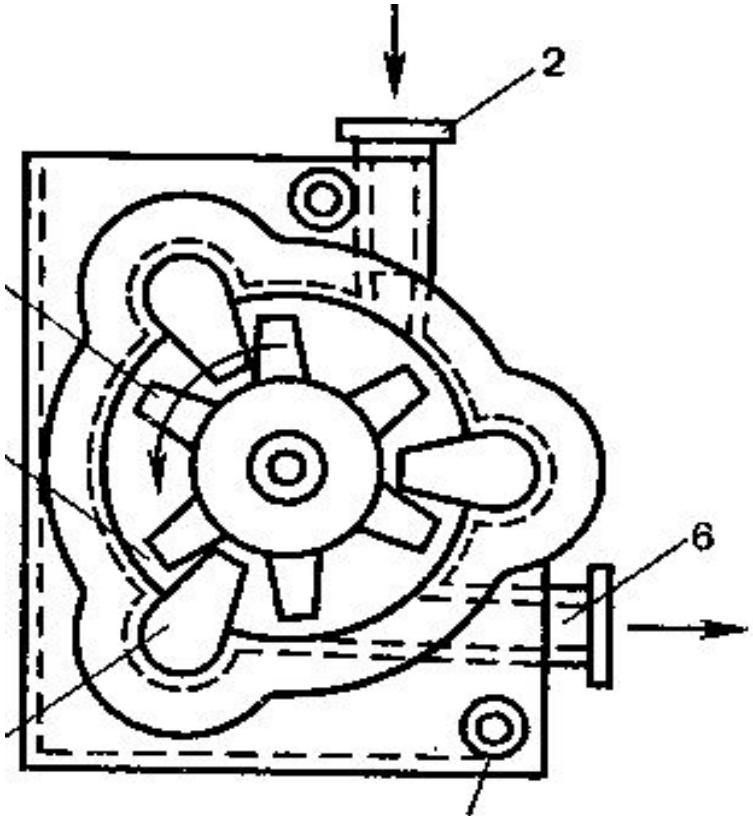
- **Проточного типа.** Устанавливается вне реактора
- **Погружного типа.** Погружаются в реактор с перемешиваемыми веществами

