

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН



АО «ЮЖНО-
КАЗАХСТАНСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ»

КАФЕДРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

СРС

Тема 7: Приготовление стерильных суспензий и эмульсий в фармацевтическом производстве.

Выполнил: Нарбаев А.
Группа 406 ФР «Б»
Приняла: Омарбекова А.А.

Шымкент. 2019
г.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУСПЕНЗИИ И ЭМУЛЬСИИ

Суспензия (suspensium) — это жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную

систему, содержащую одно или несколько твердых лекарственных веществ, суспендированных

в соответствующей жидкости. Суспензии состоят из дисперсионной среды (вода, растительные

масла, глицерин и т.п.) и дисперсной фазы (частицы твердых лекарственных веществ, практически

нерастворимых в данной жидкости). От коллоидных растворов суспензии отличаются большими

размерами взвешенных частиц (более 0,1 мкм).

предназначенные для внутреннего (микстуры – антациды, а/гистаминные), наружного (смазывания, полоскания, спринцевания) и парентерального (в/м) применения.

Эмульсия (emulsium) - однородная по внешнему виду жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащую одну или несколько ограниченно растворимых жидкостей, одна из которых эмульгирована в другой.

Эмульсия относится к микрогетерогенным системам, состоящим из дисперсной фазы и дисперсионной среды. Практически у всех эмульсий одна из фаз представлена водой или водным раствором, а другая — нерастворимой в воде органической жидкостью, называемой маслом, хотя иногда она не имеет ничего общего с жирами и маслами.

предназначенные для внутреннего (микстуры – с рыбьим жиром, касторовым маслом, эфирными маслами), наружного (смазывания, полоскания, спринцевания) и парентерального (в/м, в/в) применения.

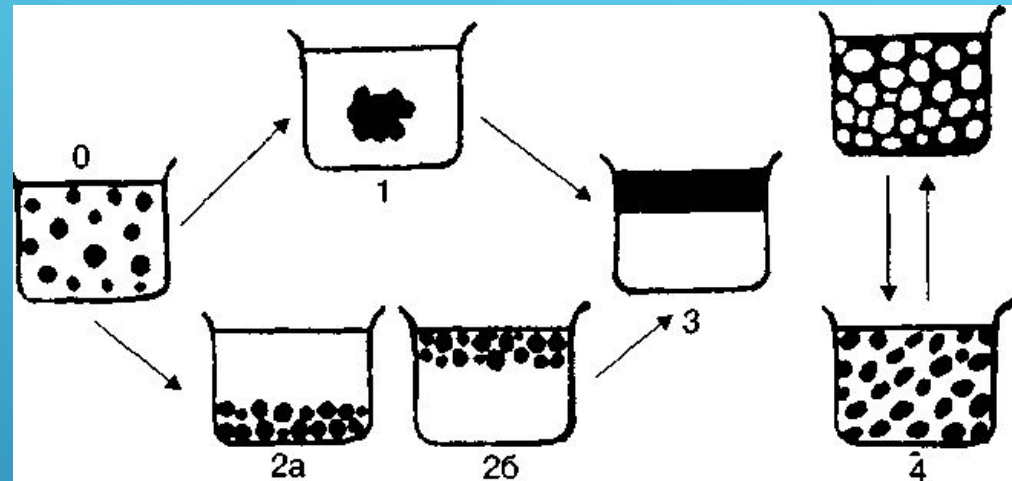
ПРЕИМУЩЕСТВА СУСПЕНЗИИ И ЭМУЛЬСИЙ

- ▶ по сравнению с таблетками и порошками:
 - ▶ Высокая терапевтическая активность ЛВ (быстрота);
 - ▶ Удобство приема
- ▶ по сравнению с растворами:
 - ▶ Пролонгированность действия;
 - ▶ Снижение отрицательного воздействия желудочного сока на ЛВ;
- ▶ Регуляция высвобождения биодоступности ЛВ
- ▶ Возможность коррекции вкуса и запаха

- Возможность выпуска суспензий в виде сухого полуфабриката (гранул), для увеличения срока хранения;

- Снижение вязкости масла в эмульсиях (для парентерального введения)
- Маскирование вкуса масла
- жирорастворимые ЛВ в составе эмульсий м/в легко усваиваются в организме
- возможность совмещения в одной ЛФ двух несмешивающихся жидкостей

ВИДЫ ФИЗИЧЕСКОЙ НЕУСТОЙЧИВОСТИ ЭМУЛЬСИЙ:



1 - флокуляция (слипание);

2- кинетическая неустойчивость (расслоение):

2а - седиментация; 2б - кремаж;

3 - коалесценция (разрушение);

4 - обращение (инверсия) фаз

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУСПЕНЗИИ И ЭМУЛЬСИИ

способы:

Дисперсионный

перемешивание на быстроходных мешалках и РПА;

размол ДФ в жидкой ДС на коллоидных мельницах,

ультразвуковое диспергирование с использованием

магнитострикционных и

электрострикционных излучателей.

