

Фармацевтические суспензии и эмульсии

1. Теоретические аспекты
 - Биофармацевтическая сравнительная характеристика
 - Теория стабилизации дисперсных систем
2. Особенности изготовления по рецептам

доцент канд. фармац. наук, С.Н. Суслина
кафедра ОФ и БМТ РУДН

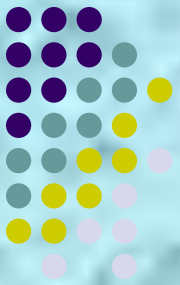
Фармацевтические суспензии и эмульсии



- жидкие ЛФ, представляющие собой дисперсные системы с твердой ДФ и жидкой ДС, предназначенные для
 - внутреннего (микстуры – антациды, с/а, а/гистаминные, НПВС, анальгетики-антипиретики),
 - наружного («болтушки» смазывания, полоскания, спринцевания) и
 - инъекционного (в/м) применения.
 - должны соответствовать требованиям статьи "Инъекции" ГФХ1, если нет других указаний в частных статьях.

- жидкие, однородные по внешнему виду ЛФ, состоящие из взаимно не смешивающихся тонко диспергированных жидкостей (ДС и ДФ – жидкости), предназначенные для
 - внутреннего (микстуры – с рыбьим жиром, касторовым маслом, эфирными маслами),
 - наружного («молочко» смазывания, полоскания, спринцевания) и
 - инъекционного (в/м, в/в) применения (парентеральное питание).

Условия образования дисперсных систем



Суспензии:

- нерастворимость ЛВ в данной ДС (ZnO , S в H_2O);
- превышение растворимости ЛВ (HNO_3 более 3%, $NaHCO_3$ более 8 % метилурацил, стрептоцид);
- замена растворителя с ухудшением условий растворения, (добавление к экстракционным спиртовым ЛП воды или водных растворов (настойки в микстурах))
- взаимодействие ЛВ, отдельно растворимых а при взаимном смешивании, образующих нерастворимые соединения. (Например: добавление грудного эликсира к раствору $CaCl_2$ образуется кальциевая соль кислоты глицирризиновой)

Эмульсии:

Разбавленные – стойкие системы без добавления эмульгатора концентрация ДФ 0,01-0,1%

1. ароматные воды;
2. При добавлении к микстурам нашатырно-анисовых капель;

Концентрированные – не стойкие системы концентрация ДФ до 75%

1. При введении эмульгаторов;
2. С использованием технологических приемов

Преимущества ЛФ суспензий 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;
 - Возможность введения ЛВ не растворимых в приемлемой ДС
- Регуляция высвобождения биодоступности ЛВ
- Возможность коррекции вкуса и запаха ЛВ и ВВ, в ЛП для детей

• 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

Индивидуальный выбор ЛФ обусловлен:

1. свойствами ЛВ и ВВ
2. терапевтическим действием препарата

Биофармацевтические аспекты суспензий и эмульсий



Биодоступность (БД) - это относительное количество ЛВ, достигающее системного кровотока (степень и скорость всасывания, с которой этот процесс происходит).



1. ЛП = (ЛВ+ВВ=ЛФ)+упаковка
2. высвобождение ЛВ из ЛФ
3. взаимодействие ЛВ с биообъектом
4. транспорт ЛВ через биомембраны
5. ЛВ попало в кровь

Суспензии и Эмульсии в зависимости от поставленных задач за счет входящих в состав ВВ и присутствия гетерогенных фаз могут:

1. способствовать быстрому и полному высвобождению ЛВ;
2. обеспечивать пролонгацию их действия.

целенаправленное влияние на БД ЛВ возможно с учетом:

- *липофильности ЛВ;*
- *состояние, в котором находится ЛВ в ЛП (в виде раствора, суспензии или заэмульгировано);*
- *место локализации ЛВ (вода, масло, жидкокристаллическая фаза ПАВ).*

На высвобождение ЛВ влияют:

- тип эмульсии, (г/фильность ДФ в суспензиях);
- свойства ДС

замедление скорости высвобождения ЛВ из внутренней фазы эмульсий происходит за счет преодоления барьера ДС, в которой ЛВ плохо смачивается или не растворимо.

