

**ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России
Кафедра фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии**

Лекция 11.

Суспензии и эмульсии для парентерального введения. Глазные лекарственные формы в промышленном производстве

06.05.2020

Разработчик: ст. преподаватель Цибизова А.А.

ЭМУЛЬСИИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Жировые эмульсии для парентерального питания – это стерильные высокодисперсные эмульсии растительных масел в воде, стойкие при хранении, нетоксичные и апирогенные, не подвергающиеся коагисценции при введении в сосудистое русло. Составляют 4% от всех инфузионных растворов

Основные показатели качества жировых эмульсий:

- 1) Концентрация – 10-20%, т. к. именно при этих значениях наблюдается максимальная утилизация жира.
- 2) Дисперсность фазы – 0,1-1 мкм.
- 3) Устойчивость, т.е. они должны сохранять свою первоначальную дисперсность при воздействии таких факторов, как: автоклавирование, взбалтывание, изменение температуры от 0 до +40 °C, смешивание с сывороткой крови.

В качестве эмульгаторов применяют только неионогенные: соевые, мозговые, яичные фосфолипиды и лецитин. Ионогенные эмульгаторы использовать нельзя, т. к. они обладают ярко выраженными гемолитическими свойствами. В настоящее время общепринятое соотношение эмульгатора и жира 1:10 и 1,5:10. В качестве дисперсионной среды широко используют 4-5% растворы глюкозы, 5% раствор ксилита, 5% раствор сорбита, 2,5% раствор глицерин. Глицерин вводят в дисперсионную среду также с целью повышения её вязкости, а, следовательно, и стабильности. А также с целью изотонирования эмульсии. Однако количество вводимого в организм человека глицерина в течение суток не должно превышать 4 мл/кг веса, и это следует учитывать при изготовлении эмульсии. Доза глицерина 5 мл/кг веса приводит к интоксикации организма. В качестве антиоксидантов применяют: токоферолы и метионин.

Способы изготовления эмульсий

1. Гомогенизирование под высоким давлением. Процессу гомогенизирования обычно предшествует предварительное, производимое при помощи электрической мешалки, грубое дробление жира в присутствии эмульгатора в дисперсионной среде. Качество эмульсии зависит при этом от 4-х основных факторов: эмульгатора, температуры, давления и продолжительности процесса.

Механическое гомогенизирование с последующим использованием ультразвука. До озвучивания проводят механическую гомогенизацию, а затем в течение 80-120 минут воздействуют ультра-звуком с частотой колебаний 300 кГц. Следует учесть, что УЗ-способ совмещает в себе как диспергирующее, так и стерилизующее воздействие

Хранят эмульсии при + 4 оС, т. к. при этой температуре отмечены наименьшие изменения её физико-химических показателей. Назначаются больным, долгое время находящимся в бес-сознательном состоянии для поддержания жизнедеятельности организма, внутривенно, капельно.

Характеристика наиболее распространенных ЭМУЛЬСИЙ

- - Липомил (США) – 15% эмульсия хлопкового масла в 4% растворе глюкозы.

Эмульгаторы: соевые фосфатиды и полиэтиленпропиленгликоль

- - Липифизан (Франция) – 15% эмульсия хлопкового масла в 5% растворе сорбита.

Эмульгаторы: соевые лецитины.

- - Липофундин (Германия) – 10-20% эмульсия соевого масла в 5% растворе ксилита.

Эмульгаторы: соевые фосфатиды.

- - Интролипид (Швеция) – 10-20% эмульсия соевого масла в 2,5% растворе глицерина.

Эмульгаторы: фосфатиды яичного, желтка.

Получение микрокристаллических взвесей

Конденсационным способом путем направленной кристаллизации. Образованию определенной формы и размеров кристаллов способствует подбор определенного значения рН среды, интенсивность перемешивания, а также добавление ПАВ с целью уменьшения запаса свободной поверхностной энергии.

Ультразвуковым диспергированием получают стерильные суспензии, т. к. ультразвук разрывает микроорганизмы и их споры.

