

# ПАВ, применяемые в технологии лекарственных эмульсий и суспензий

<i>Неионогенные</i>	<i>Ионогенные</i>		
	<b>Катионактивные</b>	<b>Анионактивные</b>	<b>Амфолитные</b>
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 Альгинаты	Желатин Желатоза Сухое молоко Яичный порошок (лецитин)

# Область применения ПАВ в зависимости от значения ГЛБ

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

# Структуры, формирующиеся в тройной системе «вода-масло-ПАВ»

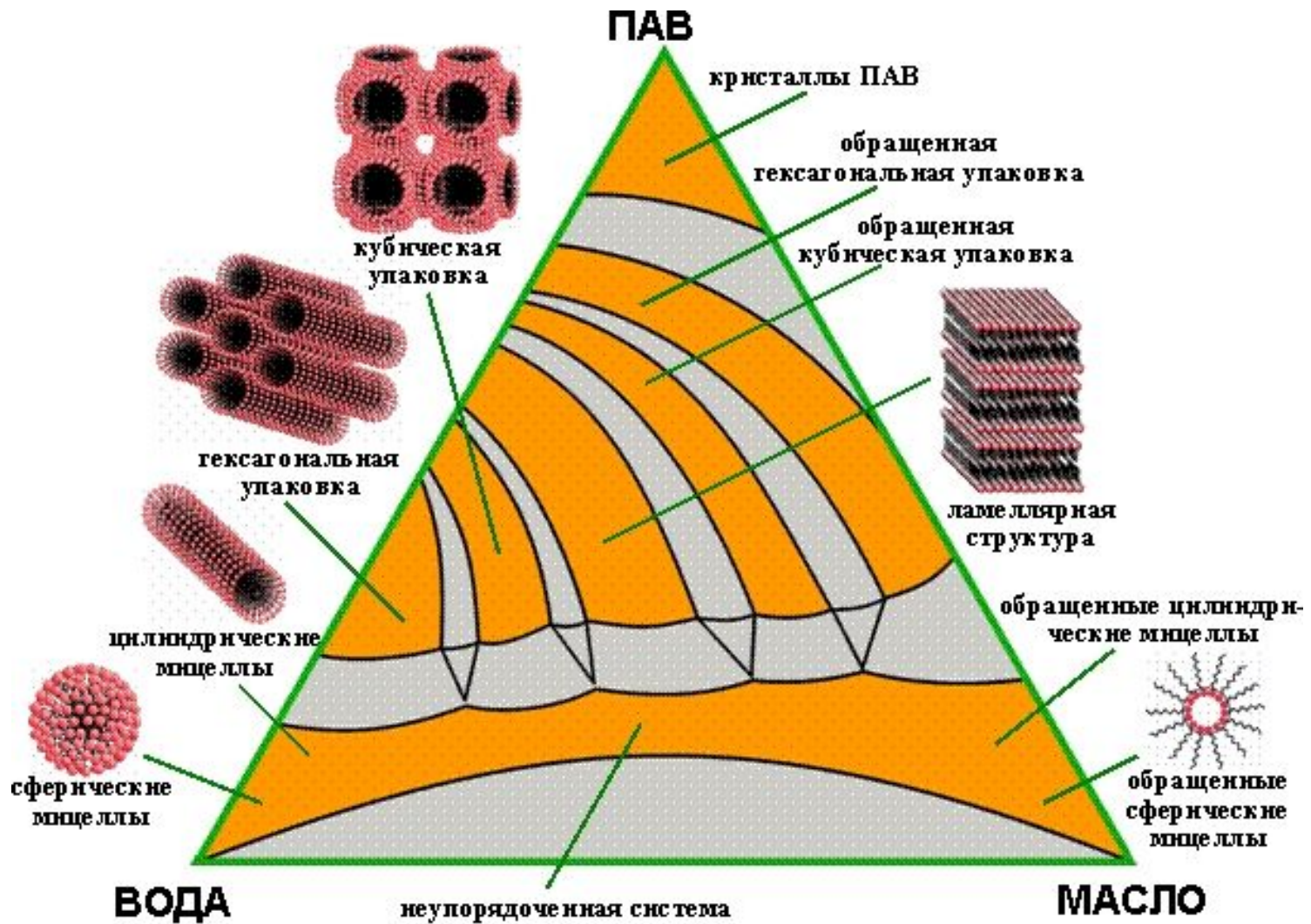


Диаграмма состояния системы **вода-масло-ПАВ**.