для пролонгации действия:

г/фильных ЛВ - эмульсии в/м

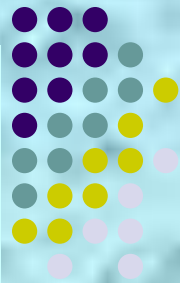
г/фобных ЛВ - эмульсии м/в.

эффект неодинаков для м/в и в/м.

масло - более существенный барьер для транспорта г/фильных ЛВ, чем вода для г/фобных, т.к. в воде ПАВ (смачивание и солюбилизация) облегчают транспорт г/фобных ЛВ к биомембранам.

Например:

- ректально вводимые г/фобные ЛВ (ГКС, андрогены и эстрогены) лучше всасываются в системный кровоток из эмульсий в/м,
- антибактериальные г/фильные ЛВ (растворимые с/а, а/б, соли ЧАС) высвобождаются в агар и оказывают бактериостатическое действие из эмульсии м/в).
- г/фобные антисептики, активны в эмульсиях обоих типов.





множественные эмульсии

- чужеродная фаза задерживает высвобождение ЛВ
- ЛВ, локализованное в наиболее глубокой фазе, проходит несколько фазовых барьеров до контакта с биообъектом.
- множественных эмульсии получают диспергированием эмульсии в/м в жидкости, служащей ДС.
 - Для стабилизации в/м используют два эмульгатора м/в и в/м, образующих жидкокристаллическую пленку на границе раздела фаз.
 - На этапе получения множественной эмульсии в/м/в используют ПАВ и ВМ эмульгаторы, вызывающие гелеобразование в водной среде: производные целлюлозы и альгиновой кислоты, желатин и др.

Множественные эмульсии применяют в качестве носителей для противоопухолевых ЛВ (5-фторурацила, блеомицина) они пролонгируют их действие, снижают токсичность и способствуют накоплению ЛВ в региональных лимфатических узлах.

- **Эмульгаторы** влияют на высвобождение ЛВ.

Например: при диффузии антибактериальных ЛВ в агар –

- зона задержки роста зависит от класса эмульгатора м/в, (знак заряда на границе раздела фаз);
 - катионные ПАВ - (в отличие от неионогенных и анионоактивных ПАВ) уменьшают бак/статическое действие г/фобных ЛВ с нитрогруппой (нитрофураны, циминаль, нитазол и др.), в связи с ион-дипольным взаимодействием между ними;
- мицеллярная фаза эмульгатора м/в взаимодействует с ЛВ посредством г/фобных или ион-дипольных связей, уменьшая их высвобождение.
- чем выше концентрация эмульгатора м/в тем сильнее ингибируется а/бакт. действие и г/фильных и г/фобных ЛВ;
- с понижением суммарного ГЛБ эмульгаторов м/в и в/м происходит структурный переход от мицеллярной к жидкокристаллической фазе, в результате чего зоны задержки роста микробов возрастают. Максимальное высвобождение растворимых сульфаниламидов наблюдается при критическом ГЛБ, а для г/фобных ЛВ, включенных в вязко-пластичные эмульсии, на максимуме структурообразования.
- Следовательно, структурный переход мицелл в мезофазу способствует не только повышению стабильности эмульсий, но и увеличивает высвобождение ЛВ.

Дисперсность влияет на биодоступность и терапевтическую эффективность суспензий и эмульсий – чем меньше размер частиц масляной фазы, тем легче они усваиваются.

Для эмульсий перфторуглеродов (переносчики O_2), повышение дисперсности уменьшает токсичность и увеличивает период полувыведения из крови.

Для достижения необходимой скорости всасывания ЛВ

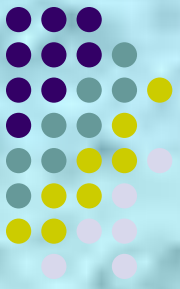
- используют технологические приемы диспергирования и эмульгирования
- учитывают свойства конкретных ЛВ:
 - введение в состав эмульсий комплексообразователей;
 - увеличение дисперсности ЛВ, включенных в эмульсии в виде суспензий, и др.

НО, главное учет фармацевтических факторов, специфичных для эмульсионных ЛФ – это основной инструмент достижения необходимой БД ЛВ.

Наиболее перспективные пути пролонгации действия ЛВ, :

- разработка ЛП на основе множественных эмульсий и/или в сочетанных суспензий
- модификация физико-химических свойств ДС посредством введения гидрофильных растворителей и др.

