

ПАВ, применяемые в технологии лекарственных эмульсий и суспензий

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

Область применения ПАВ в зависимости от значения ГЛБ

Растворимость в воде	Значения 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	Солубилизаторы

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

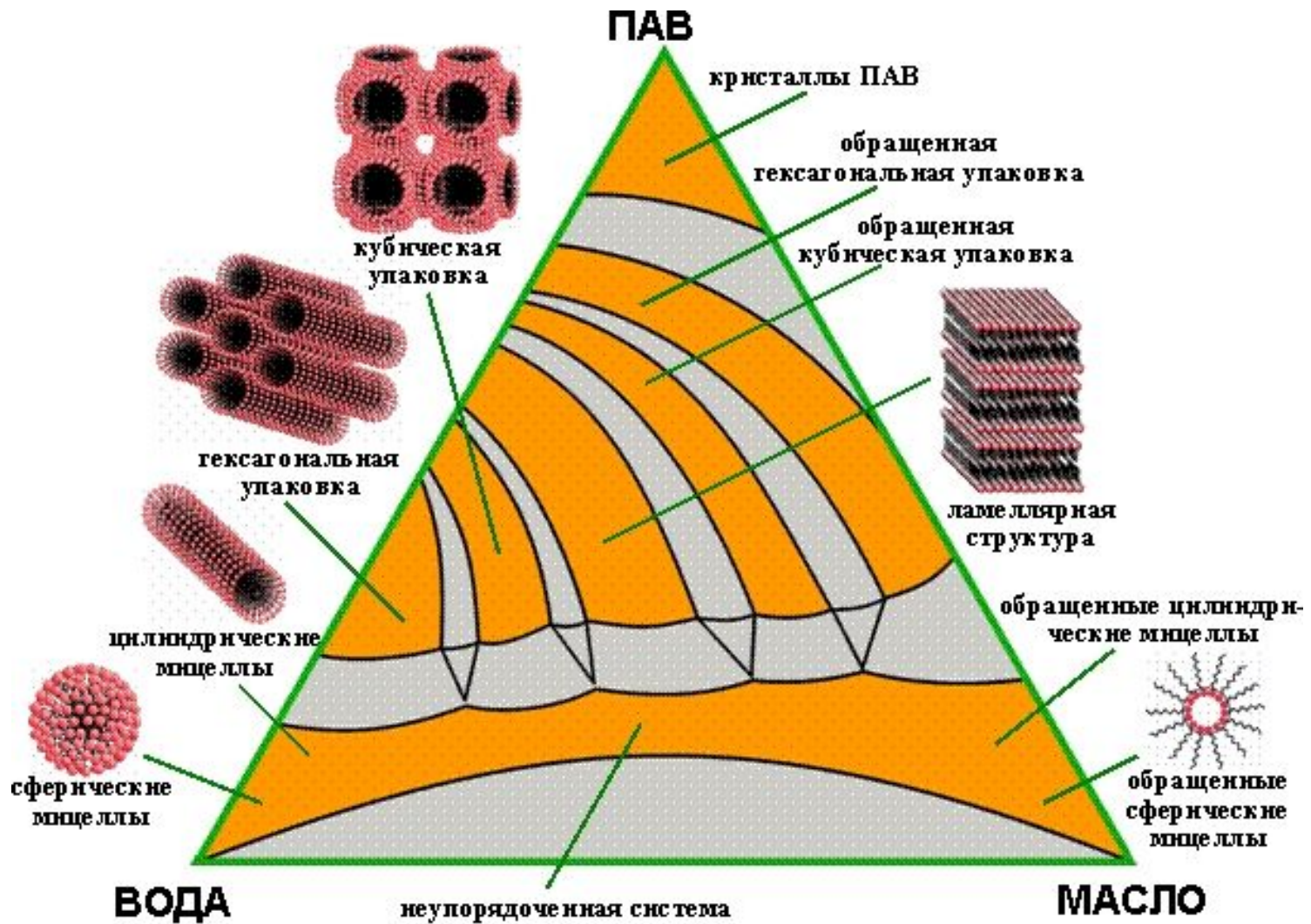


Диаграмма состояния системы **вода-масло-ПАВ**.

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.