# Методы изготовления суспензий и эмульсий

---

## **КОНДЕНСАЦИОНН ЫЙ**

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

## **ДИСПЕРСИОННЫ Й**

**Основан на измельчении  
частиц ЛВ.**

ЛВ измельчают, смешивают с  
веществом ДС

# Изготовление *суспензий* дисперсионным методом.

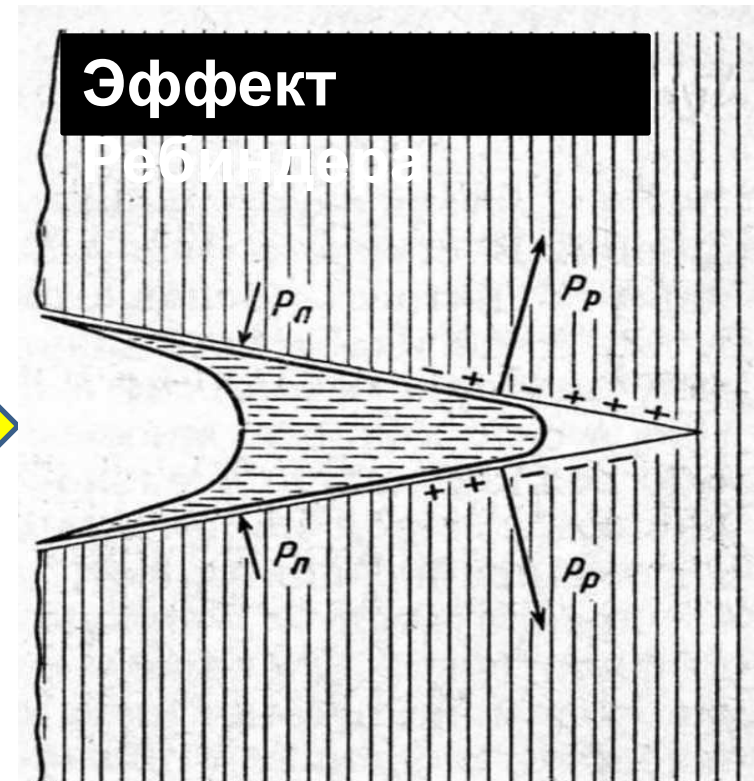
## 1. Изготовление концентрированной суспензии.

- Твердое вещество измельчают до мелкодисперсного состояния с небольшим количеством ( $\approx 1/2$  от массы ДФ)