Стабильность (устойчивость) ЛФ



Микробиологическая зависит от:

- контаминации ВВ (природного происхождения) и ДС (вода),
- контаминации упаковки
- условий изготовления и гигиены персонала



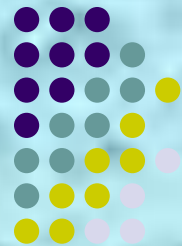
- консерванты: эфиры пара-оксибензойной кислоты (парабены), сорбиновая кислота, фенолы и др.
- производство по GMP

Химическая - неизменность качественного и количественного состава ЛП (отсутствие химического взаимодействия между ЛВ, ВВ и материалами упаковки)

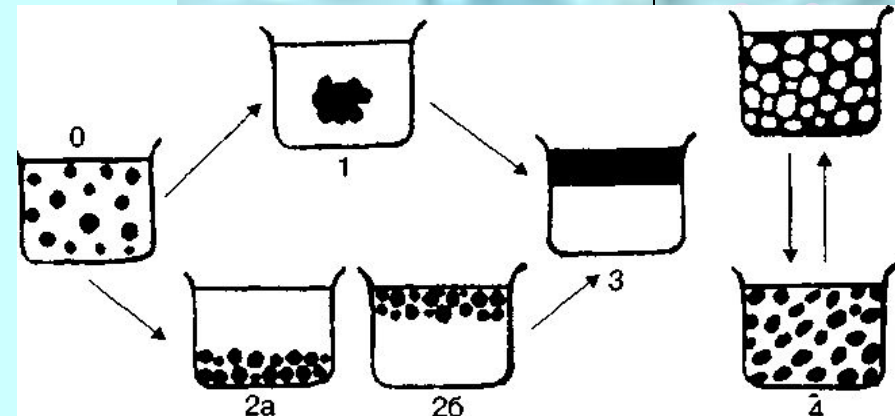
Физическая

- **термодинамическая (агрегативная)**- проявляется как нарушение внешней однородности дисперсной системы в виде коалесценции
 - флокуляция: частицы ДФ образуют агрегаты
 - собственно коалесценция: агрегировавшие частицы собираются в одну сплошную фазу (в эмульсиях).
- **кинетическая (седиментационная)**- проявляется как расслоение вследствие осаждения (седиментация) частиц ДФ под влиянием силы тяжести или всплывания (кремаж, сливки).
- **обращение (инверсия) фаз** - нестабильное состояние эмульсии, когда происходит изменение ее типа от в/м к м/в, и наоборот

Виды физической неустойчивости эмульсий и суспензий:



- 1 – агрегативная неустойчивость флоруляция (слипание);
- 2 – кинетическая неустойчивость (расслоение):
 - 2а - седиментация; 2б - кремаж;
- 3 - коалесценция (разрушение);
- 4 - обращение (инверсия) фаз



- Агрегативная устойчивость
Способность частиц ДФ противостоять слипанию (агрегации)
Обеспечивается :
 1. Заряд на поверхности частиц ДФ
 2. Сольватный слой , оболочка из ВМС, ПАВ вокруг частиц ДФ

Флоруляция или коацервация частиц ДФ – всплытие или оседание

Нарушение агрегативной устойчивости ведет нарушению седиментационной

Кинетическая (седиментационная) устойчивость



- Способность системы сохранять равномерное распределение частиц ДФ по все объему или массе препарата:

Закон Стокса

$$V = \frac{2r^2(d_1 - d_2)g}{9\eta}$$

где:

V - скорость оседания частиц, м/с;
 r - радиус частиц, м
 d_1 - плотность ДФ, г/м³;
 d_2 - плотность ДС, г/м³;
 η - вязкость среды, Па x с
 g - ускорение свободного падения, м/с²

Скорость седиментации прямо пропорциональна разности плотности ДФ ДС

$$d_1 > d_2$$

оседание частиц

$$d_1 < d_2$$

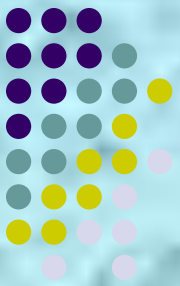
всплывание частиц

$$d_1 = d_2$$

система устойчива

В условия экстремального изготовления нет возможности подобрать соответствующие плотности ДС и ДФ (только рецепт)