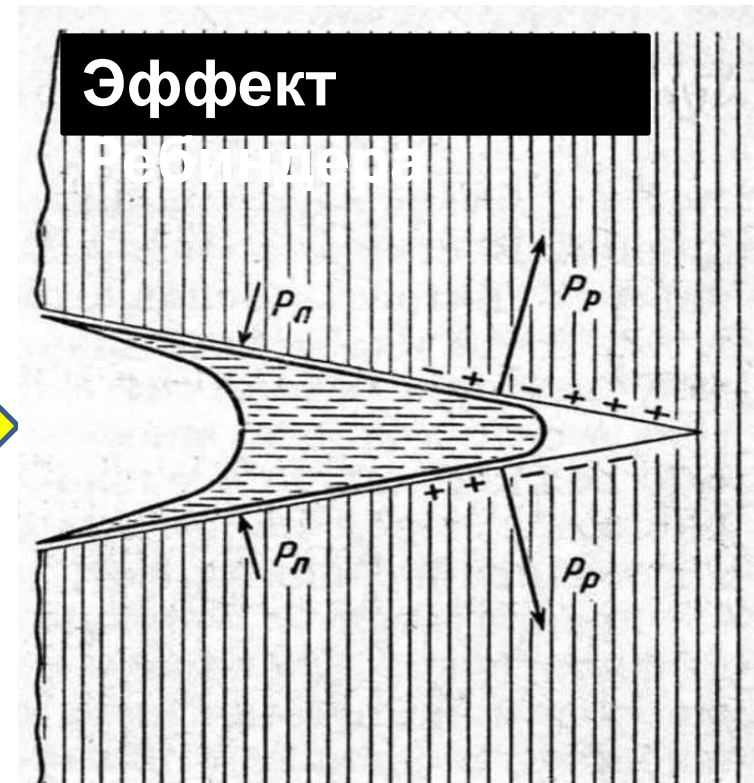
1. Изготовление концентрированной суспензии.