вспомогательной жидкости, смачивающей измельчаемое вещество. *Эффект Ребиндера.*

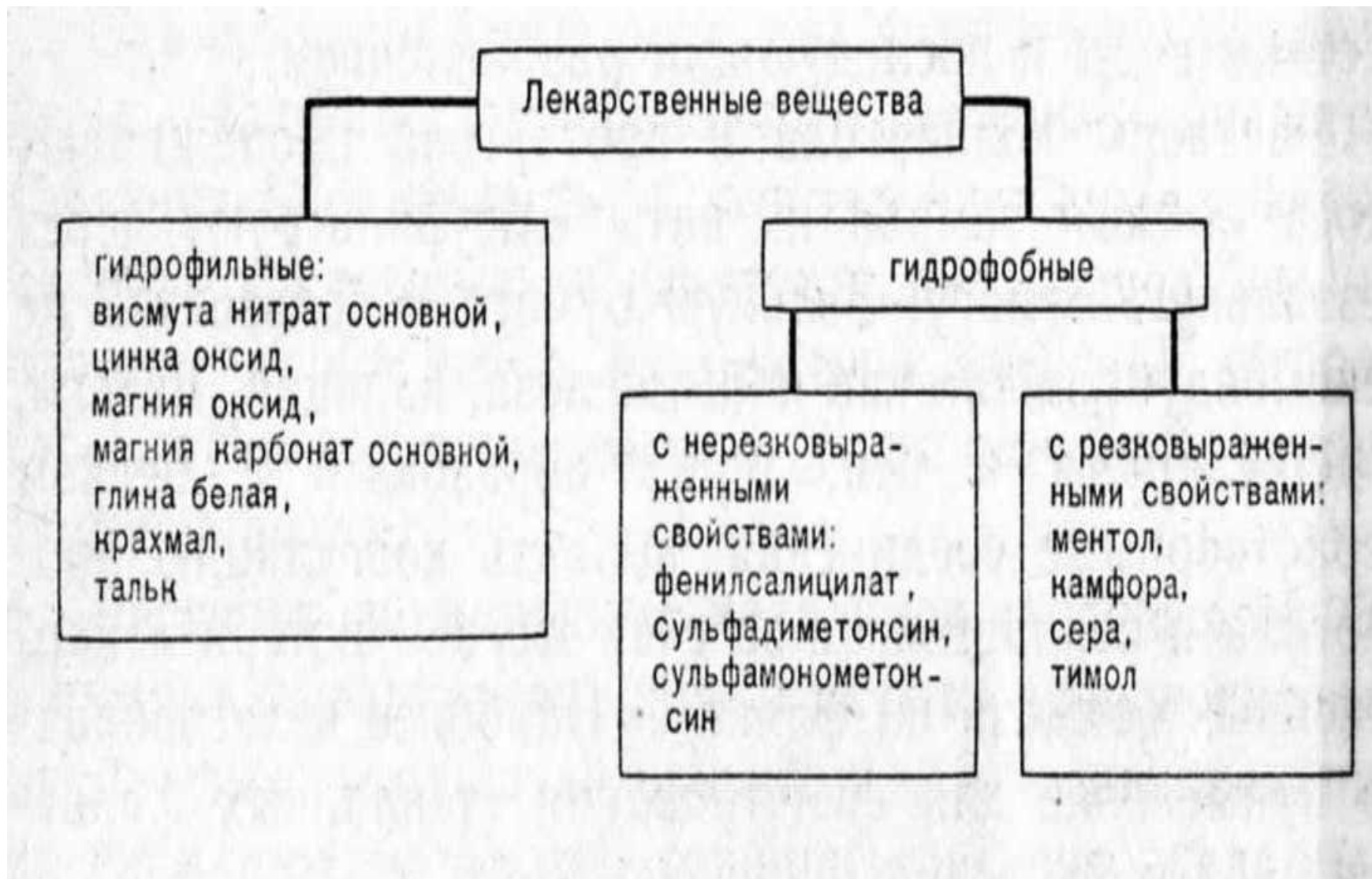
- **Добавляют ПАВ.**

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



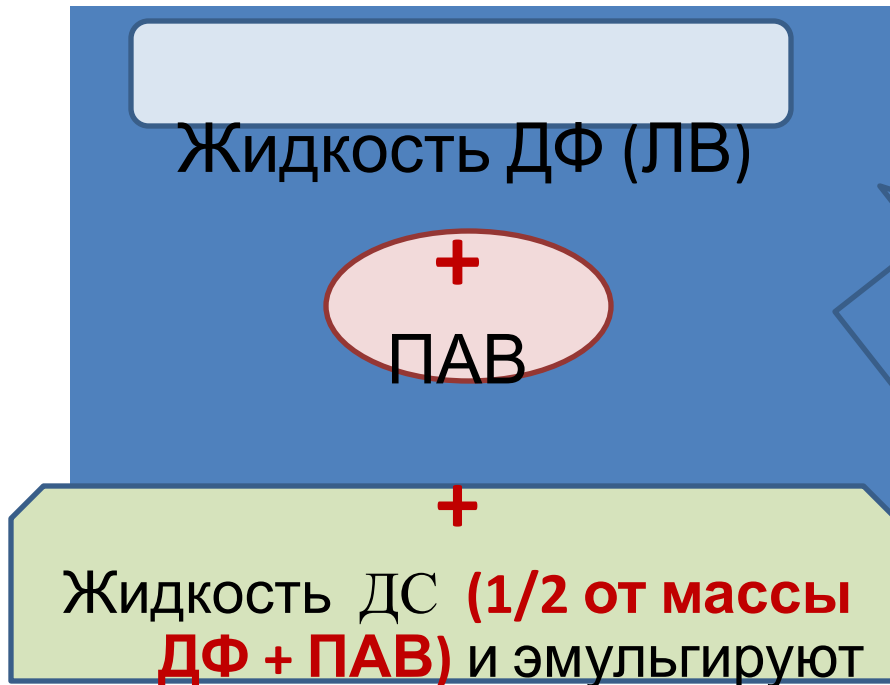
$P_r$  - расклинивающее давление;  
 $P_l$  - лапласовское давление,  
проявляется как стягивающее действие вогнутого мениска жидкости

# Классификация твердых 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)

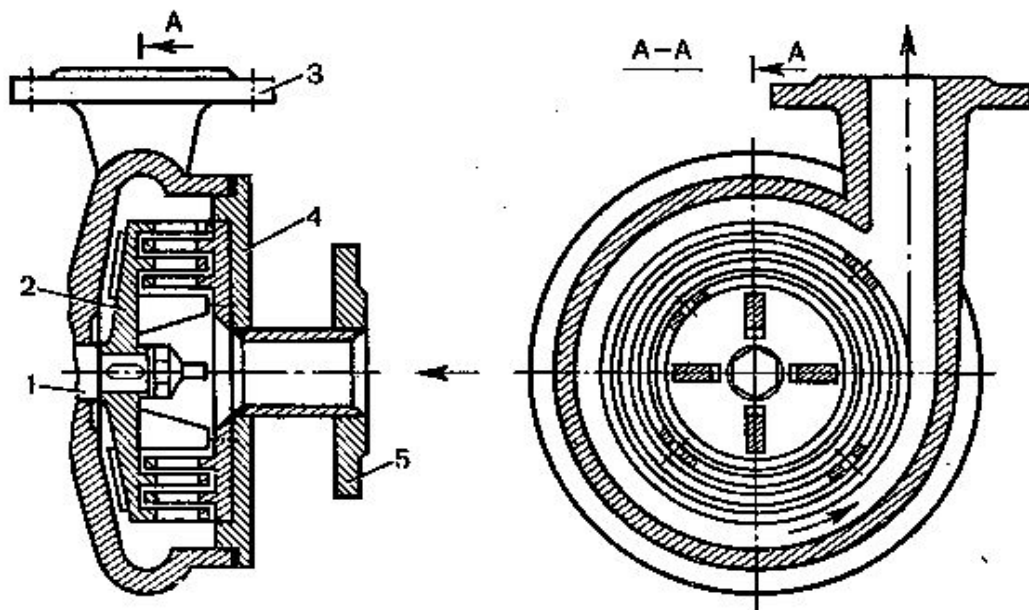
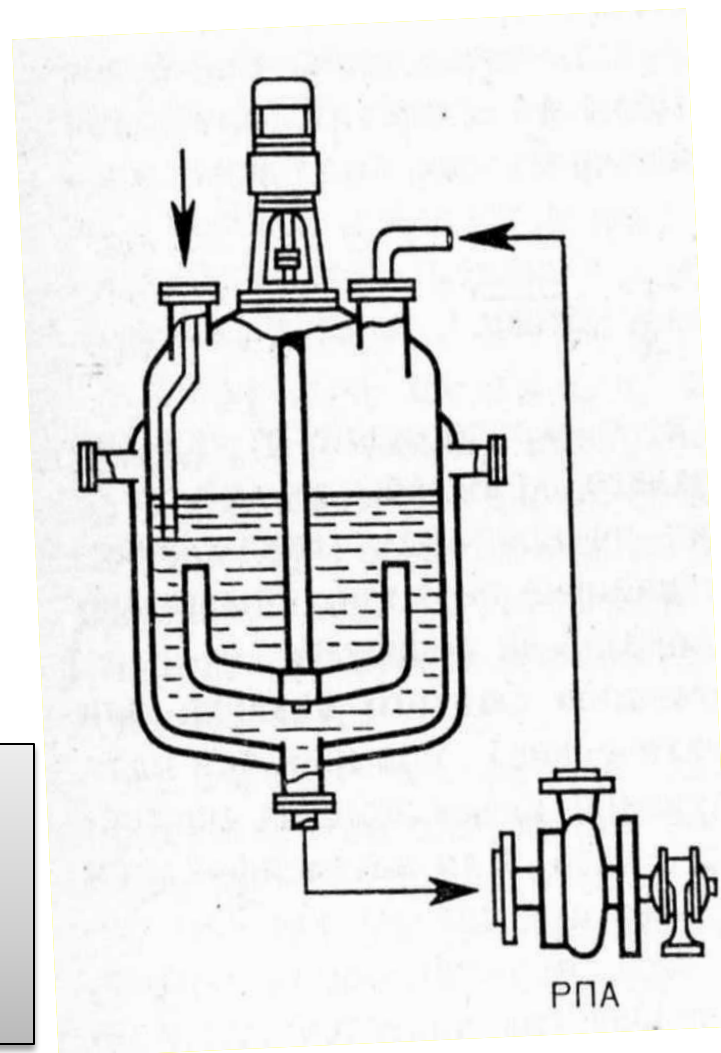