Подбор возможен в условиях разработки ЛП для промышленного производства



Скорость седиментации

- обратно пропорциональна вязкости ДС

Повышают вязкость: сироп сахарный, глицерин, растворы МЦ, крахмала, альгинатов, РАП

- прямо пропорциональна размеру частиц ДФ

Размер частиц уменьшают: ВВ (соразтворители, солюбилизаторы, эмульгаторы), технологические приемы и режимы

$$\Delta F = \Delta S \times \sigma$$

где: ΔF – изменение свободной поверхностной энергии, н/м

ΔS – изменение поверхности, м²;

σ – поверхностное натяжение, н/м

Уменьшение ΔF происходит за счет агрегации частиц

Необходимо сохранить максимальное значение **F** сохранив наибольшее значение **S** (площади удельной поверхности) и снизив σ (поверхностное натяжение), что будет препятствовать слипанию частиц

Теория стабилизации эмульсий профессора П.А. Ребиндера



Эмульгирование - процесс увеличения поверхности раздела между двумя жидкостями.



Образующаяся новая поверхность - носитель свободной поверхностной энергии (e), которая зависит от площади поверхности (S) и межфазного поверхностного натяжения (σ)

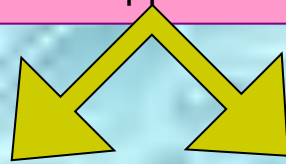
Чем больше поверхность раздела фаз, тем больше избыточная свободная поверхностная энергия.

$$e = \sigma * S$$

Система термодинамически неустойчива

стремится самопроизвольно перейти в устойчивое состояние путем уменьшения запаса свободной поверхностной энергии

за счет уменьшения величины поверхности



за счет снижения поверхностного натяжения

Путем создания структурно-механического барьера в объеме ДС и на границе поверхности раздела фаз с высокими значениями структурной вязкости



введение в систему ПАВ - эмульгатора, адсорбирующегося на поверхности капелек эмульсии и препятствующего их слиянию

введение в систему ВМС (производные целлюлозы, альгинат натрия и др.), повышающих вязкость водной среды

слияние капелек жира и уменьшение их числа (коалесценция).

расслоение системы на отдельные жидкие фазы с минимальной поверхностью раздела

разрушение эмульсии

Классификация и характеристика эмульгаторов



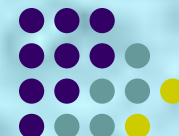
| | |
|-----------------------------|---|
| По типу образуемой эмульсии | <ol style="list-style-type: none">1. эмульгаторы первого рода (м/в) – прямые эмульсии;2. эмульгаторы второго рода (в/м) - обратные эмульсий |
| По химической природе | <ul style="list-style-type: none">• вещества с дифильным строением молекул: ПАВ — твины, спены и др.;• высокомолекулярные вещества: желатин, белки, поливиниловый спирт, полисахариды и др;• неорганические: бентонит, аэросил и др. |
| По способу получения | <p><u>синтетические и полусинтетические</u> (метилцеллюлоза, полиэтиленоксид, спены, твины, Т-2)</p> <p><u>природные:</u></p> <ul style="list-style-type: none">✓ животного происхождения (желатин, белки);✓ растительного происхождения (полисахариды, крахмал, камеди, альгинаты)✓ микробные (ксантан, аубазидан) |

Низкомолекулярные ПАВ



| | | | |
|---------------------------------|---|---|---|
| <u>Неионо-генные ПАВ</u> | <p>Не образуют ионов.</p> <p>Растворимость в воде зависит от количества полярных групп с сильным сродством к воде.</p> <p><i>ВЖС и ВЖК, сложные эфиры гликолей и ЖК, спены (эфиры ВЖК и сорбита), твины, жиро-сахара.</i></p> <p>Для фармацевтических эмульсий: <i>твин-80, пентол, эмульгатор Т-2, спирты синтетические жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, крахмал (клейстер), целлюлоза.</i></p> | | |
| <u>Ионо-генные ПАВ</u> | <p><u>Анионактивные ПАВ</u></p> <p>диссоциируют в водном растворе образуя «-»заряженные длинноцепочечные органические ионы.</p> <p><i>мыла (соли ВЖК) и натриевые соли сульфозэфиров ВЖС - натрия лаурил-сульфат, камеди.</i></p> | <p><u>Катионактивные ПАВ</u></p> <p>диссоциируют в воде образуя «+»заряженные органические ионы, обладают сильным бактерицидным действием.</p> <p><i>Бензалконий хлорид, Вводят в ЛП в качестве консервантов и антисептиков.</i></p> | <p><u>Амфолитные ПАВ</u></p> <p>содержат несколько полярных групп; в воде в зависимости от рН могут ионизироваться.</p> <p><i>бетаин и лецитин, желатоза, казеин, казеинат натрия, сухое молоко.</i></p> |

Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ)



- ПАВ имеют дифильное строение, т.е. содержат в молекуле гидрофильные и гидрофобные группы.
- Соотношение между гидрофильной и гидрофобной частью молекул есть величина, характеризующая гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ), числовые значения которого имеются в справочной литературе.

$$\text{ГЛБ} = E / \sigma$$

где E - % массовое содержание гидрофильной части;
 σ - поверхностное натяжение (н/м)

Величина ГЛБ тесно связана со свойствами ПАВ и областью их применения:

Значение ГЛБ

1,5 – 3,0
3,0 – 6,0
7,0 – 9,0
10,0 – 16,0
13 – 15
15 – 18

Области применения

пеногасители
эмульгаторы типа в/м
смачивающие вещества
эмульгаторы типа м/в
моющие средства
солюбилизаторы

при ГЛБ 7 – 8
наблюдается инверсия
(обращение фаз)

| Эмульгатор | Характеристика | ГЛБ | Примечание |
|---|-------------------------------|------------|--|
| Лецитин | Амфолитный эмульгатор м/в | | стабилизация эмульсий м/в для парентерального введения |
| МГД и МД (моноглицериды дист.) | Неионогенные эмульгаторы в/м | | (смесь моно- и диглицеридов высших жирных кислот) для вязкопластичных эмульсий типа в/м |
| Натрия додецил сульфат | Анионоактивный эмульгатор м/в | 40 | В шампунях |
| Пентол | Неионогенный эмульгатор в/м | 4,1 | Совместно с эмульгатором м/в для получения ВД самоэмульгирующихся систем типа м/в и в/м |
| | | | |
| Спирты синтетические жирные фракции С16-С21 | Неионогенный в/м | 0,21 | Совместно с эмульгатором в/м для получения вязко-пластичных систем типа м/в в производстве мягких лекарственных форм |
| Твин-80 | Неионогенный м/в | 14,6 | Самый распространенный и востребованный |
| Эмульгатор Т-2 | Эмульгатор в/м | 5,5 | Совместно с м/в для получения ВД самоэмульгирующихся и вязко-пластичных эмульсий типа м/в и в/м |
| Эмульгатор №1 | Комплексный | | для вязко-пластичных эмульсий типа м/в |
| Эмульсионные воски | Комплексный | | для вязко-пластичных эмульсий типа м/в |

Технология получения суспензий и эмульсий



способы:

- Дисперсионный
 - перемешивание на быстроходных мешалках и РПА;
 - размол ДФ в жидкой ДС на коллоидных мельницах,
 - ультразвуковое диспергирование с использованием магнестрикционных 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

Особенности изготовления суспензий

отличить ЛФ «Суспензии» от фармацевтической несовместимости, обусловленной нерастворимостью вещества в данной ДС.

в суспензиях для внутреннего применения в осадке не должны содержаться ядовитые ЛВ, в т.ч. списка А;

масса ЛВ списка Б в суспензиях для внутреннего применения не должна превышать ВРД;

осадок должен легко ресуспендироваться, быть тонко дисперсным, не оказывать раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки;

Препарат в виде суспензии должен оказывать необходимое фармакологическое действие.

дозы ЛВ списка Б (суспензия или р-р) и А (р-р в составе суспензии) проверяют как обычно. Для ЛВ, на ПКУ, проверяют соответствие выписанной в прописи массы вещества НЕО.

наличие в составе ЛП вязких жидкостей и близость значений плотностей ДФ и ДС - замедляют седиментацию;

Стабилизаторы суспензий

- желатоза, камеди.
- р-ры крахмала, производных целлюлозы (МЦ, НаКМЦ);
- полисахариды, (ксантан, родэкман, аубазидан);
- гели бентонита (3-4 %);
- др. в-ва: глицирам; твины, спены, молоко сухое, яичный порошок и др.