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

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

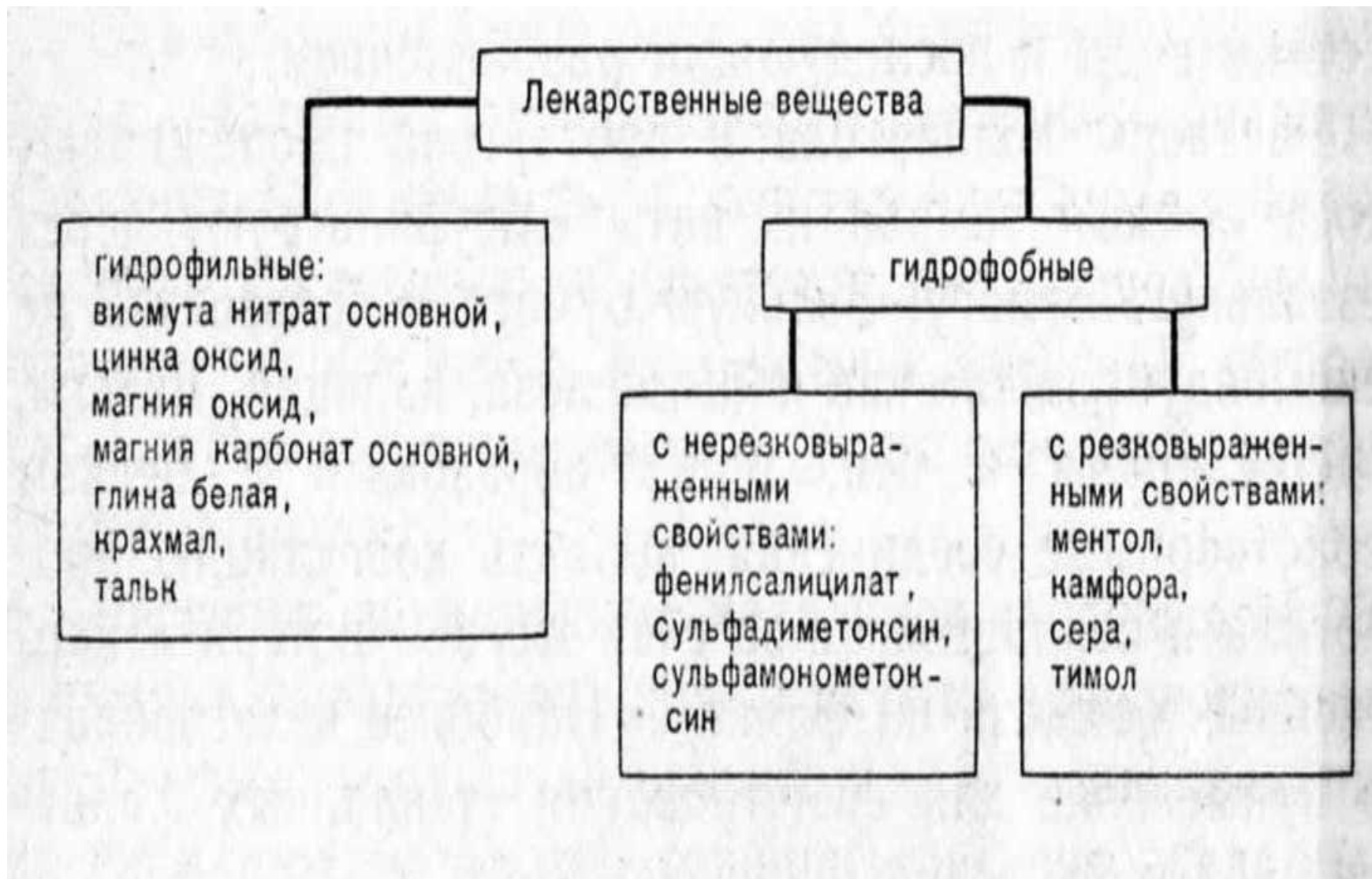
- **Добавляют ПАВ.**

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



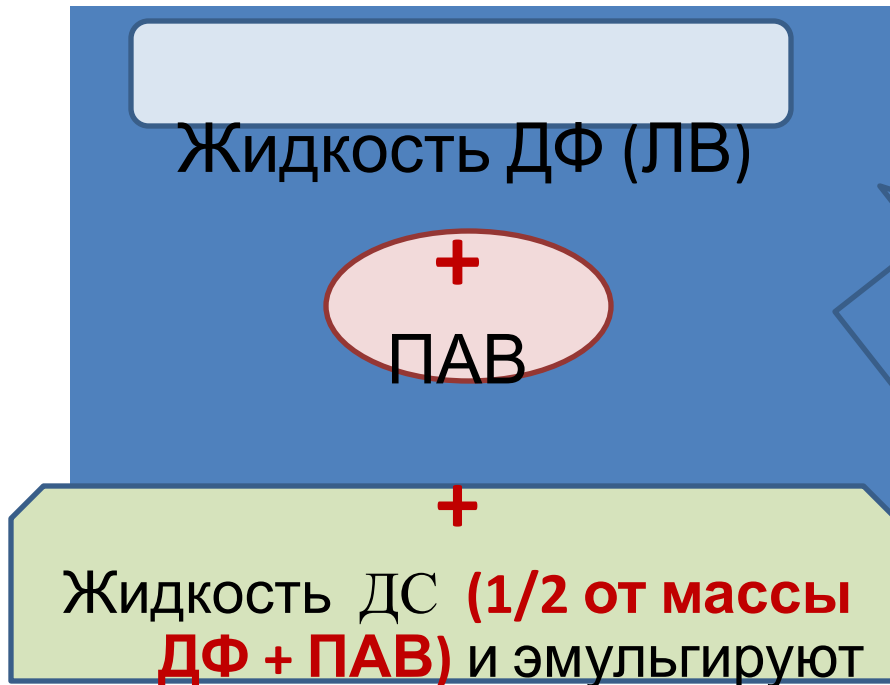
P_r - расклинивающее давление;
 P_l - лапласовское давление,
проявляется как стягивающее действие вогнутого мениска жидкости

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)

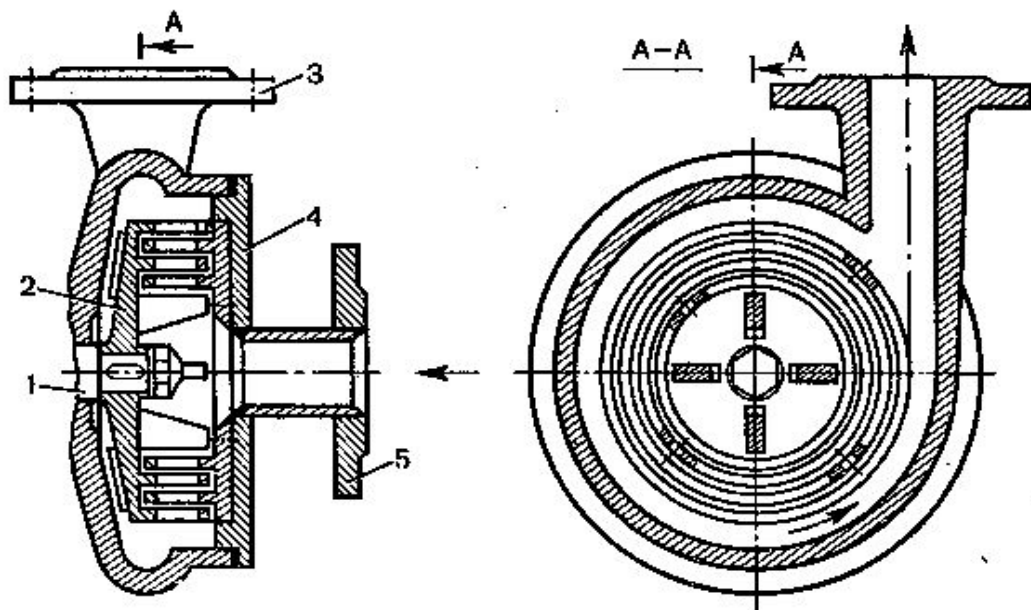
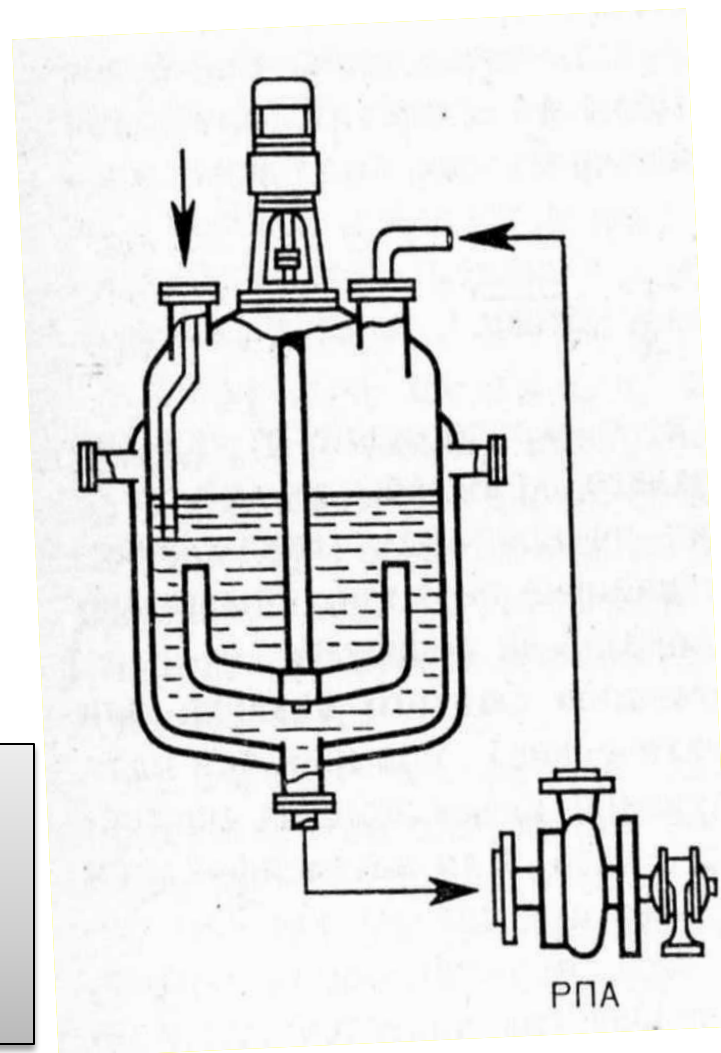