Коллоидные мельницы

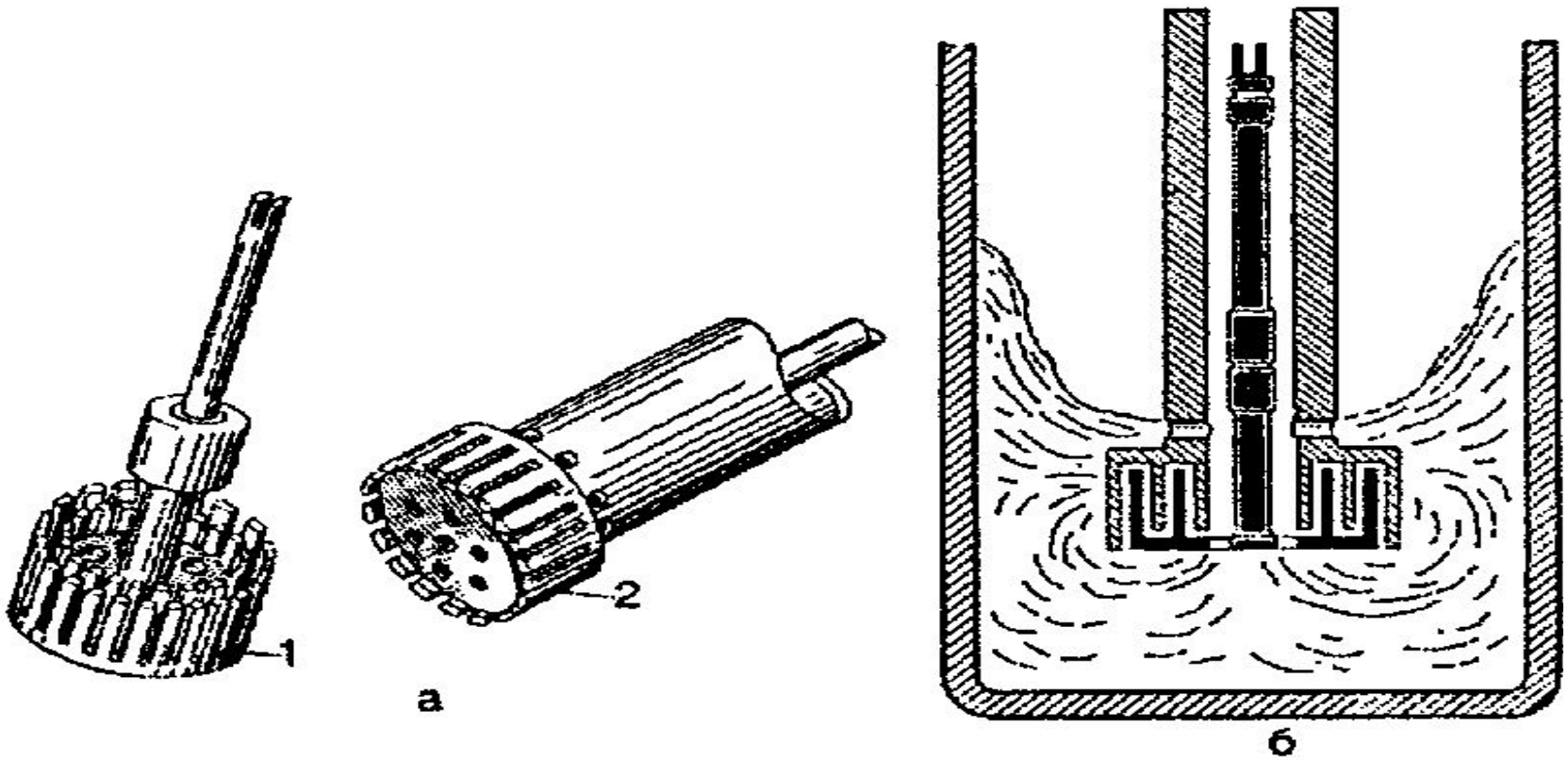
ФРИКЦИОННОГО ТИПА



РОТОРНО-БИЛЬНОГО ТИПА



Турбинные мешалки:
1 – ротор; 2 – статор; а – общий вид



1 – ротор; **2** - статор

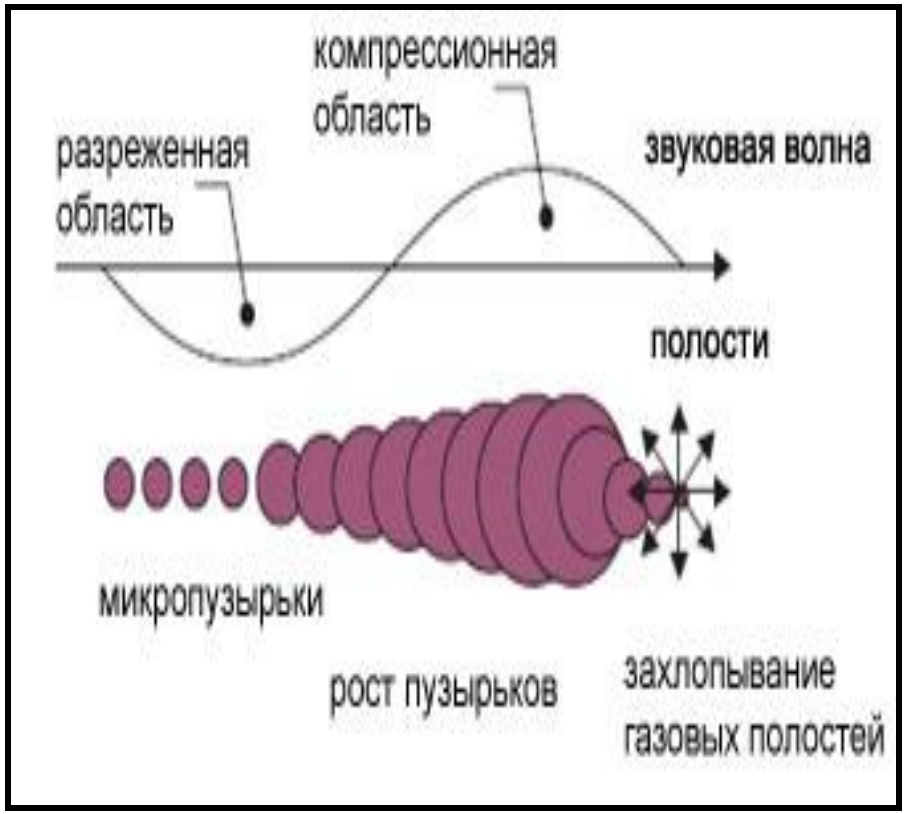
УЛЬТРАЗВУКОВОЕ (УЗ) ДИСПЕРГИРОВАНИЕ

При УЗ диспергировании измельчение веществ происходит под действием ударных волн, возникающих при захлопывании кавитационных полостей и начинается при интенсивности ультразвука **I**, превышающей некоторое пороговое значение **Ith.** Величина **Ith** составляет обычно несколько Вт/см^2 и зависит от кавитационной прочности жидкости, состояния поверхности твердой фазы, а также от характера и величины сил взаимодействия между отдельными частицами твердой фазы.

Кавитация

УЗ волна создает в озвученной среде зоны сжатия и разрежения, которые сменяют друг друга с частотой УЗ(***более 20 кГц***).