Рис. 20.2. Устройство РПА проточного типа.

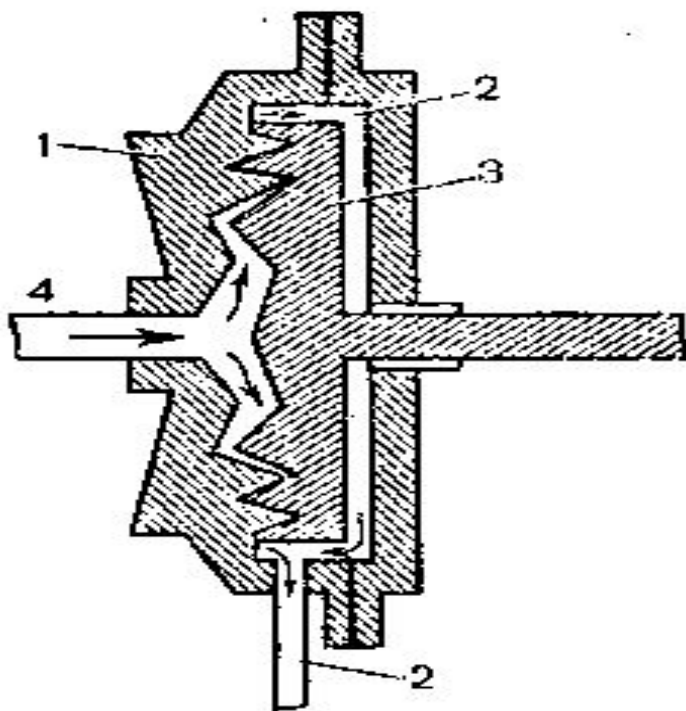
1 — приводной вал; 2 — ротор; 3 — патрубок выхода суспензии; 4 — крышка-статор; 5 — патрубок входа.