Рис. 20.2. Устройство РПА проточного типа.

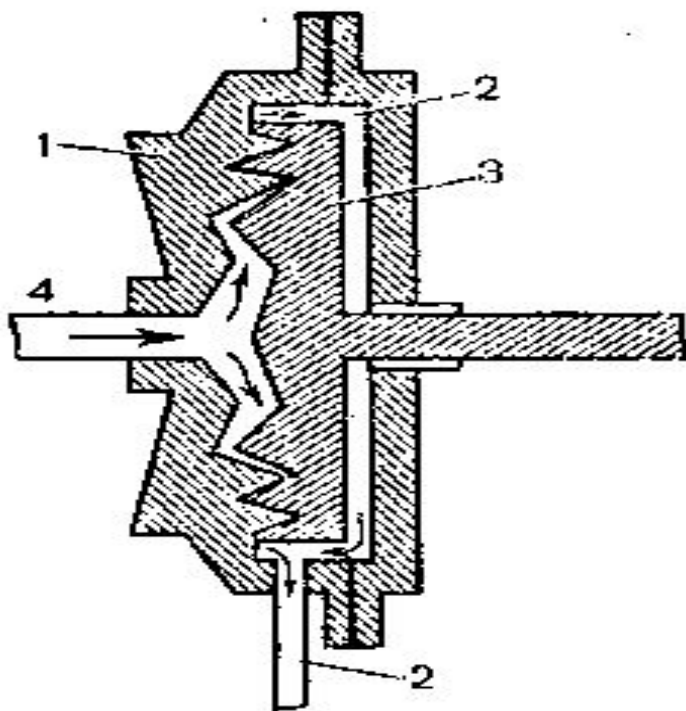
1 — приводной вал; 2 — ротор; 3 — патрубок выхода суспензии; 4 — крышка-статор; 5 — патрубок входа.

