



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ ІМ. Д.П. САЛА



«ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ВИГОТОВЛЕННЯ ЕМУЛЬСІЙ. ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЇ ЕМУЛЬСІЙ»

Лектор:

доктор фармацевтичних наук, професор
Шпичак Олег Сергійович

**ЛЕКЦІЯ ДЛЯ СТУДЕНТІВ
СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФАРМАЦІЯ»**



ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- 4. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с.
- 4. Тихонов, О. І. Технологія ліків : підручник для студентів фармацевтичних факультетів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації : Переклад з російської / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних; під ред. О. І. Тихонова. – Вінниця : Вид-во НОВА КНИГА, 2016. – 536 с.
- 5. Технология гомогенных жидких лекарственных средств в условиях аптек. Лекция для соискателей высшего образования специальности «Фармация» факультета по подготовке иностранных граждан : учебное пособие для внеаудиторной работы / Н. П. Половко, Л. И. Вишневская, Е. Е. Богуцкая, М. В. Марченко; под ред. Н. П. Половко и Л. И. Вишневской – Х. : Оригинал, 2018. – 144 с.
- 6. Практикум по аптечной технологии лекарств : учеб. пособие для студ. вузов / А. И. Тихонов, С. А. Тихонова, С. М. Мусоев, Г. П. Пеклина та ін.; под ред. А. И. Тихонова и С. А. Тихоновой. – Х. : Оригинал, 2016. – 462 с.
- 7. Руководство к учебным занятиям по аптечной технологии лекарств : учеб. пособие для студ. вузов / Л. И. Вишневская, Н. П. Половко, Р. С. Корытнюк, С. С. Зуйкина и др. – Х. : НФаУ : Оригинал, 2016. – 378 с.
- 8. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і дополн. – К. : «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- 11. Практикум з аптечної технології ліків : навч. посіб. для студ. вищ. навч. Закладів / О. І. Тихонов, С. О. Тихонова, О. П. Гудзенко та ін.; за ред. О. І. Тихонова, С. О. Тихонової. –Х. : Оригинал, 2014. – 448 с.
- 12. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів : наказ МОЗ України від 15.05.2006 р. № 275 // Офіційний вісник України від 2006 № 47.
- 13. Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем : наказ МОЗ України від 07.09.93 р. № 197 // Відомості Верховної Ради України, 1993.
- 14. Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки : наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 // Офіційний вісник України від 23.11.2012 р. № 87.
- 16. Теоретичні основи фармацевтичної технології : навчальний посібник / Є. В. Гладух, І. В. Сайко, А. А. Січкарь, Д. П. Салдатов. – Х. : НФаУ, 2016. – 203 с.
- 17. European Pharmacopoeia, 8th Ed. 7.0, Vol. 1 .Council of Europe, Strasbourg, 2014. – Vol. 1 – 1380 p. 20. The British Pharmacopoeia 2012. p.
- 18. British Pharmacopoeia Commission, The Stationery Office, Norwich, Great Britain, 2011. – Vol. 1 – 1825 p.



План лекції

- 1. Визначення і характеристика емульсій.**
- 2. Типи емульсій.**
- 3. Характеристика і класифікація емульгаторів.**
- 4. Теоретичні основи утворення емульсій.**
- 5. Фактори, які впливають на стабільність емульсій.**
- 6. Технологія емульсій.**
- 7. Оцінка якості та зберігання емульсій.**
- 8. Основні напрямки вдосконалення емульсій.**



1. ВИЗНАЧЕННЯ І ХАРАКТЕРИСТИКА ЕМУЛЬСІЙ

Емульсії – однорідна за зовнішнім виглядом лікарська форма, що складається із взаємно нерозчинних, тонко диспергованих рідин, та призначена для внутрішнього, зовнішнього або парентерального застосування.



1. ВИЗНАЧЕННЯ І ХАРАКТЕРИСТИКА ЕМУЛЬСІЙ

Позитивні властивості емульсій

***у фармацевтичних емульсіях
є можливість:***

- поєднувати в одному лікарському препараті незмішувані між собою рідини;
- вводити у препарат гідрофільні та гідрофобні лікарські речовини;
- регулювати біодоступність лікарських речовин (за рахунок швидкого та повного вивільнення або пролонгування дії ЛР);
- усунути подразнюючу дію на шкіру та слизові оболонки, властиві окремим лікарським речовинам;
- маскувати неприємний смак і запах деяких лікарських засобів.