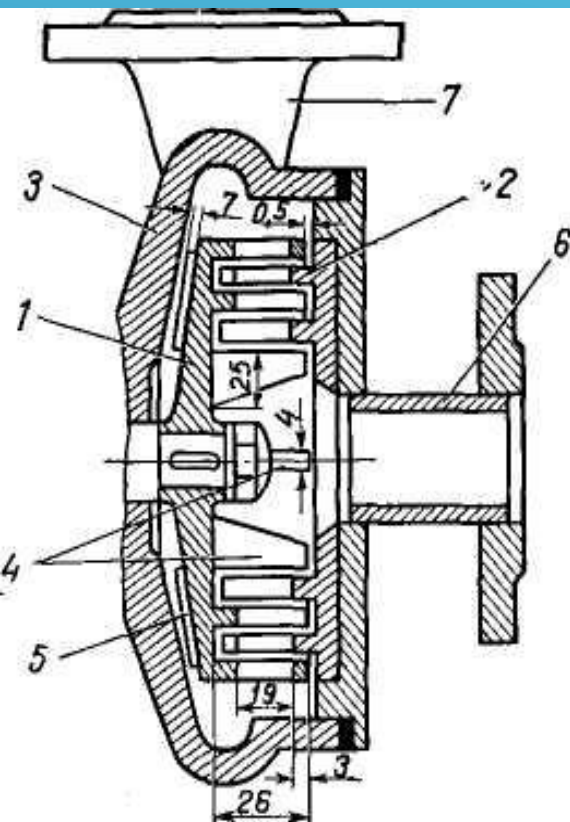
конденсационный - направленная кристаллизация при смешивании растворов в определенных условиях температурного режима, характера перемешивания, значения рН среды и т.

д.

Стандартизация

- по содержанию действующих веществ.
- значения рН среды,
- степень дисперсности частиц ДФ суспензий и капель эмульсий,
- скорость оседания частиц ДФ суспензий.
- термостабильность и морозостойкость эмульсий: при выдерживании пробы эмульсии (30,0 г) в термостате при 45 °С 8 ч отделяющийся масляный слой не должен превышать 25 % общей высоты эмульсии. При охлаждении до -20 °С в течение 10 ч после оттаивания при комнатной температуре не должно быть расслаивания

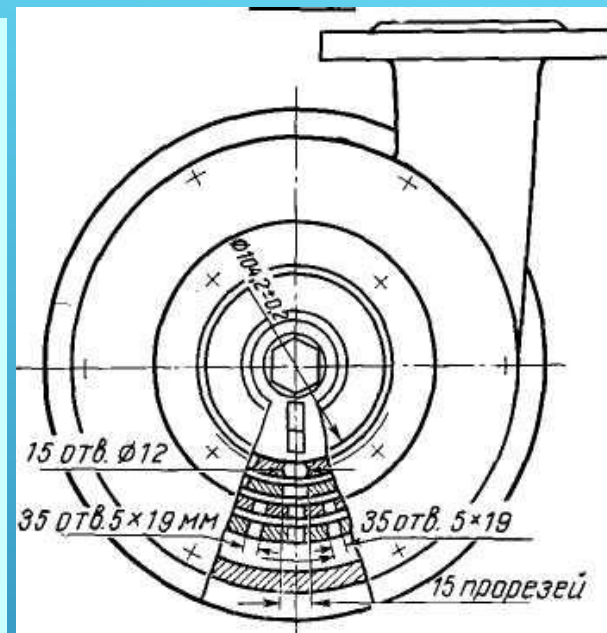
Роторно-пульсационный аппарат (РПА).



Аппарат состоит из
1 – ротор вращается со скоростью 47 об/с с помощью электродвигателя
2 - статор, встроенные в
3 - корпус. Кромки прорезей во внутреннем цилиндре статора выполнены заостренными, а отверстия на наружных цилиндрах ротора и статора имеют овальную форму.