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

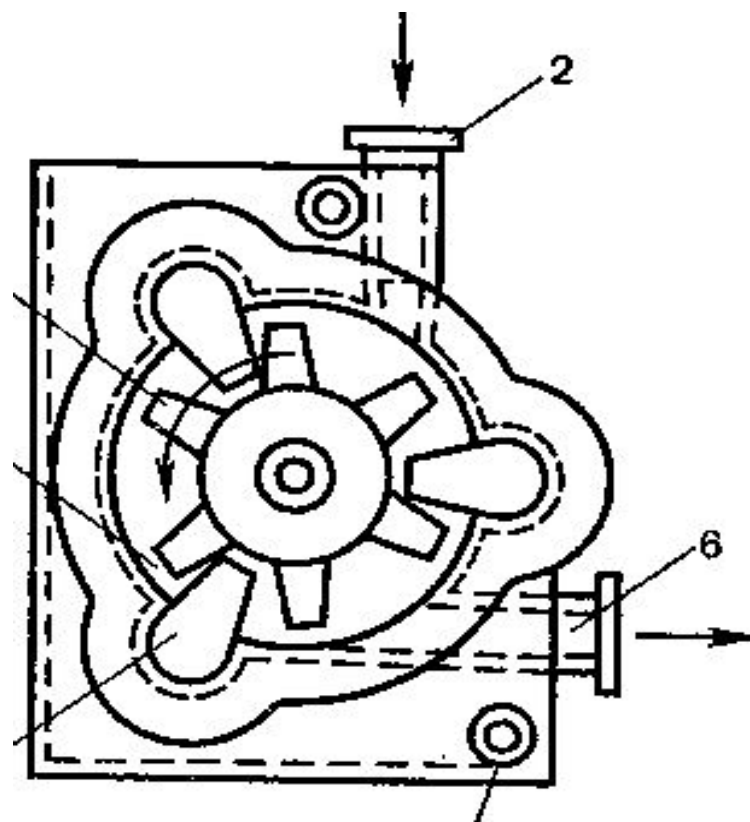


Коллоидные мельницы

ФРИКЦИОННОГО ТИПА

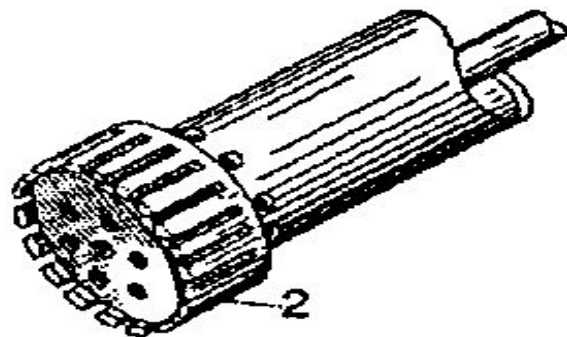
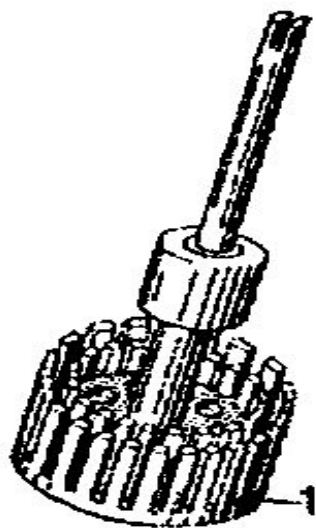


РОТОРНО-БИЛЬНОГО ТИПА

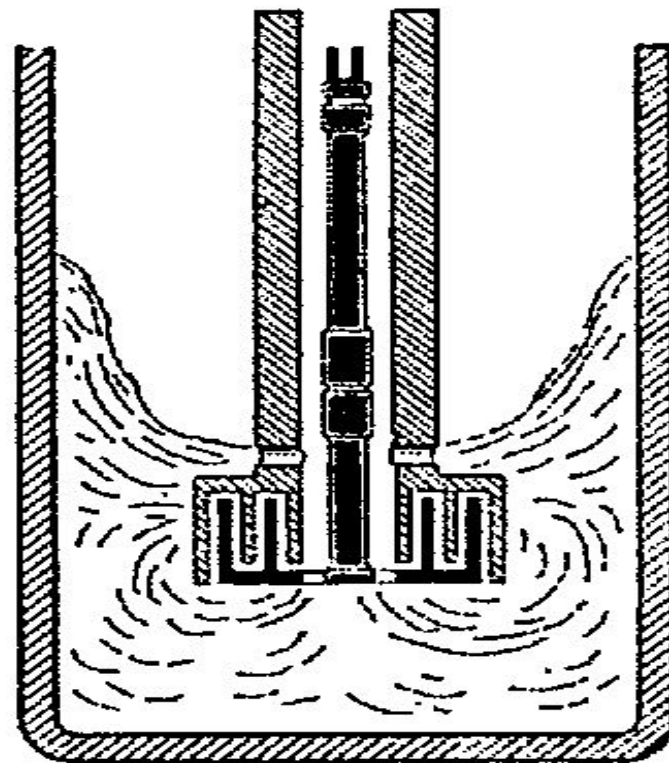


Турбинные мешалки:

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



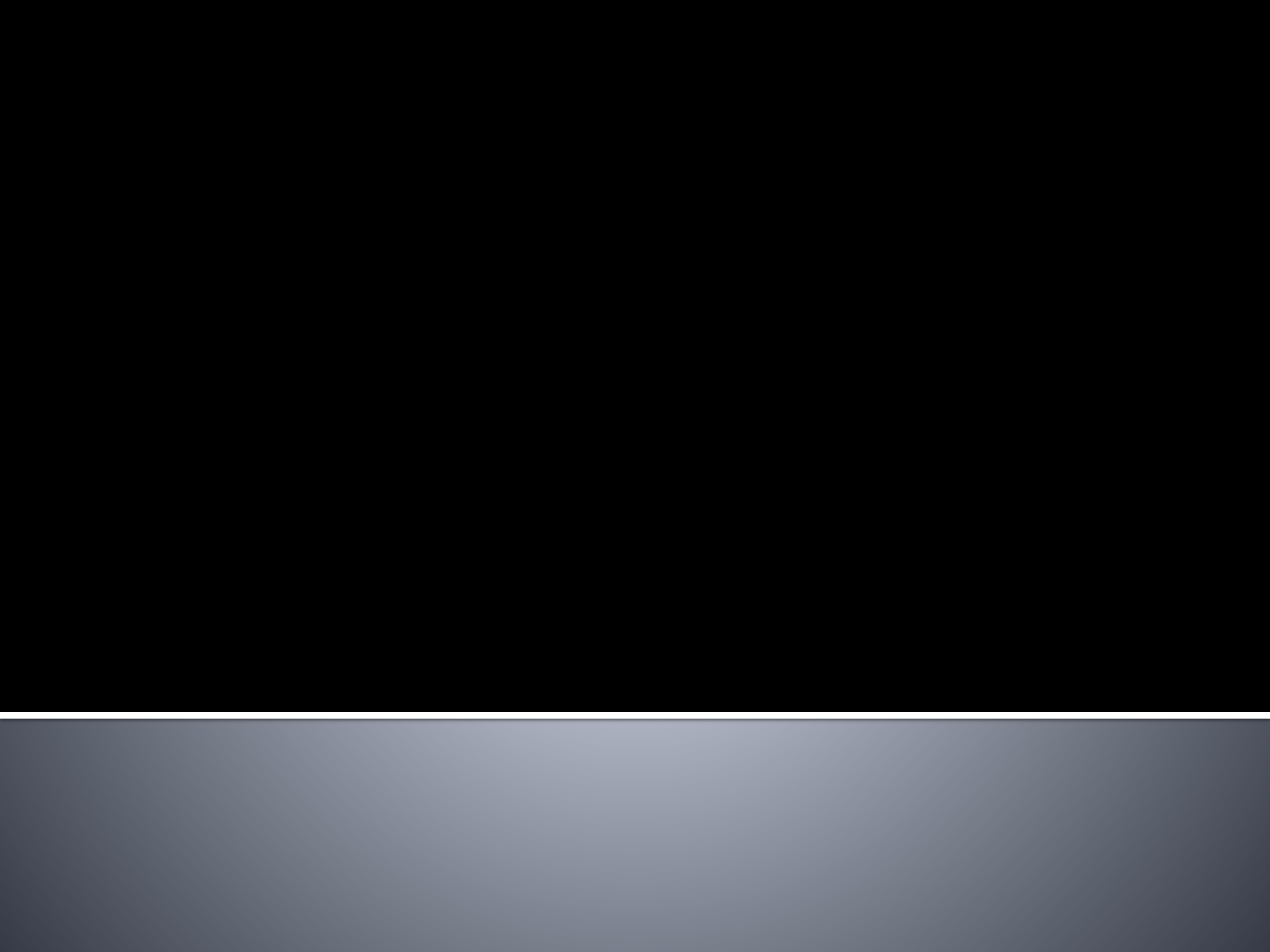
а



б

1 – ротор;

2 - статор



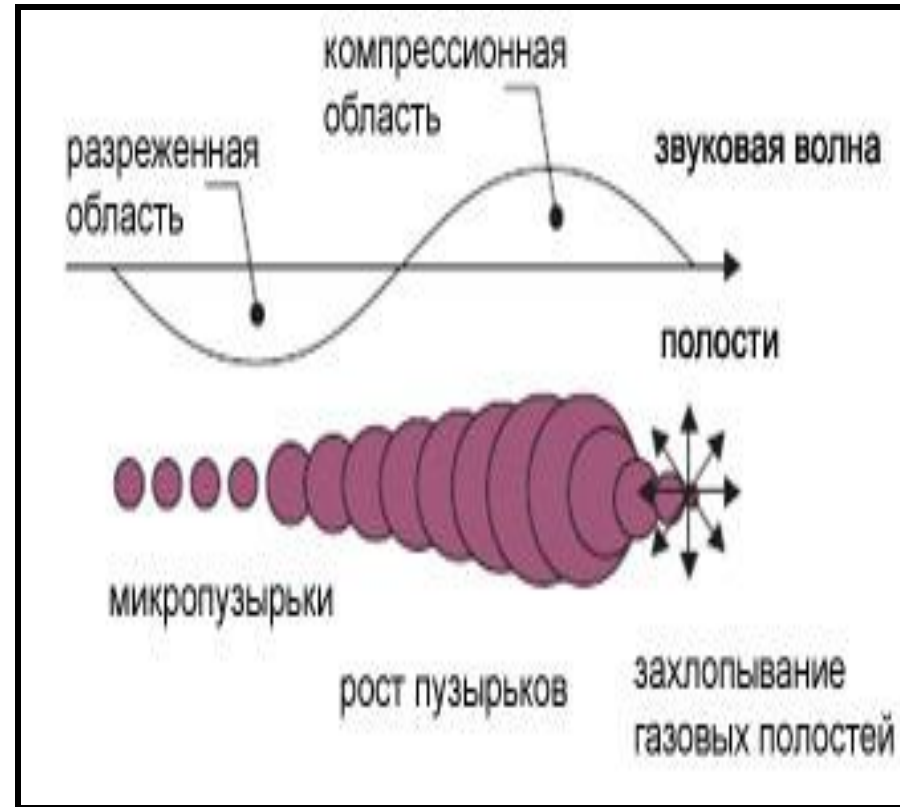
УЛЬТРАЗВУКОВОЕ (УЗ) ДИСПЕРГИРОВАНИЕ

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/см² 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