В *фазу разрежения* однородность жидкости нарушается: в локальной области жидкой среды на долю секунды создается разрыв среды – ***кавитационная полость с отрицательным давлением*** – «вакуумный пузырек». Растворенные в ДС *газы выделяются из жидкости*, способствуя росту «пузырька».



В фазу максимума происходит сжатие среды: $P_{общ} = P_{г\text{-}стат} + P_{волны}$

На границе раздела фаз в области кавитационных полостей ΔP **>> 100** атм**.** Образуется ударная волна высокой интенсивности, которая приводит к механическому разрушению твердых частиц

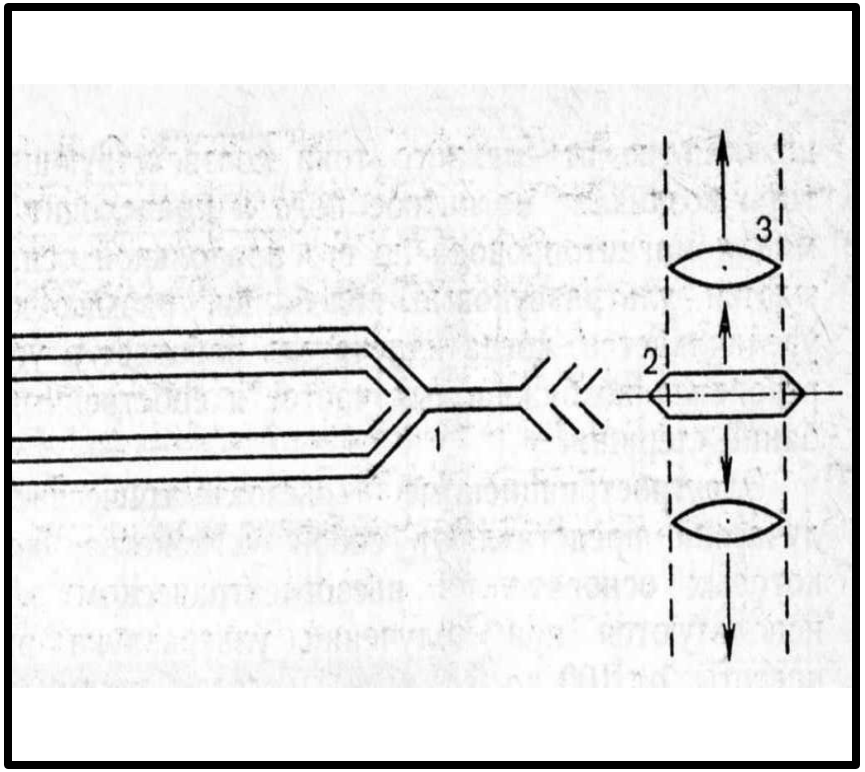
Побочное действие**:** при излишней интенсивности УЗ возможно разрушение целостности защитных слоев частиц ДФ, приводящее к обратному эффекту (агрегация)