- # Характеристика суспензий для инъекционного введения
- Би-искиндол – 8% взвесь в 1 мл подвигнутого персикового масла.
 - - Бисмоверол – 7% суспензия основной висмутовой соли моно-висмутвинной кислоты в нейтральном персиковом масле.
 - Обе взвеси используют для лечения больных сирингом.
 - - Метазид – 10% суспензия метазиды в 0,5% водном растворе КМЦ. В качестве консерванта добавлен 0,8% хлорбута-нолгидрат. Противотуберкулезный препарат.
 - - Суспензия инсулин-протамин – первый препарат инсулина продленного действия, получен смешиванием раствора кристаллического инсулина с протамином сульфата (белок из молока осетровых рыб). При контакте с тканями инсулин по-степенно отделяется от протамин-сульфата и снижает содержание сахара в крови (действует 10-18 часов).
 - - Суспензию протамин-цинк-инсулина получают при добавлении небольшого количества цинка хлорида к инсулин-протамину, что еще больше пролонгирует действие последнего (24-36 час).
 - - Суспензии цинк-инсулина аморфного и кристаллического – препарат наиболее длительного действия (30-36 час.). Данная суспензия получена смешиванием суспензий цинк-инсулина аморфного и кристаллического в отношении 3: 7. Этот препарат позволяет многим больным обходиться одной инъекцией в сутки.

СУСПЕНЗИИ

Суспензии для инъекционного введения – это стерильные высокодисперсные системы, содержащие твердую дисперстную фазу, взвешенную в жидкой дисперсионной среде, стойкие при хранении, нетоксичные и апирогенные. Следует помнить, что размер частиц дисперстной фазы не должен превышать 0,1-1,0 мкм.

Технологический процесс изготовления суспензии для инъекций требует: асептических условий, использования уже простерилизованных ингредиентов, исключения тепловой стерилизации готового продукта.

Классификация глазных лекарственных форм

- ✓ глазные примочки
- ✓ глазные капли
- ✓ глазные спреи
- ✓ глазные мягкие лекарственные формы
- ✓ глазные вставки
- ✓ офтальмологические инъекции
- ✓ субконъюнктивальные инъекции, вводимые в конъюнктивальный мешок, при которых лекарственное вещество диффундирует через склеру в глаз
- ✓ ретробульбарные инъекции, вводимые за глазное яблоко
- ✓ мази для век
- ✓ жидкости для обработки контактных линз – стерильные, смачивающие, увлажняющие и дезинфицирующие водные растворы для хранения, очистки и облегчения аппликации контактных линз или контактных стекол офтальмологических приборов, применяемых для исследования глаза.

Классификация по агрегатному состоянию

➤ Жидкие:

глазные капли - по дисперсологической характеристике могут быть истинные растворы (водные или масляные), реже суспензии, эмульсии;

глазные растворы - примочки, офтальмологические растворы для орошения, растворы для очистки, дезинфекции и хранения мягких контактных линз – по дисперсологической характеристике в основном истинные водные растворы.

➤ Мягкие:

глазные мази,

глазные лекарственные пленки (ГЛП),

пластыри или трансдермальные терапевтические системы (ТДТС).

➤ Твердые:

присыпки,

таблетки тритурационные,

карандаши или офтальмологические стержни на основе полимеров

➤ Газообразные: аэрозоли.

Требования к глазным каплям и растворам

Глазные капли - это лекарственная форма, предназначенная для инстилляции в глаз.

- 1. Стерильность.**
- 2. Стабильность.**
- 3. Отсутствие механических включений (чистота, прозрачность)**
- 4. Комфортность (изотоничность и изогидричность)**
- 5. Пролонгированность действия.**

Стерильность

Термические методы: паровой – насыщенным паром под давлением в режиме 120°C–8 мин., текучепаровой (неофициальный) – текучим паром в режиме 100°C–30 мин.

Метод стерильной фильтрации (официальный) для стерилизации растворов термолабильных веществ.

Классификация лекарственных веществ по ВОЗМОЖНОСТИ СТЕРИЛИЗАЦИИ

1 группа	2 группа	3 группа
Термостабильные вещества, растворы которых могут быть простерилизованы без стабилизаторов	Термостабильные вещества, растворы которых могут быть простерилизованы при условии введения стабилизаторов	Термолабильные вещества, растворы которых не подвергают стерилизации или используют стерильную фильтрацию.
Кислота борная, калия йодид, пилокарпина гидрохлорид – стерилизуются паровым методом; Левомецетин (0,2%), атропина сульфат (1%), кислота аскорбиновая (0,2%), новокаин(1%), этилморфина гидрохлорид (2%) – стерилизуются течучепаровым методом .	Клофелин, сульфацил натрия	резорцин, колларгол, цитраль.

Консерванты

- Хлорбутанол гидрат (хлорэтон) 0,05%,
- Цетилпиридиний хлорид 0,01%,
- Смесь сложных эфиров параоксибензойной кислоты (нипагин и нипазол в соотношении 3:1) в количестве 0,15%, сорбиновая кислота (0,05-0,2%),
- Левомицетин – 0,2% в сочетании с кислотой борной – 2,0 %,
- Хлоргексидина биглюконат – катионное ПАВ в концентрации 0,01% (ХГБ).