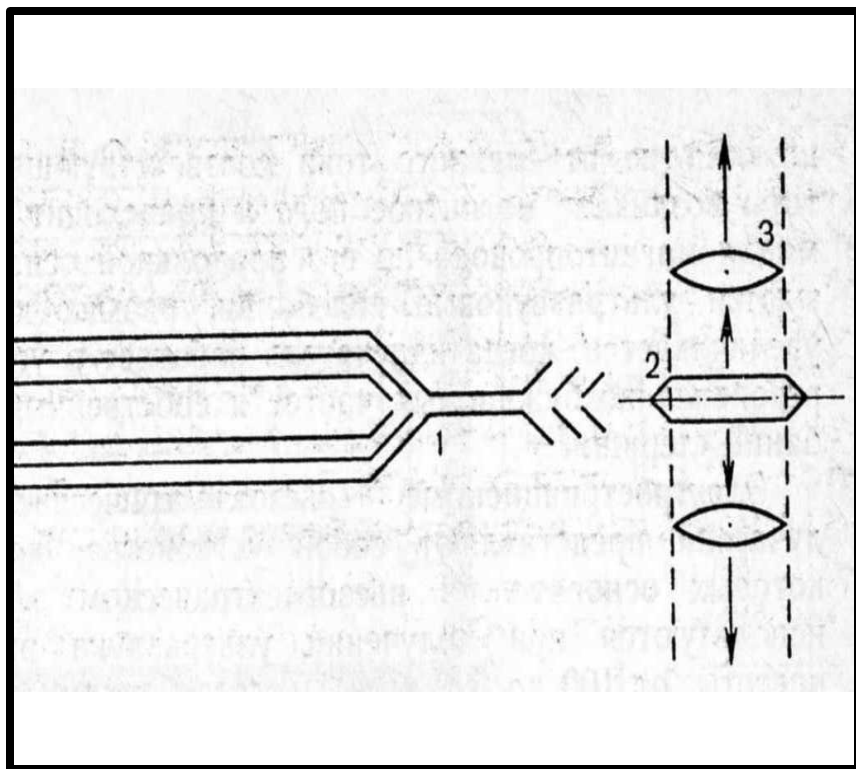
Побочное действие: при излишней интенсивности УЗ возможно разрушение целостности защитных слоев частиц ДФ, приводящее к обратному эффекту (агрегация)

Аппараты для получения УЗ волн

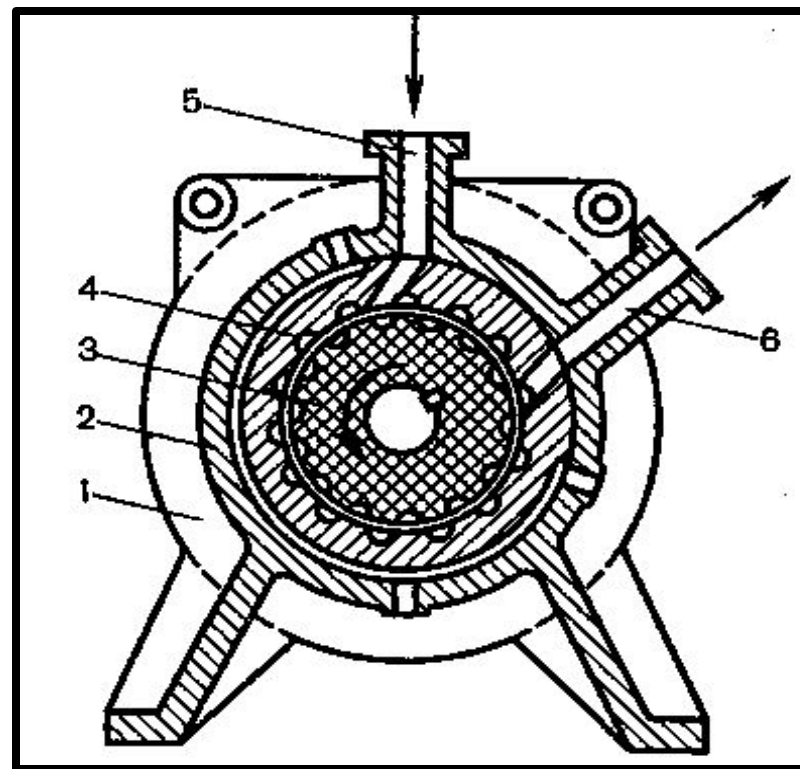
Механические источники УЗ волн.