Во внутренней зоне ротора и снаружи установлены по четыре радиальные лопасти 4 и 5.

Обрабатываемая среда поступает по входному патрубку 6 удаляется из аппарата через патрубок 7.





- ▶ Гомогенизаторы предназначены для гомогенизации (измельчение, смешивание, эмульгирование, равномерное распределение компонентов во всём объёме) легко текучих, вязких и густых эмульсий, с целью получения высоко диспергированных и стойких многокомпонентных составов из трудно смешиваемых жидкостей .
- ▶ Виды-
- ▶ горизонтально или вертикально расположенные
- ▶ одно или много ступенчатые
- ▶ выносные или погружные.

- ▶ Погружные гомогенизаторы.
- ▶ «+» отсутствие торцевого уплотнения , обвязывающих трубопроводов, возможность работы при более высоких температурах, в агрессивных средах, размещения гомогенизатора в емкостях разных объёмов, использование одного гомогенизатора на несколько емкостей, попеременно.



ДИСПЕРГАТОР Ы



Пальчиковые смесители. Предназначены для особо вязких веществ. Через входной патрубок подается основной продукт, а через боковые отверстия подаются от 1 до 5 компонентов. Внутри на валу находятся пальцы, которые при вращении перемешивают смесь в непрерывном потоке с получением однородной смеси с высокой степенью распределения компонентов по всему объему.



Вакуумные миксеры - гомогенизаторы. Установка представляет собой вакуумный реактор с перемешивающим устройством, к которому на рециркуляцию подсоединен гомогенизатор. После загрузки основных компонентов в емкость реактора, из системы откачивается воздух, и установку включают в режим рециркуляции, в процессе которой происходит измельчение и смешивание загруженных компонентов. Встроенная в систему воронка позволяет догружать необходимые компоненты в процессе гомогенизации (под вакуумом).

установка смешения – эмульгирования - для гомогенизации, эмульгирования, смешивания и термической обработки жидких и пастообразных продуктов. Рабочая емкость с рубашкой для нагрева и охлаждения продукта и теплоизоляционным кожухом. Внутри емкости скребковая мешалка с плавающими скребками, препятствующая образованию пригара во время нагрева и обеспечивающая хороший теплообмен между теплоносителем (хладоносителем) и обрабатываемым продуктом. На крышке агрегата - привод мешалки, люк для загрузки сухих компонентов, вакуумная камера для подключения аппарата к системе вакуумирования, патрубков для загрузки жидких компонентов, штуцер возврата продукта из циркуляционного канала. Внизу под емкостью расположен диспергатор, сочетающий в себе работу гомогенизатора и роторно-

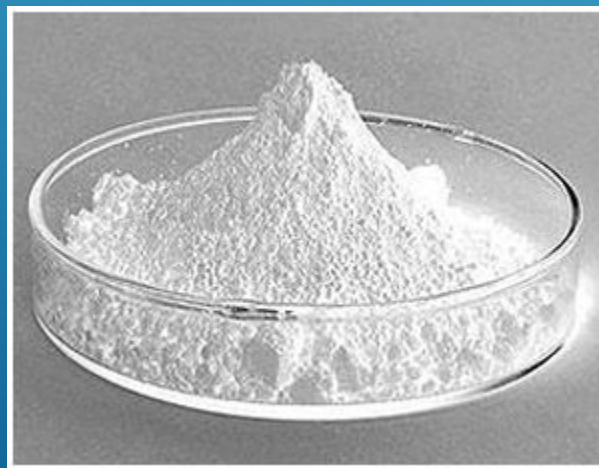


- ▶ Вакуумный реактор с соосными мешалками. Назначение: перемешивание, диспергирование и гомогенизирование продукции пищевой, косметической, фармацевтической, химической и других видов промышленности.
- ▶ Принцип работы: Компоненты загружаются в реактор (жидкие - с помощью вакуума), далее согласно технологического процесса выполняются необходимые операции (перемешивание, нагрев, охлаждение, гомогенизирование). Готовый продукт направляется на фасовку.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СУБСТАНЦИЯ –

Стандартизованное биологически активное вещество или стандартизованная смесь биологически активных веществ, полученные методами синтеза или с применением биологических, молекулярно - генетических или клеточных технологий, предназначенные для приготовления лекарственных препаратов.



ОПИСАНИЕ.