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

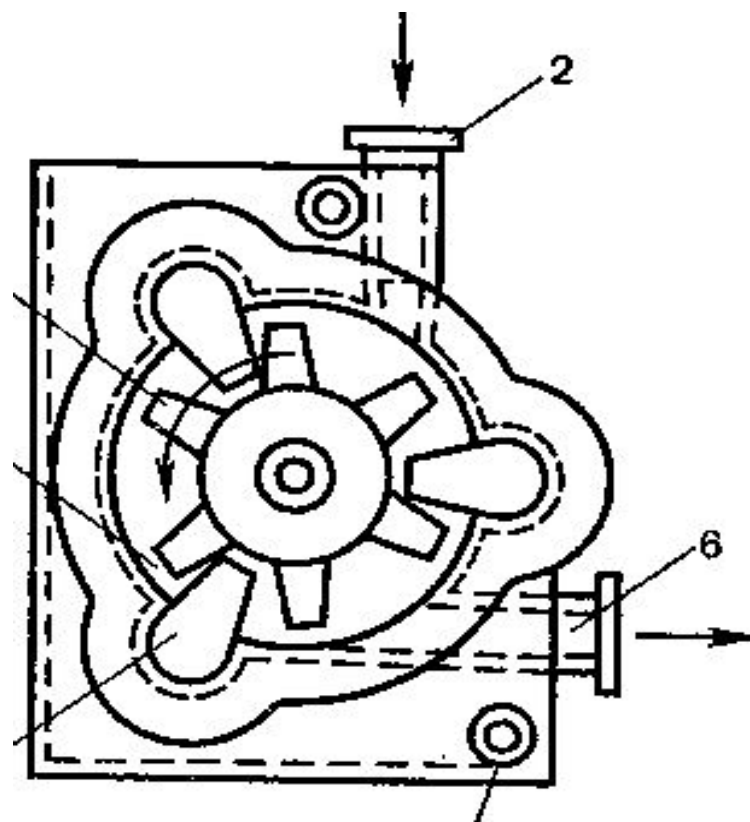


# Коллоидные мельницы

ФРИКЦИОННОГО ТИПА

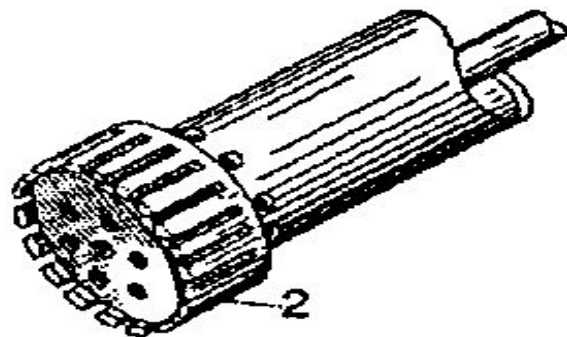
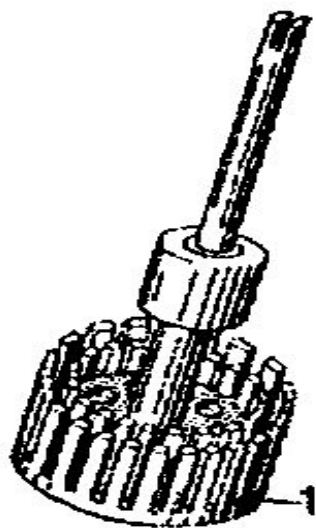