Классификация лекарственных веществ, применяемых в форме глазных капель

1 группа	2 группа	3 группа
Соли, образованные сильной кислотой и слабым основанием, устойчивые к гидролизу в кислой среде (дикаин, мезатон). Эти вещества стабилизируют кислотой борной в концентрации 1,9-2% (рН раствора=5,0). Также возможно использовать в качестве стабилизатора борно-ацетатный буферный раствор (рН=5,5).	Соли, образованные слабой кислотой и сильным основанием. Растворы этих солей стабилизируют добавлением натрия гидрокарбоната, натрия тетрабората и буферными растворителями со щелочным значением рН.	Легкоокисляющиеся вещества. Для стабилизации глазных капель – растворов легкоокисляющихся веществ используют те же антиоксиданты, что и в технологии инъекционных растворов: натрия сульфит, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, трилон Б и др.

Отсутствие механических включений

Глазные капли должны быть совершенно прозрачными и не содержать никаких взвешенных частиц, способных вызвать механическое травмирование оболочек глаза.

ФИЛЬТРОВАНИЕ

Комфортность

Комфортность включает изотоничность и изогидричность глазных капель. Установлено, что дискомфортные явления (неприятные ощущения, неудобство) вызваны несоответствием осмотического давления и значения рН глазных капель.

Изотоничность – это необходимое условие глазных капель и растворов. Глазные капли должны иметь такое же осмотическое давление как плазма крови и изотонический раствор натрия хлорида в концентрации 0,7-1,1%, т.е. $0,9 \pm 0,2\%$.

Кроме натрия хлорида в качестве изотонирующих компонентов могут быть использованы натрия сульфат или натрия нитрат с учетом совместимости с компонентами прописи. Коллоидные растворы протаргола и колларгола не изотонируют, т.к. изотонирующие компоненты являются сильными электролитами, несовместимы с этими лекарственными веществами.

Изогидричность, буферные растворители. Значение рН оказывает большое влияние на комфортность глазных капель. Известно, что рН слезной жидкости составляет 7,4, относительно комфортными будут глазные капли, имеющие значение рН 4,5-9,0. При других значениях рН возникают неприятные ощущения – дискомфорт. Для регулирования рН глазных капель используют буферные растворители, которые уменьшают чувство дискомфорта, повышают стабильность лекарственных веществ, способствуют проявлению максимального терапевтического эффекта глазных капель.

КОМФОРТНОСТЬ

Для регулирования pH глазных капель используют буферные растворители, которые уменьшают чувство дискомфорта, повышают стабильность лекарственных веществ, способствуют проявлению максимального терапевтического эффекта глазных капель.

Буферные растворители: боратный – кислота борная 1,9% и натрия тетраборат 2,68%; борно-ацетатный – кислота борная 1,9% и натрия ацетат 1,5%. Каждый буферный растворитель имеет определенное значение pH. Буферные растворители входят в состав стандартных прописей глазных капель или их используют по указанию врача в рецепте при индивидуальном изготовлении глазных капель.

Пролонгирование действия

Глазные капли должны обладать максимально продолжительным действием. Частые инсталляции смывают слезную жидкость, содержащую лизоцим, способствуют возникновению инфекционного процесса. С целью сокращения частоты инсталляций, замедления быстрого вымывания лекарственных веществ из конъюнктивального мешка, увеличения времени контакта с тканями глаза в состав глазных капель вводят вещества, образующие вязкие растворы - пролонгаторы.

В настоящее время используют биорастворимые полимерные материалы, главным образом производные метилцеллюлозы - натрий карбоксиметилцеллюлозу (0,5-2%), поливиниловый спирт (1,5%).

Требования к пролонгаторам:

- 1) обеспечивать необходимый контакт лекарственного вещества с тканями глаза;
- 2) не раздражать слизистую оболочку глаза;
- 3) не искажать зрительные ощущения;
- 4) быть совместимыми с лекарственным веществом и консервантами;
- 5) ускорять эпителизацию эрозированной роговицы по возможности;
- 6) хорошо стерилизоваться;
- 7) сохранять свои свойства при хранении.

- применение антиоксидантов и газовой защиты для легкоокисляющихся веществ (натрия сульфацил, кислота аскорбиновая):

Особенности промышленного производства

- введение консервантов: консервант бензалконий хлорид входит в состав глазных капель

Аллергодил /азеластин/ 0,05% раствор **глазных капель**

- введение пролонгаторов (МЦ – для приготовления глазных капель пилокарпина гидрохлорида, натрий КМЦ, поливиниловый спирт – для приготовления геля глазного Офтагель – производства Финляндии);
- совершенствование упаковки: тубик-капельницы, флаконы-капельницы.