- ▶ Указывают характеристики физического состояния и цвет субстанции. Не следует включать описание вкуса. В необходимых случаях приводят информацию о запахе и гигроскопичности.
- ▶ Для твердых субстанций необходимо указание «кристаллический», «мелкокристаллический» или «аморфный порошок». Характеристика кристалличности субстанции является одним из важных параметров, от которого зависит качество твердых дозированных лекарственных форм.
- ▶ В некоторых случаях может быть указан численный диапазон размера частиц, а также введено исследование формы кристаллов. Такие испытания выносят в отдельные разделы.
- ▶ Оценка полиморфизма субстанции обязательна в тех случаях, когда полиморфная модификация определяет фармакологическую активность готовой лекарственной формы и ее фармако-технологические свойства.

РАСТВОРИМОСТЬ.

Для определения растворимости следует использовать растворители, охватывающие широкую шкалу полярности, например: вода, 96 % спирт, ацетон, гексан. Не рекомендуется использование легкокипящих и легковоспламеняющихся (например, диэтиловый эфир) или очень токсичных (например, бензол) растворителей.



- ▶ **Температура плавления.** Испытание обычно применяют для характеристики твердых веществ.
- ▶ **Температура затвердевания,**
- ▶ **Температура кипения (температурные пределы перегонки),**
- ▶ **Плотность,**
- ▶ **Вязкость.** Испытания вводят для характеристики жидких субстанций.

- ▶ **Удельное вращение.** Вводят для характеристики оптически активных веществ.
- ▶ **Удельный показатель поглощения.** Данный показатель может являться дополнительной характеристикой подлинности и чистоты субстанции.

ПРОЗРАЧНОСТЬ РАСТВОРА, ЦВЕТНОСТЬ РАСТВОРА.

- ▶ Данные испытания обязательно вводят для субстанций, используемых для приготовления парентеральных, глазных, назальных и ушных лекарственных средств. Испытание обычно проводят в водных растворах субстанции, но возможно использование органических и смешанных растворителей. Концентрация испытуемых растворов должна быть приближена к концентрации изготавливаемой из этой субстанции лекарственной формы.
- ▶ Определение цветности раствора особенно важно для оценки качества белых, почти белых или белых с оттенком субстанций.
- ▶ Если субстанция окрашена, показатель «Цветность раствора» в нормативный документ включать не следует. Это испытание, если необходимо, можно заменить регламентацией оптической плотности при определенных длинах волн.



РН ИЛИ КИСЛОТНОСТЬ ИЛИ ЩЕЛОЧНОСТЬ.

- ▶ Для проведения данного испытания могут использоваться два подхода: измерение рН или полуколичественное индикаторное титрование (кислотность или щелочность). Испытание обычно проводят в водных растворах субстанции, но в отдельных случаях возможно использование и смешанных растворителей. Допустимый интервал рН обычно должен быть не более 2.



ПОСТОРОННИЕ ПРИМЕСИ.

- ▶ Данное испытание предусматривает контроль продуктов деструкции и технологических примесей (полупродуктов и побочных продуктов синтеза); при этом могут контролироваться как идентифицированные, так и не идентифицированные примеси.
- ▶ Для определения посторонних примесей могут быть использованы различные хроматографические и спектроскопические методы или их комбинации.
- ▶ Для определения идентифицированных примесей рекомендуется применение указанных методов с использованием стандартных образцов примесей.
- ▶ Если посторонние примеси не являются токсичными, их идентификация не является обязательной. При применении хроматографических методов для нормирования таких примесей допускается использование испытуемой субстанции в необходимых разведениях. При этом обычно нормируют содержание как отдельных примесей, так и их сумму. Содержание не идентифицированных примесей должно быть обосновано фармакологическими или токсикологическими данными.

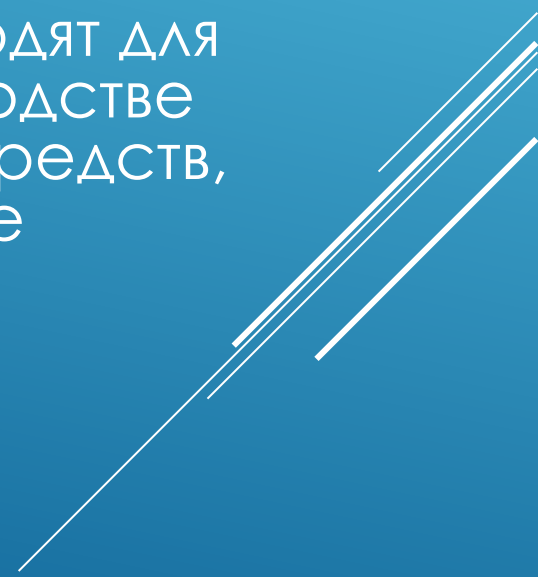
- ▶ Неорганические анионы (хлориды, сульфаты и др.). Выбор контролируемых анионов определяется технологией получения субстанции. При этом контролируемые анионы могут быть нетоксичными (например, хлориды, сульфаты и т.д.).
- ▶ Контроль анионов не вводят, если они входят в состав субстанции (например, вещество является гидрохлоридом или сульфатом).
- ▶ Неорганические катионы (железо, медь и др.). Это испытание вводят, если контроль содержания отдельных катионов является существенным для качества субстанции; их содержание должно быть обосновано.
- ▶ Контроль катионов не вводят, если они входят в состав субстанции (например, вещество является натриевой солью).