Аппараты
для получения УЗ волн

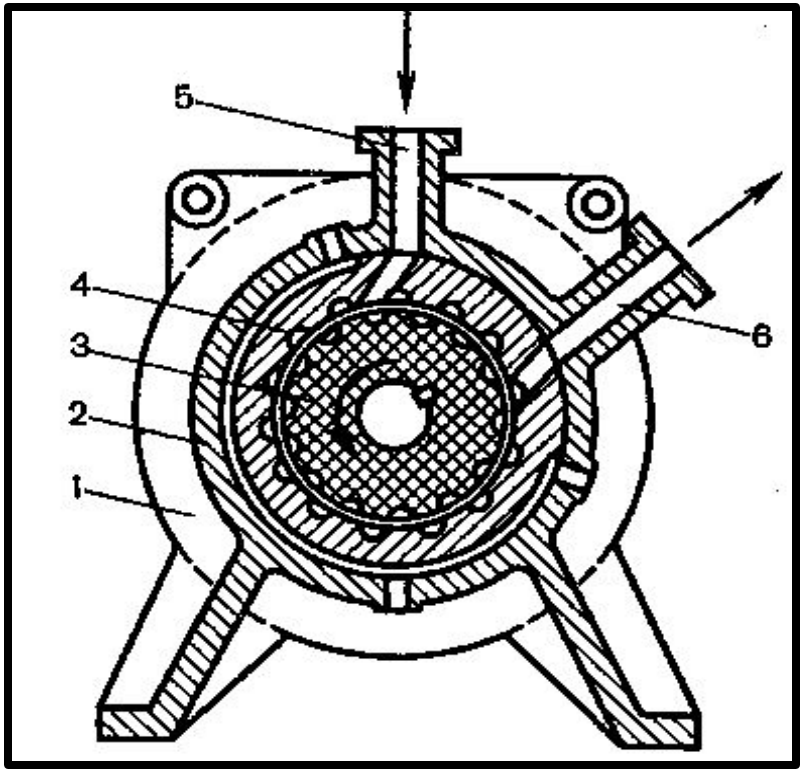
Механические источники УЗ волн.