РОТОРНО-БИЛЬНОГО ТИПА

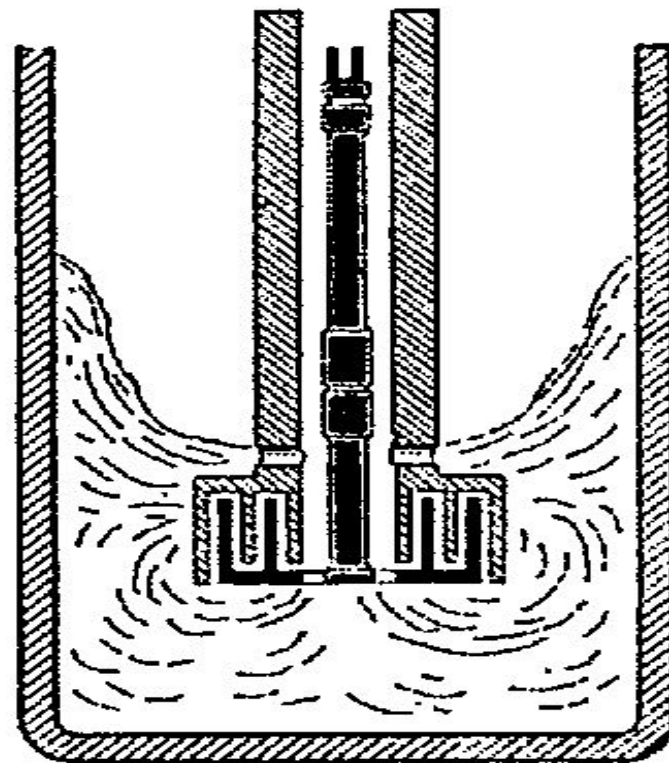


# Турбинные мешалки:

**1** – ротор;      **2** – статор;    **а** – общий вид



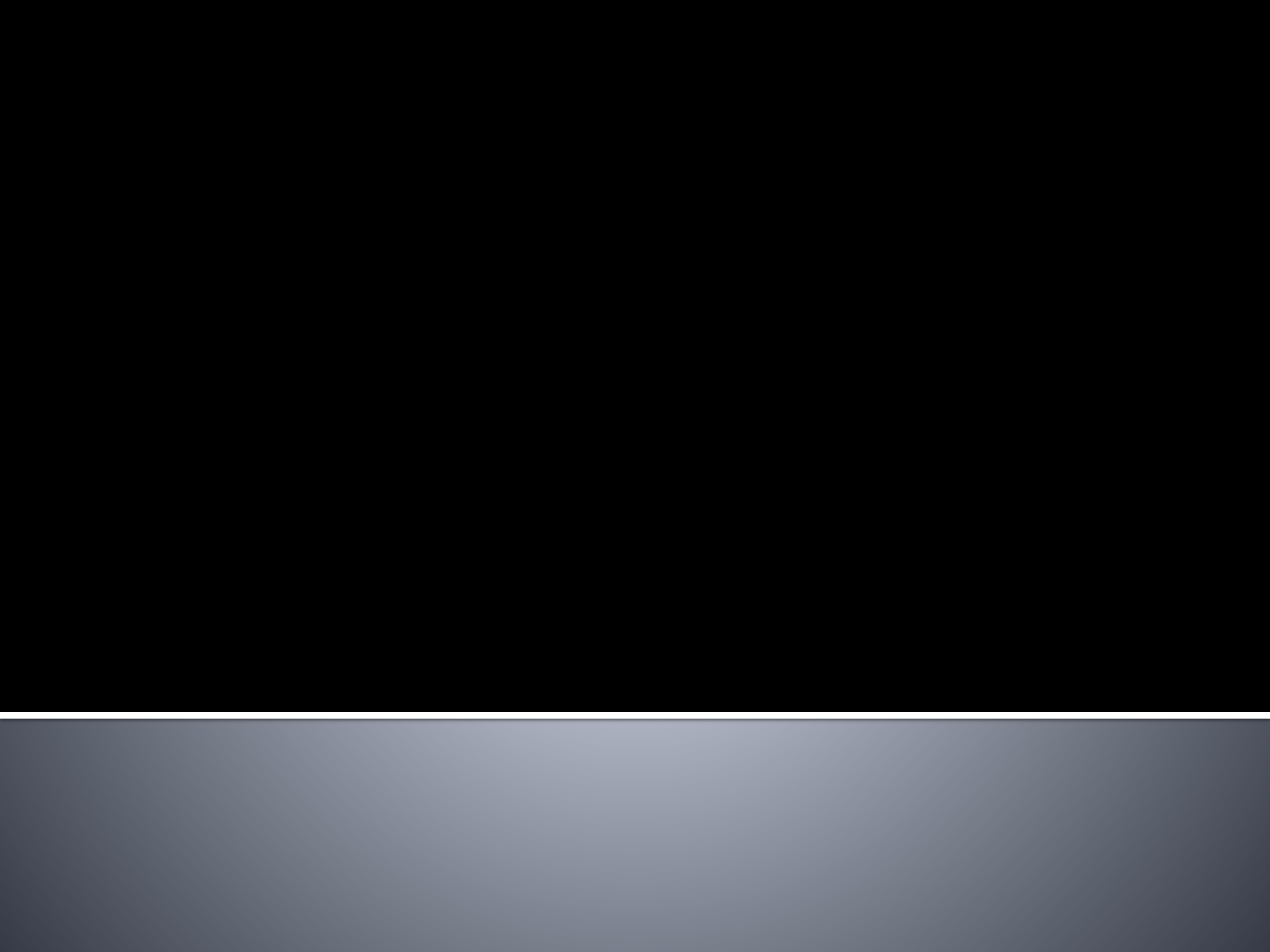
**а**



**б**

**1** – ротор;

**2** - статор



# УЛЬТРАЗВУКОВОЕ (УЗ) ДИСПЕРГИРОВАНИЕ

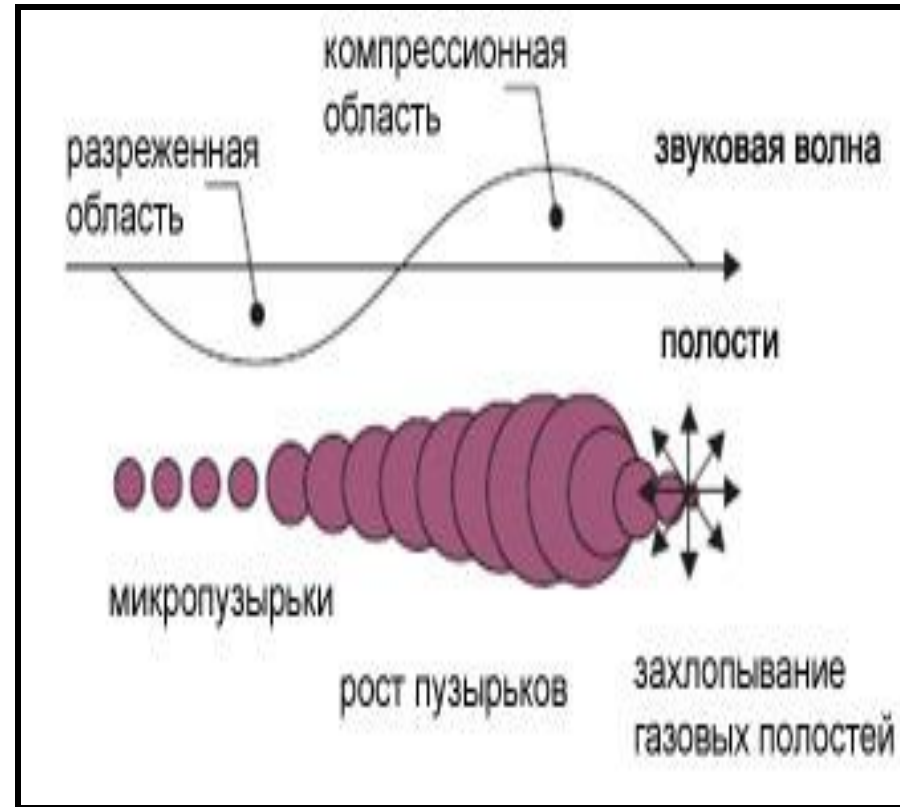
При УЗ диспергировании измельчение веществ происходит под действием ударных волн, возникающих при захлопывании кавитационных полостей и начинается при интенсивности ультразвука  $I$ , превышающей некоторое пороговое значение  $I_{th}$ . Величина  $I_{th}$  составляет обычно несколько Вт/см<sup>2</sup> 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:  $P_{\text{общ}} = P_{\text{г-стат}} + P_{\text{волны}}$

На границе раздела фаз в области кавитационных полостей  $\Delta P \gg 100$  атм. Образуется ударная волна высокой интенсивности, которая приводит к механическому разрушению твердых частиц