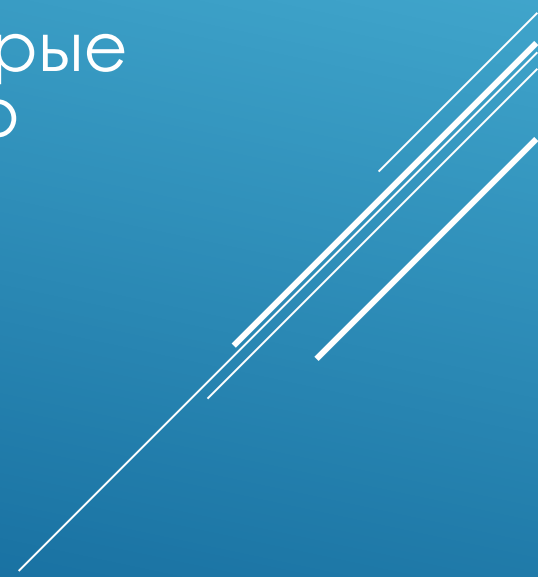
ПОТЕРЯ В МАССЕ ПРИ ВЫСУШИВАНИИ ИЛИ ВОДА.

- ▶ Испытание вводят для контроля содержания летучих веществ или влаги в субстанции. Введение одного из этих испытаний, как правило, обязательно. Отсутствие их должно быть обосновано. Если нет других указаний в частной фармакопейной статье и субстанция не является кристаллогидратом (кристаллосольватом), потеря в массе при высушивании или содержание воды не должно превышать 0,5%.
- ▶ Если субстанция является кристаллогидратом (кристаллосольватом), регламентируют верхний и нижний пределы.