Преобразуют механическую энергию в ультразвуковую

Жидкостной свисток



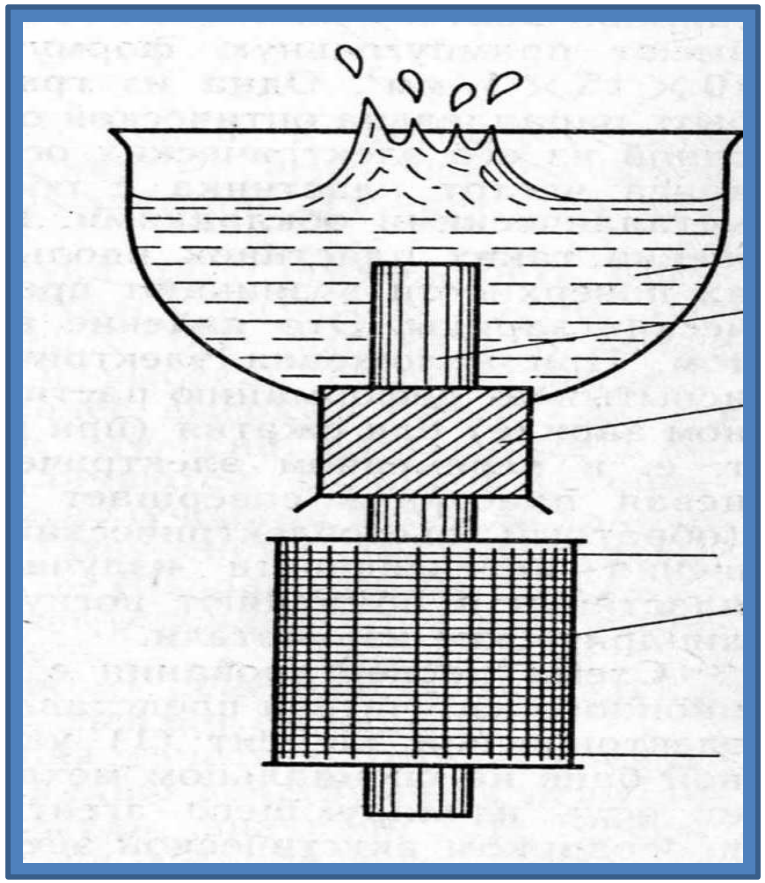
Виброкавитационная коллоидная мельница



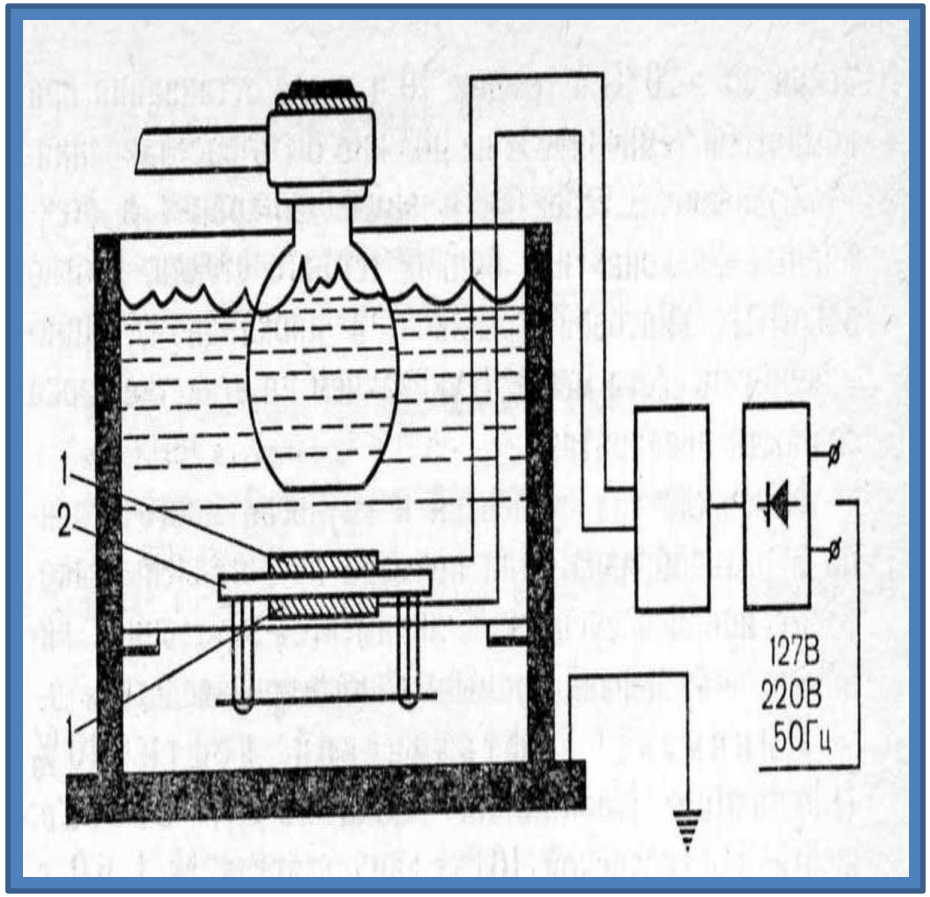
Электродинамические источники УЗ волн.