суспензии г/фильных веществ

- без стабилизатора
- агрегативная и седиментационная обеспечивается с помощью технологических приемов:
 1. измельчение нескольких твердых ЛВ по правилам изготовления порошков,
 2. использование расклинивающей жидкости по правилу оптимального диспергирования (правилу Б.В. Дерягина),
 3. прием дробного фракционирования (взмучивания) и др.).

суспензии г/фобных веществ

- С добавлением стабилизатора Вещества, ограниченно смачивающиеся ДС или не смачивающихся лиофилизуют (в случае водных суспензий – гидрофилизация) добавлением стабилизатора (ПАВ).
- **суспензия талька** (*не резко г/бное в-во*) - без стабилизатора (*высокая дисперсность в сочетании его в высококонцентрированных суспензиях с г/фильными в-вами как крахмал, цинк оксид и др.*).

Расчет стабилизатора

для не резко г/фобных - желатоза 1:2

для резко г/фобных - желатоза 1:1.

суспензия серы на 1,0 г 0,1-0,2 г мыла калийного или медицинского г/фобные трудно измельчаемые (ментол, тимол, камфора) предварительно измельчают с этанолом (90%).

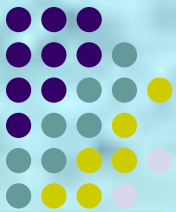
Конденсационный метод

- при замене растворителя, в случае добавления настоек, жидких экстрактов, спиртов (камфорного, салицилового и др.) к водному раствору,
- при изменении рН раствора,
- при высаливающем действии избытка одноименных ионов и других факторов.

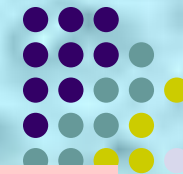
Оценка качества

Пр. №№ 214, 305

- Водные суспензии изготавливают в массо-объемной концентрации и контролируют по объему при содержании твердой фазы менее 3 %;
- При содержании твердой фазы 3 и более % суспензии изготавливают и контролируют по массе.
- Суспензии в вязких и летучих ДС изготавливают и контролируют также по массе.



Основы изготовления эмульсий по рецепту



Масляные эмульсии:

персиковое, оливковое, подсолнечное, касторовое, вазелиновое и эфирные масла, рыбий жир, бальзамы и др. несмешивающиеся с водой жидкости.

если в прописи не указано масло, то используют первые три.

В составе эмульсии ЛВ и ВВ :

- **растворимые в воде - растворяют в воде для разбавления первичной эмульсии,**
- **растворимые в масле - растворяют в масле,**
- **не растворимые ни в воде, ни в масле - изготавливают по общим правилам суспензии с готовой эмульсией,**

стабилизация масляных эмульсий :

- желатоза (*Gelatoza*) - $\frac{1}{2}$ массы масляной фазы,
- сухое молоко (*Lac vaccinum exiccatum exoleatum*),
- 10% раствор крахмала (*Solutio Amyli, Mucilago Amyli*) ,
- яичный желток (*Vitellum ovi*) - 1 желток (масса ~ 18,0 г) эмульгирует 10,0 - 15,0 жирного масла и до 30,0 масла касторового.

Стадии изготовления эмульсий:

- Изготовление первичной эмульсии (корпуса эмульсии).
- Разбавление первичной эмульсии.
- Фильтрация эмульсии.
- Введение ЛВ по типу суспензии.
- Упаковка и укупорка.
- Оформление к отпуску.

Семенные эмульсии

изготавливают из семян:
арахиса, миндаля, грецкого
ореха, мака, тыквы и др.

извлечение водой очищенной
из мелко измельченных
семян водорастворимых
компонентов, жира и
жирорастворимых веществ.

семенные эмульсии готовят без
эмульгаторов (собственные
белки).

Семена делят на две группы:

имеющие оболочки (миндаля,
арахиса, тыквы) и

не имеющие оболочки (семена
мака).

- Семена с оболочкой предварительно обливают горячей водой (60 °С)
- оставляют в воде в течение 10 минут.
- очищают от кожицы, кроме семян тыквы (только от твердой оболочки сухими)
- семена мака дважды обливают на частом сите водой очищенной при температуре 60 - 70 °С, для облегчения их измельчения
- подготовленные семена помещают в специальную высокую семенную ступку с длинным пестиком