Тюбик-капельница

Тюбик-капельница – это полиэтиленовый контейнер емкостью 1,5 мл. он состоит из корпуса, свариваемого в асептических условиях после заполнения стерильным раствором, и защитного колпачка с прокалывающим устройством.

Корпус тюбик-капельницы изготавливается из полиэтилена высокого давления, не содержащего стабилизаторов и красителей. Колпачок – из полиэтилена низкого давления.

Растворы в тюбик-капельницах готовятся в помещениях 2-го класса чистоты в условиях асептики.

Растворы лекарственных веществ готовят в никелированных аппаратах из нержавеющей стали. Далее проводят анализ и раствор передается на стерилизующую фильтрацию и поступают в аппарат для наполнения тюбик-капельниц. Потом передаются в установку для сборки, где происходит навинчивание колпачков на корпус.

Готовые тюбик-капельницы подвергаются визуальному контролю на механические включения на белом и черном фоне.

Упаковывают тюбик-капельницы в одноместные футляры, в картонные коробки или в полихлорвиниловую пленку

по ГОСТу 17768-80 для глазных капель рекомендуют стеклянные флаконы с пробкой-пипеткой из нестабилизированного полиэтилена низкой плотности. Перед наполнением раствор стерилизуют фильтрованием, а пробки-пипетки — газовой стерилизацией этиленоксидом с 10% углерода диоксида.

Номенклатура растворов в тубик-капельницах

- 1. раствор сульфацила-натрия 20-30%
- 2. раствор пилокарпина гидрохлорида 1,42%
- 3. раствор атропина сульфата 1%
- 4. раствор цинка сульфата 0,25% с борной кислотой
- 5. раствор клофелина 0,125, 0,25 и 0,5%
- 6. раствор гентамицина 0,3%

Особенности производства глазных мазей в заводских условиях

- измельчение лекарственных веществ, нерастворимых в мазевой основе, с использованием соответствующей аппаратуры и их просеивание через сита с диаметром отверстий 0,1 мм,
- расширение ассортимента основ за счет широкого использования эмульсионных основ типа в/м, так как их использование позволяет существенно снизить дозу лекарственного вещества за счет увеличения эффективности их высвобождения из основ,
- для упаковки глазных мазей применяют металлические тубы с лакированной внутренней поверхностью с целью предотвращения контакта металла с лекарственным веществом, всё большее распространение находят полимерные материалы для упаковки одноразовой дозы мази.

Глазные лекарственные пленки (ГЛП)

ГЛП представляют собой механически прочные твердые пластинки овальной формы с ровными краями и плоскими поверхностями длиной 6 – 9 мм, шириной 3 – 4,5 мм, толщиной 0,35 мм и средней массой 0,015г.

Преимущества глазных лекарственных пленок

- точное дозирование лекарственных веществ;
- пролонгирование действия лекарственных веществ и повышение их терапевтической концентрации в тканях глаза;
- уменьшение числа введений препарата до 1-2 раз в сутки;
- сокращение курса лечения в 2-3 раза;
- удобство в транспортировке, экономичность использования лекарственных веществ.

Классификация глазных пленок основана на их растворимости:

- растворимые
- нерастворимые
- биорастворимые (биорасщепляемые)

Растворимые офтальмологические пленки

- на основе натуральных полимеров. Впервые вставки, содержащие коллаген, были разработаны Федоровым, как повязка после операции глаза.
- на основе синтетических и полусинтетических полимеров. Высвобождение действующих веществ из таких систем характеризуется двумя различными фазами: первая соответствует проникновению слезной жидкости во вставку, что вызывает диффузию вещества и образование слоя геля вокруг вставки(2 период).

Нерастворимые офтальмологические вставки

А) диффузные системы. состоят из центрального резервуара и лекарства, помещенного в него. резервуар может состоять из глицерина, этиленгликоля, пропиленгликоля, воды, смеси метилцеллюлозы с водой, поливинилпирролидона, жирных кислот. Высвобождение из таких систем контролируется слезной жидкостью, проникающей через мембрану. Мембраны могут состоять из поликарбонатов, полиамидов, полисульфонов, полиэфиров, полиуретана, акриловых смол, эфиров целлюлозы. Скорость высвобождения лекарственных веществ из таких систем характеризуется тремя периодами. Начальная скорость обычно высокая, что соответствует достижению состояния равновесия между резервуаром и поверхностью глаза. Затем скорость уменьшается. В третьем периоде происходит окончательное уменьшение скорости высвобождения.