Преобразуют энергию электрического поля в ультразвуковую

Магнитострикционный излучатель



Пьезоэлектрический излучатель (*piezo – давлю*)



Преимущества УЗ диспергирования.

УЗ позволяет получить

- **Высокая и монодисперсные** системы
  - частицы ДФ однородны по размеру, от **1,0** до **0,1** мкм и менее
- **Реверзибильные системы**
  - в случае расслоения они легко ресуспендируются при встряхивании
- **Стерильные** дисперсные системы

Высокая степень дисперсности обеспечивает:

высокую БД
замутнени и и
и
- большую
  устойчив
  ость при
  хранени
  и

Показатели качества эмульсий и суспензий

- Содержание действующих веществ;
- pH среды;
- Степень дисперсности частиц ДФ (твердой фазы суспензий и капель эмульсий);
- Для суспензий: скорость оседания частиц **Ресуспендируемость**. При взбалтывании суспензии в течение **15-20** сек после **24** часов хранения и в течение **40-60** с после **3** суток хранения твердые частицы, составляющие осадок, должны равномерно распределяться по всему объему суспензии.
- Для эмульсий: термостабильность и морозостойкость.
  - При выдерживании эмульсии в термостате при **45°**С в течение **8** ч отделяющийся масляный слой не должен превышать **25%** общей высоты эмульсии. При охлаждении до минус **20°**С (**10** ч) после оттаивания при комнатной температуре не должно быть расслоения.
- Хранение. Суспензии и эмульсии хранят в стеклянных флаконах или банках бесцветного стекла, плотно закрытых винтовой крышкой, в прохладном, защищенном от света месте, с указанием на этикетке срока годности препарата.

Номенклатура

- **Линимент стрептоцида 5%**

  Состав: стрептоцида, рыбий жир, бутилоксианизол, эмульгатор № 1, натрия КМЦ, вода очищ.
- **Линимент синтомицина 1% с новокаином 0,5%**

  Состав: синтомицин, новокаин, масло касторовое, эмульгатор № 1, эмульгатор Т-2, кислота сорбиновая, этанол 95%, вода очищ.
- **Линимент алоэ**

  Состав: сок алоэ из биостимулированных листьев 78,0 г, масло касторовое, эмульгатор № 1, масло эвкалипта, кислота сорбиновая, натрия КМЦ.
- **Суспензия гризеофульвина 1%**

  Состав: гризеофульвин, сахар, натрия бензоат, ПВС, натрия хлорид, раствор сахарина, масло мяты перечной, вода очищ.
- **Бийохинол**

  Состав: 8 % взвесь хинина йодовисмутата в нейтрализованном масле персиковом.

И др. см. в аптеках и РЛС

СТЕРИЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

СТЕРИЛЬНОСТЬ – отсутствие в объекте жизнеспособных микроорганизмов

СТЕРИЛИЗАЦИЯ - уничтожение в объекте или удаление из него всех форм микроорганизмов , находящихся на всех стадиях развития (обеспложивание)

АСЕПТИКА – комплекс мероприятий, направленных на предотвращение микробного загрязнения ЛС на всех стадиях технологического процесса

Должны быть стерильными:

ЛС для парэнтерального применения (см.ниже),
ЛС, наносимые на раневые и ожоговые поверхности,
Офтальмологические (глазные) ЛС;
ЛС для новорожденных детей и детей до 1 года
ЛС, вводимые в полости тела, не содержащие микроорганизмы (мочевой пузырь, матка, спинномозговой канал другие полости)