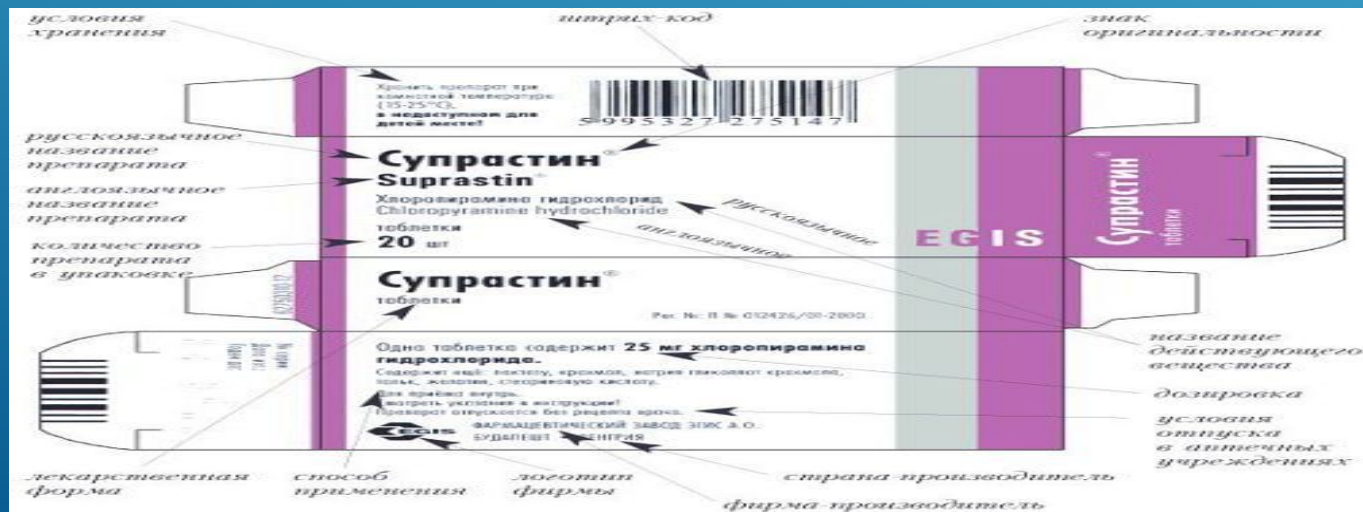


- ▶ Сульфатная зола. Как правило, сульфатная зола не должна превышать 0,1 %. Отсутствие этого испытания в частной фармакопейной статье или повышенное содержание сульфатной золы требует соответствующего обоснования.
- ▶ Тяжелые металлы. Содержание тяжелых металлов не должно превышать 0,001 %, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.
- ▶ Мышьяк. Данное испытание вводят в том случае, когда или исходное сырье может содержать мышьяк, например, для сырья природного происхождения, или возможно загрязнение им в процессе получения субстанции. Содержание мышьяка, как правило, не должно превышать 0,0001 %.

- ▶ Бактериальные эндотоксины или Пирогенность. Данные испытания проводят для субстанций, предназначенных для приготовления лекарственных средств для парентерального применения. Указанные субстанции должны выдерживать тест на бактериальные эндотоксины или пирогенность без проведения предварительной стерилизации.
 - ▶ Стерильность. Данное испытание вводят для субстанций, используемых в производстве готовых стерильных лекарственных средств, которые не подвергаются процедуре стерилизации.
- 

- ▶ Количественное определение.
 - ▶ Для количественного определения активного вещества субстанции следует использовать прямые физико-химические и химические методы анализа. Если определение содержания активного вещества субстанции невозможно, проводят определение таких количественных показателей, которые связаны с содержанием активного вещества субстанции.
- 

- ▶ Упаковка и хранение. Упаковка и условия хранения должны обеспечивать качество субстанции в течение установленного срока годности.
- ▶ Маркировка. Должна включать торговое и международное непатентованное название, информацию о назначении субстанции, название производителя, условия хранения, меры предосторожности (при необходимости), дату выпуска, номер серии, срок годности.
- ▶ Срок годности. Срок годности субстанций определяется временем, в течение которого она соответствует требованиям нормативной документации. Срок годности субстанции может быть установлен хранением при обычных условиях или методом «ускоренного старения» при повышенной температуре.



Заключение

Суспензии являются широко используемыми в настоящее время препаратами, особенно в педиатрии. Широкое распространение суспензий объясняется рядом преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами:

- а) суспензия способствует более быстрому созданию необходимой концентрации препарата в крови и наступлению клинического эффекта;
- б) более выраженный фармакологический эффект по сравнению с порошками и таблетками в пролонгированное действие суспензий для парентерального введения при сравнении с растворами для инъекций;
- г) возможность маскировки неприятного вкуса лекарственного вещества, что удобно для применения в детской практике и ряд других, не менее важных свойств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

- ▶ Основная:
- ▶ 1. Гладух Е.В., Чуешов В.И. Технология лекарств промышленного производства. Том 1. – 2014. – 696с.
- ▶ 2. Технология лекарств промышленного производства: учебник: в 2 ч. / О.А. Ляпунова, Е.А.Рубан, Е.В.Гладух (и др.): Национальный фармацевтический университет. – Винница: Нова Книга, 2014. – Часть 2. – 662с.
- ▶ 2. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. - Т.1. – М.: Издательство БИНОМ, 2016.- 328 с., ил.
- ▶ 3. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В., Гордиенко М.Г., Гусева Е.В., Троянkin А.Ю. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства.-Т.2. – М.: Издательство БИНОМ, 2013.- 480 с., ил.
- ▶ 4. Фармацевтическая технология: руководство к лабораторным занятиям. / Быков В. А., Демина Н.Б., Скатков С.А., Анурова М.Н./ – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009.- 304 с.
- ▶ Чуешов В.И. и др. Промышленная технология лекарств.– Харьков.– 2002.– в 2-х томах: 1-й том 716 с., 2-й том 557 с.
- ▶ 5. Технология лекарственных форм. (Под ред. Ивановой Л.А.).– М., Медицина.– 1991. – 2-й том.– 544 с.
- ▶ Дополнительная:
- ▶ 1. Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – том 1 – Алматы. – Издательский дом: «Жибек жолы».– 2008.– 592 с.
- ▶ 2. http://ztl.nuph.edu.ua/html/medication/chapter14_05.html