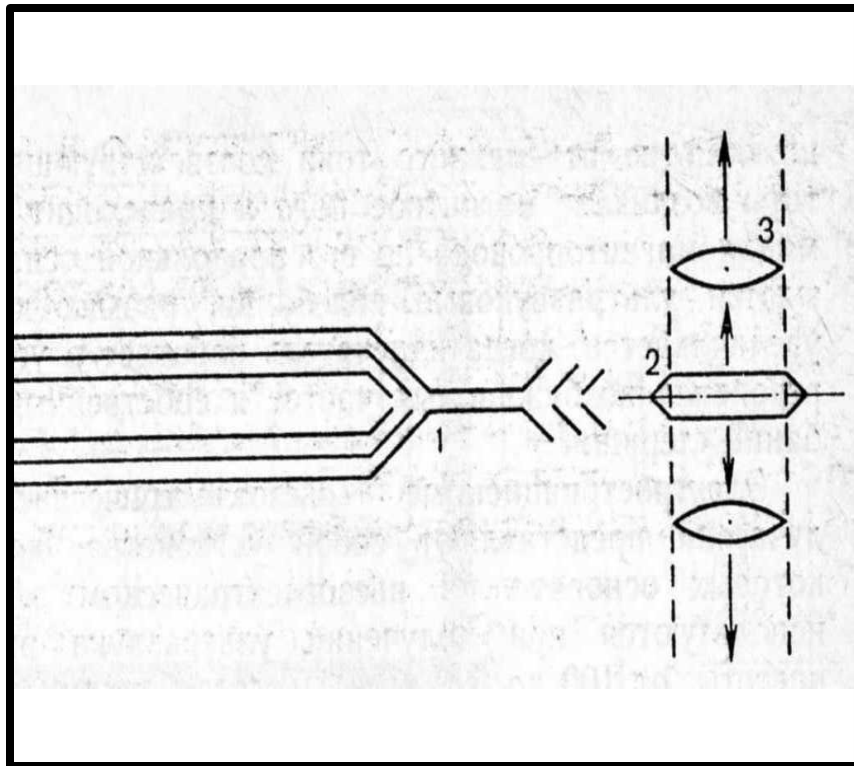
**Побочное действие:** при излишней интенсивности УЗ возможно разрушение целостности защитных слоев частиц ДФ, приводящее к обратному эффекту (агрегация)

# **Аппараты для получения УЗ волн**

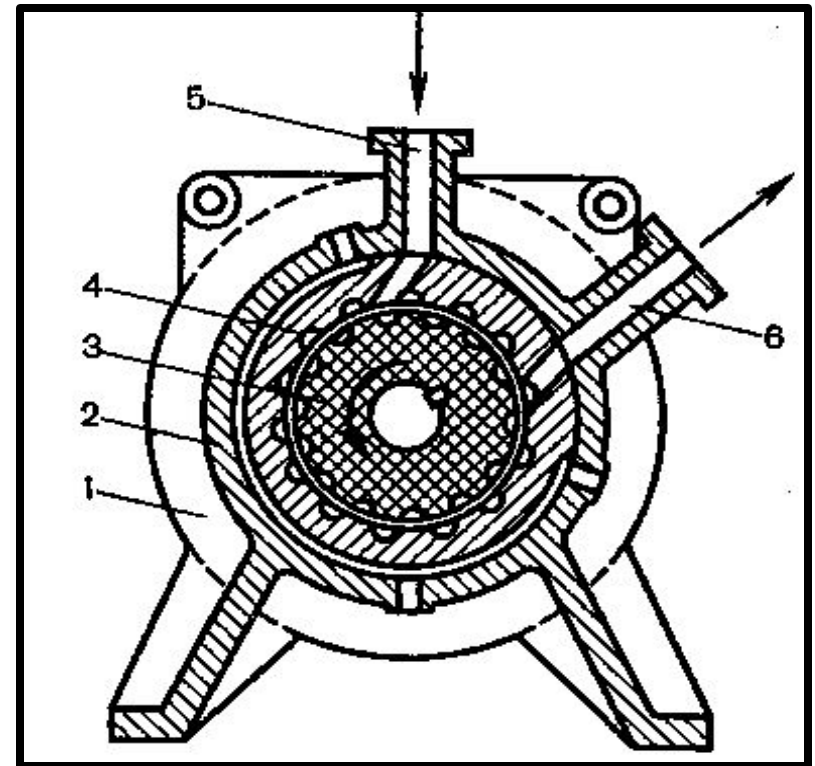
# Механические источники УЗ волн.