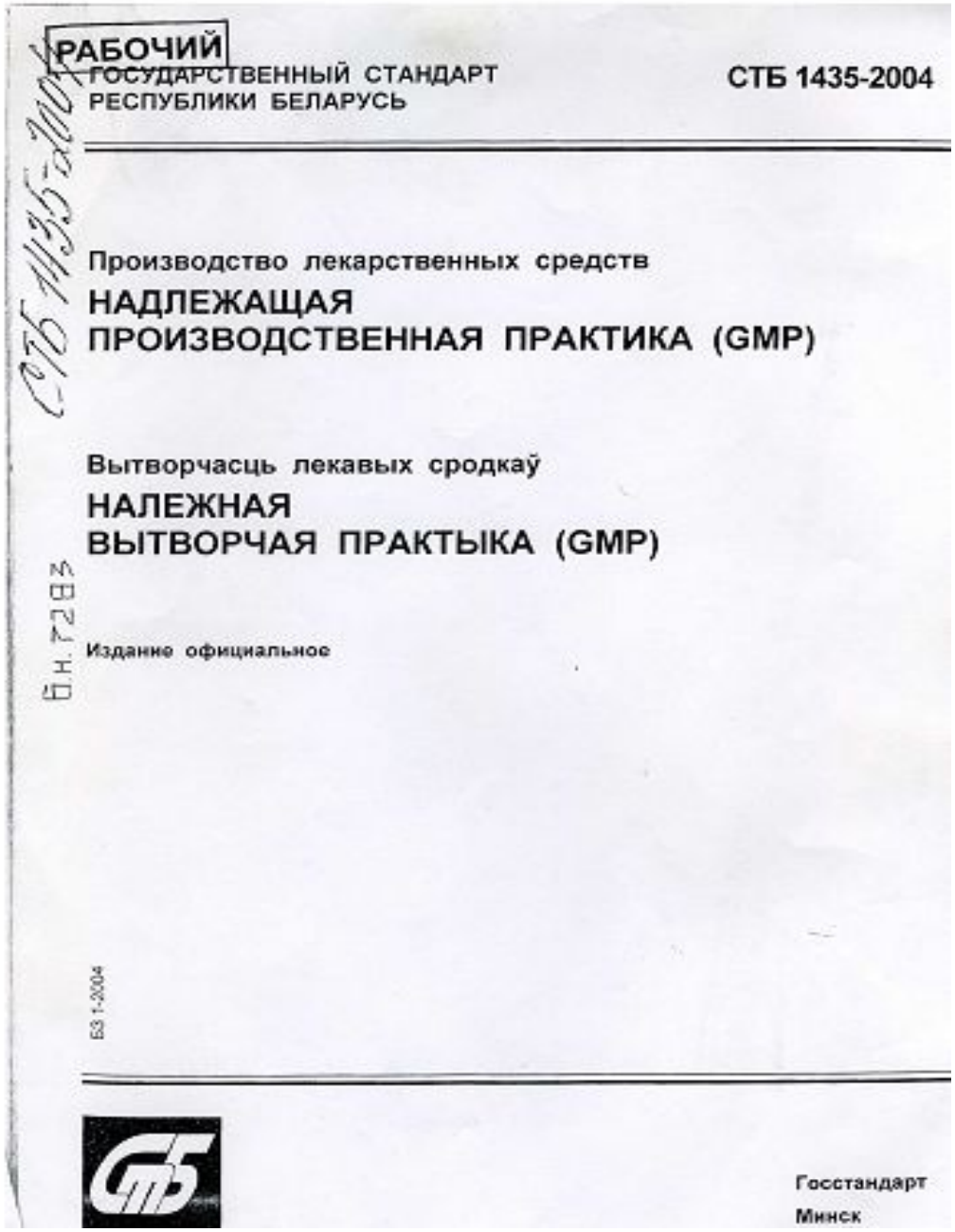
Государственная фармакопея Республики Беларусь, т.1, с. 616

- **«ЛС для парэнтерального применения» – стерильные ЛС, предназначенные для введения путем инъекций, инфузий или имплантаций в организм человека или животного**
  - **инъекции** – впрыскивания (растворы, эмульсии, суспензии) до **100** мл,
  - **инфузии** – водные растворы или эмульсии (*м/в*), обычно изотоничные с кровью, объемом более **100** мл;
  - **Концентраты** и порошки (*лиофилизированные ЛС*) для приготовления п/э ЛС (применяют после разведения или растворения);
  - **Имплантаты** – твердые или мягкие ЛС, вводятся в организм при нарушении кожных покровов с последующим восстановлением их целостности