Преобразуют механическую энергию в
ультразвуковую

**Жидкостной
свисток**



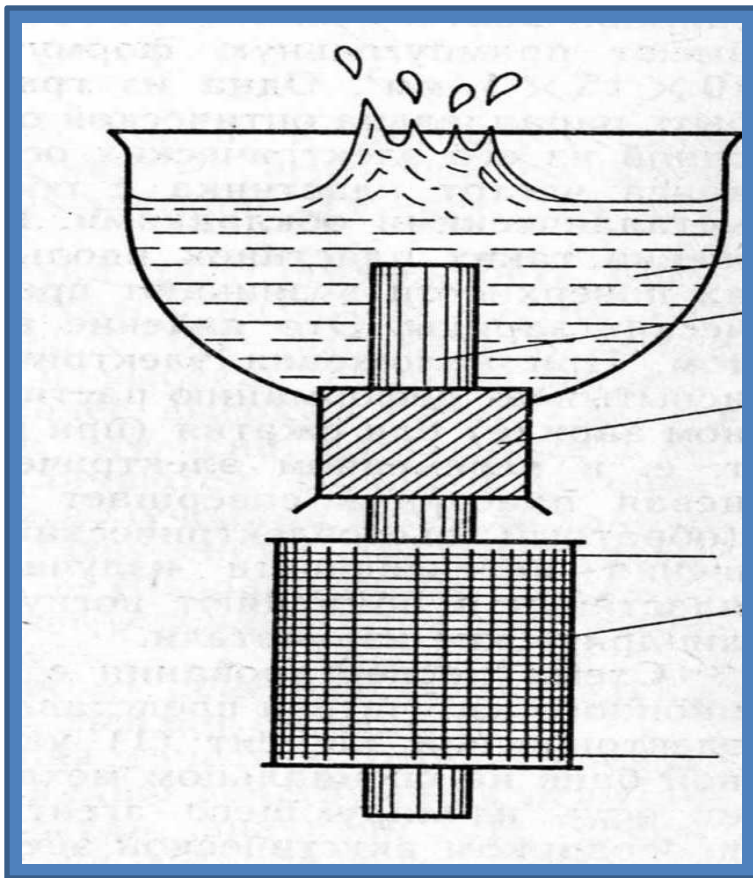
**Виброкавитационная
коллоидная
мельница**



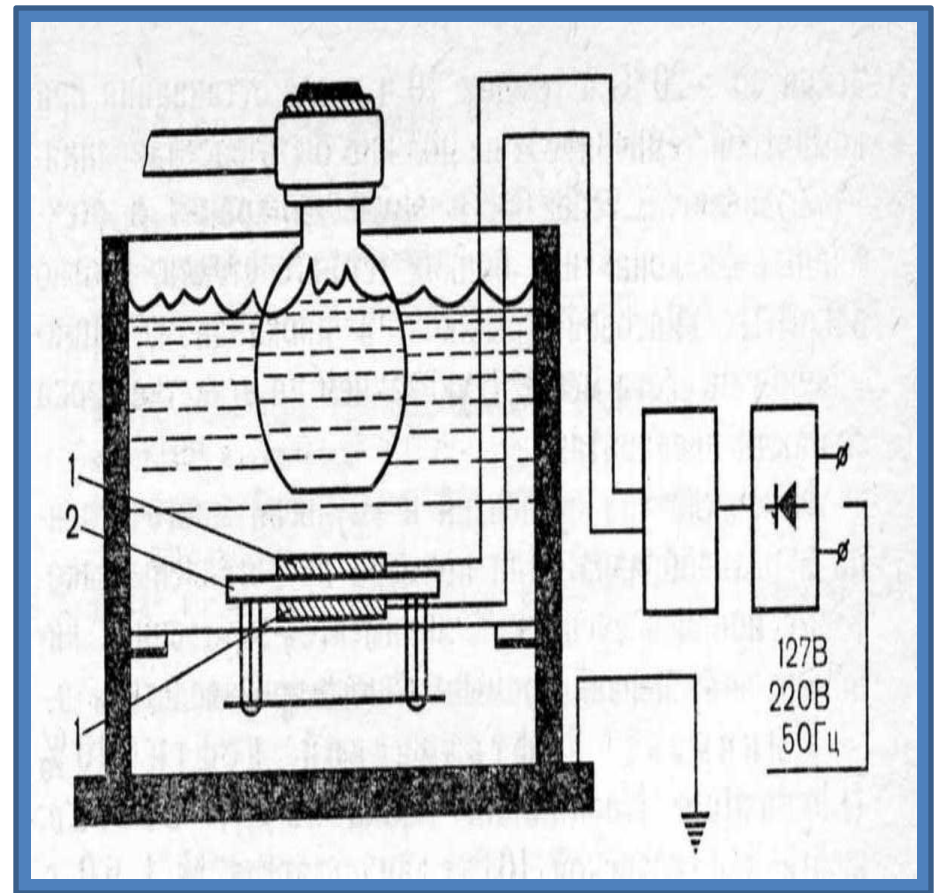
Электродинамические источники УЗ волн.

*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 Φ однородны по
размеру, от 1,0 до 0,1 мкм
и менее

Высокодисперсные системы
и хранения

устойчивость при

• большому
и
суспензии
и
эмульсии

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
микробов**

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 ³		Максимальное число жизнеспособных микроорганизмов, 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.

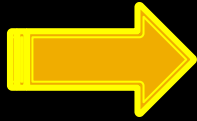
- Класс D.** Мойка дрота, выделка ампул и др.

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.