Преобразуют механическую энергию в  
ультразвуковую

**Жидкостной  
свисток**



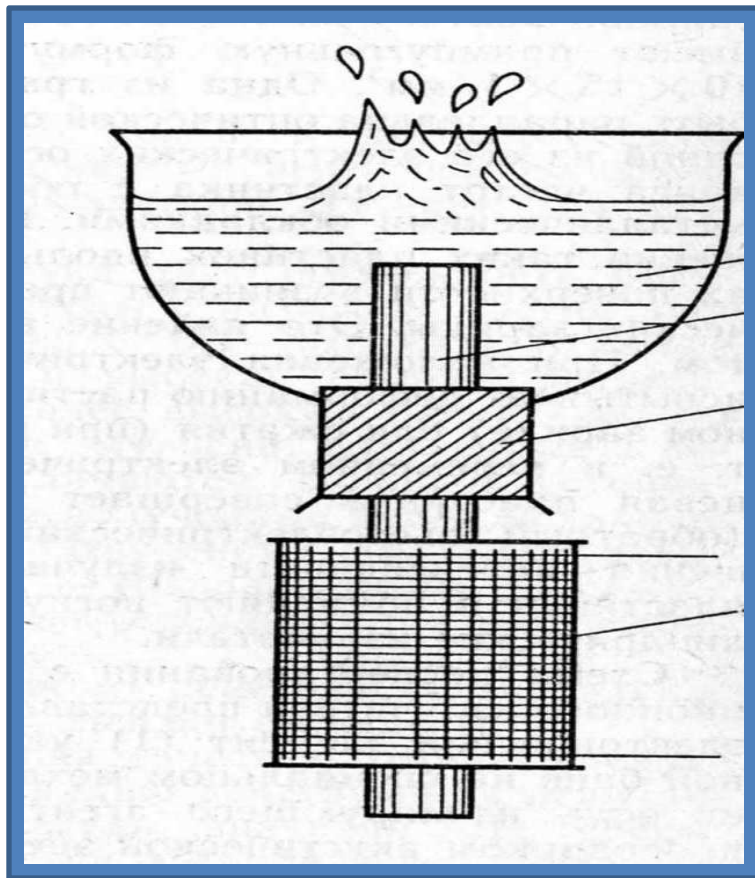
**Виброкавитационная  
коллоидная  
мельница**



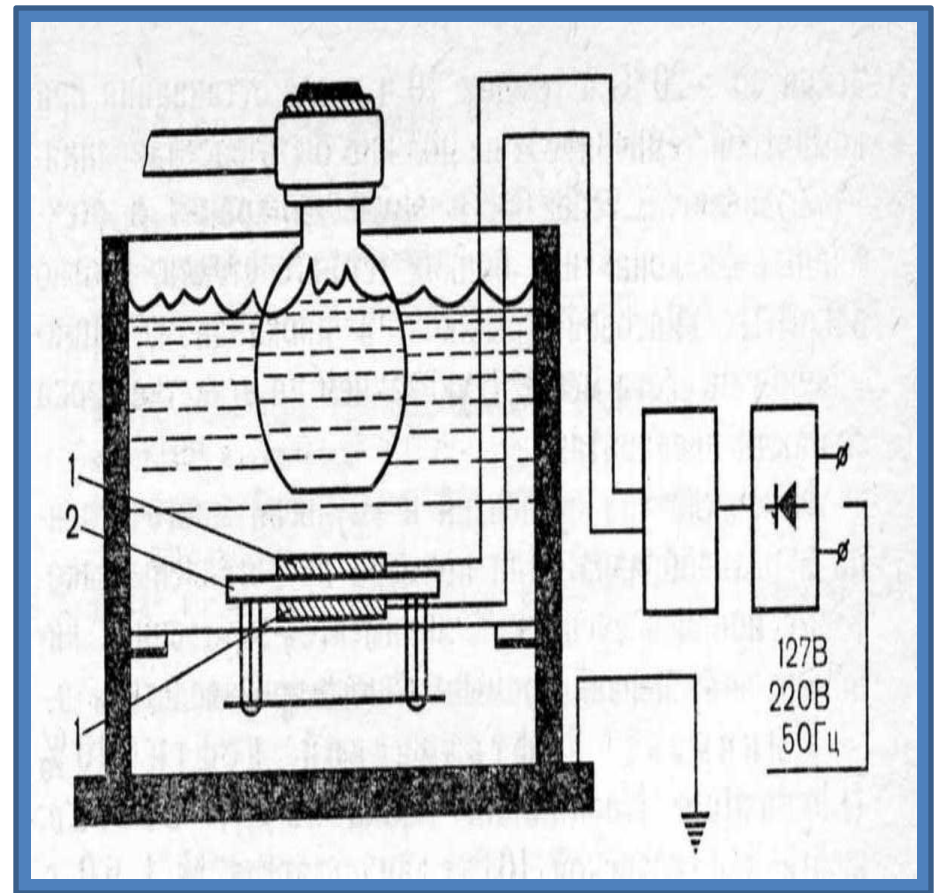
# Электродинамические источники УЗ волн.

*Преобразуют энергию электрического поля в  
ультразвуковую*

**Магнитострикционный  
излучатель**



**Пьезоэлектрический  
излучатель (*piezo* – давлению)**



# Преимущества УЗ диспергирования.

УЗ позволяет  
получить

Высокая степень  
дисперсности  
обеспечивает:

Стерильные дисперсии  
легко ресуспендируются при  
встряхивании  
• в случае расслоения они

Резибильные системы  
частицы до 1,0 мкм  
размеру, от 0,1 мкм  
и менее

Высокодисперсные системы  
хранения

устойчивость при

• большому  
и  
суперзаци  
и  
эмulsion

Высокую

# Показатели качества эмульсий и суспензий

- Содержание действующих веществ;
- рН 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°C** в течение **8** ч отделяющийся масляный слой не должен превышать **25%** общей высоты эмульсии. При охлаждении до минус **20°C (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)**

- **«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



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

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

- **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.

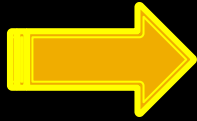


# **ТРЕБОВАНИЯ К ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМУ ПРОЦЕССУ И ОБОРУДОВАНИЮ**

**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.