ТРЕБОВАНИЯ К УСЛОВИЯМ ПРОИЗВОДСТВА

СТЕРИЛЬНЫЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

- В 2004 г в стране введены в действие правила GMP (СТБ 1435-2004, а с 2006 – ТКП 030-2006) **«Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика (GMP)»**
- Правилам изготовления стерильных ЛС посвящен самый большой раздел GMP



РАБОЧИЙ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

СТБ 1435-2004

Производство лекарственных средств

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА (GMP)

Вытворчасць лекавых сродкаў

НАЛЕЖНАЯ ВЫТВОРЧАЯ ПРАКТЫКА (GMP)

Издание официальное

Госстандарт

Минск

GMP: Классификация воздуха рабочей зоны при производстве стерильной продукции (GMP РБ)

Класс чистоты	Максимально допустимое число частиц в 1 м^3		Максимальное число жизнеспособных мкроорганизмов, допускаемое в 1 м^3 воздуха рабочей зоны
	0,5 – 5 мкм	более 5 мкм	
A (Рабочее место с ламинарным потоком воздуха)	3 500	нет	менее 1
B	3 500	нет	5
C	350 000	2 000	100
D	3 500 000	20 000	500

- **GMP:**
  - **Производство, предусматривающее финишную (тепловую) стерилизацию**
  - **Производство, НЕ предусматривающее финишную (тепловую) стерилизацию. Все исходные материалы д. б. стерильными.**

•GMP:

- **Операции, выполняемые в чистых рабочих зонах:**
  - **Класс А.** Локальные зоны для операций, требующих минимального риска контаминации (фильтрации и наполнения, укупорки, смешивания в асептических условиях). Место с ламинарным потоком стерильного воздуха.
  - **Класс В.** Окружающая среда для зоны А в случае приготовления и наполнения в асептических условиях
  - **Классы С и D.** Операции, допускающие более высокий риск контаминации: мойка ампул и флаконов, сушка и стерилизация; мойка и стерилизация вспомогательных материалов.
  - **Класс D.** Мойка дрота, выделка ампул и др.

ТРЕБОВАНИЯ К ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМУ ПРОЦЕССУ И ОБОРУДОВАНИЮ

для изготовления стерильной продукции

•GMP :

- ТРЕБОВАНИЯ К ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМУ ПРОЦЕССУ
  - **Асептические условия на всех стадиях, независимо от наличия финишной тепловой стерилизации**
  - **Интервалы времени между началом приготовления ЛС и их стерилизацией должны быть минимальны;**
  - **Любой газ, контактирующий с ЛС или промежуточной продукцией, должен пройти стерилизующую фильтрацию**
  - **Запрещается использование материалов, образующих волокна и их возможное выделение в ОС**
  - Постоянный промежуточный (постадийный) контроль качества

- **GMP:**
- **Требования**
- **к технологическому оборудованию и процессам**
  - **ИЗОЛИРУЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ:**
    - Применение поточно-автоматических линий
    - Исключение физического труда человека
    - Передача сырья в ЧЗ через тамбур-шлюзы, герметичные стерилизующие туннели и т.д.
    - ФармЛэнд, Несвижский ЗМП:
      - **продувка-наполнение-герметизация. В течение одного технологического цикла из термопластичного гранулята формируются контейнеры, наполняются ЛС и герметизируются. Д.б. в зоне класса А**

Автоматическая линия 3060-00-00 ПС.

Операции:
- наружная и внутренняя мойка,
- сушка,
- охлаждение ампул,
- заполнение раствором,
- продавливание из капилляров,
- заполнение ампул инертным газом,
- промывка капилляров
- запайка.