Нерастворимые офтальмологические вставки

Б) осмотические системы. Они состоят из центральной части, окруженной периферийной. центральная часть состоит из простого резервуара или из двух отделений.

В) гидрофильные контактные линзы. Это системы, включающие от 35-до 80% воды Они представляют собой когерентную систему – это ковалентно кросс-связанный гидрофильный или гидрофобный полимер.

Полимерная сетка состоит из повторяющихся единиц одних и тех же мономеров, образующих длинные цепи.

5 групп

- жесткие

- полужесткие

-эластомерные

-мягкие гидрофильные

- биополимерные

Они не обеспечивают доставку лекарств в необходимой концентрации, но это единственный класс офтальмопленок, которые способны корректировать рефракционные недостатки зрения и обеспечивать

Биорастворимые офтальмологические пленки

Представляют собой матрицу с гомогенно диспергированным лекарственным веществом, включенным или не включенным в гидрофобный слой. Этот слой является непроницаемым для действующих веществ. Основной их компонент – биорастворимый полимер, материал который подвергается гидролизу и растворению. из этих пленок трудно контролировать высвобождение веществ.

Стадии технологического процесса производства ГЛП

1. приготовление раствора полимера,
2. приготовление раствора лекарственного вещества,
3. смешивание растворов,
4. деаэрация,
5. отлив пленочного полотна,
6. получение пленок – штамповка, упаковка, стерилизация, контроль качества.
7. оценка качества ГЛП проводится по физико-химическим свойствам: блеск, шероховатость поверхности, наличие трещин, разрывов, эластичность, прочность.

Выпускают глазные пленки с пилокарпина гидрохлоридом, дикаином, атропина сульфатом, фибринолизинном (400ед), ГЛП «Пиларен» (пилокарпина гидрохлорид с адреналина гидротартратом) и др.

Глазные лекарственные формы одноразового применения

Ламели – желатиновые овальные диски диаметром 3 мм, содержащие в составе желатиновой массы различные лекарственные вещества.

Минимсы – ёмкости из полимера вместимостью 4-12 капель раствора или 0,5г мази. Форма ёмкости позволяет легко вскрыть её и дозировать препарат путем выдавливания содержимого на слизистую оболочку. После вскрытия минимс выбрасывается. Их изготавливают на специальной формовочной машине из гранулированного полиэтилена высокого давления, который стерилизуют оксидом этилена. Наполняют с помощью дозирующего автомата стерильным раствором или мазью. После наполнения их герметизируют в асептических условиях и вновь стерилизуют.

Глазные суспензии

Глазные суспензии- тончайшие взвеси порошков лекарственных веществ в водной или маслянистой дисперсионной среде. Получают их дисперсионным способом. Готовят их в заводских условиях, перед применением их достаточно развести водой. В настоящее время в виде суспензий применяют препараты стероидных гормонов. С целью предотвращения образования агрегатов или хлопьев, плохо смачивающихся дисперсионной средой, в их состав рекомендуется вводить ПЭГ-400 и 0,1-0,15% раствор натрия хлорида.

Глазные эмульсии

Глазные эмульсии готовят с применением стерильных неводных растворителей, в которых эмульгируют растворы лекарственных веществ. Водная фаза эмульсии имеет рН 4,5 – 7,0, наиболее благоприятным считается значение рН 6,0 . для лечения глаукомы предложены эмульсии пилокарпина, содержащие 0,25-8,0% водные растворы пилокарпина гидрохлорида, 10-80% раствор индифферентного масла и эмульгатора.

Твердые глазные лекарственные формы

Глазные таблетки.

Лекарственная форма, получаемая путем прессования на таблеточных машинах. Могут применяться путем закладывания за нижнее веко, так и использоваться для предварительного их растворения с целью получения глазных капель и растворов. Таблетки должны легко, без остатка растворяться в соответствующем растворителе и не содержать раздражающих или травмирующих глаз компонентов.

Присыпки.

Стерильные присыпки для припудривания глаз готовят в асептических условиях из медикаментов, имеющих тончайшую степень дисперсности частиц, причем нетермолабильные вещества подвергаются дополнительной тепловой стерилизации.

Карандаши.

Применяются для прижигания слизистых оболочек. Получают либо плавлением соли с последующем выливанием в специальные формы, либо выкатыванием. После выкатывания палочки высушиваются, теряют влагу и затвердевают.