1. ВИЗНАЧЕННЯ І ХАРАКТЕРИСТИКА ЕМУЛЬСІЙ

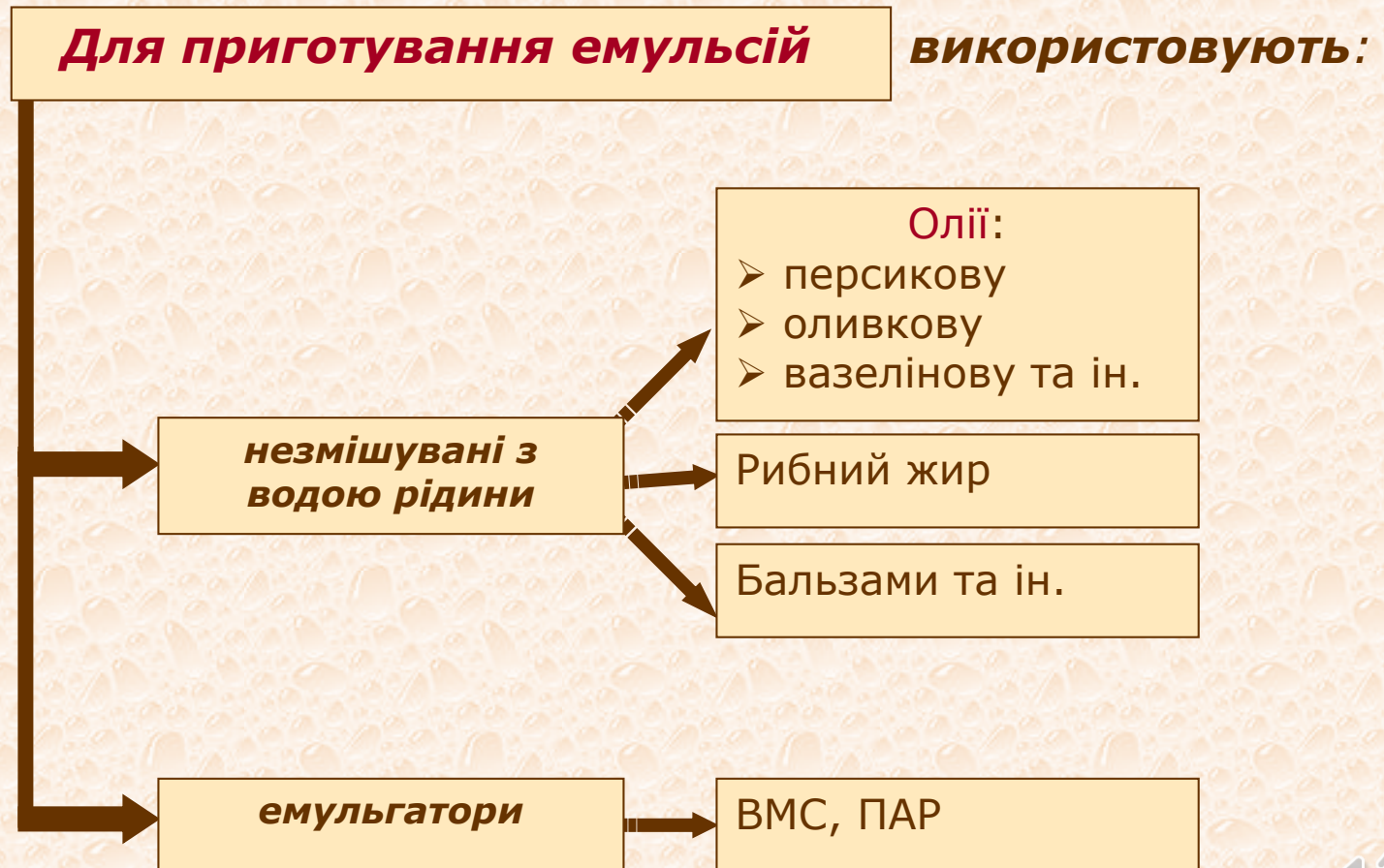
Негативні властивості емульсій

- нестійкість емульсій як дисперсних систем під впливом різноманітних факторів (температури, повітря, світла);
- можливість піддаватися мікробній контомінації (емульсії – це сприятливе середовище для розвитку мікроорганізмів);
- відносна тривалість приготування, яка потребує відповідних технологічних прийомів та спеціального технологічного обладнання;
- необхідність застосування емульгаторів для стабілізації дисперсної системи.



1. ВИЗНАЧЕННЯ І ХАРАКТЕРИСТИКА ЕМУЛЬСІЙ

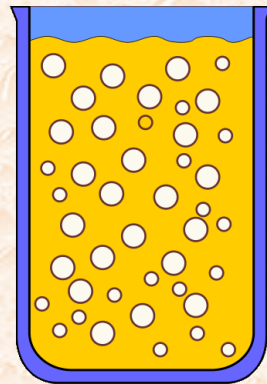
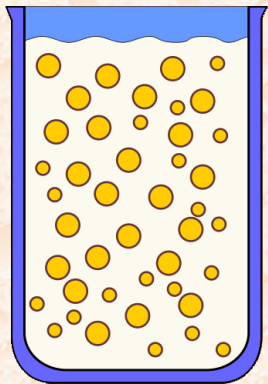
В емульсіях розмір часток (краплин) дисперсної фази складає: від 1 до 50 мкм.



2. ТИПИ ЕМУЛЬСІЙ

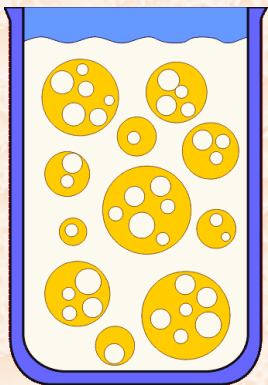
Дві незмішувані між собою рідини можуть утворювати два типи емульсій в залежності від того, яка з рідин буде перетворена у дисперсну фазу або дисперсійне середовище

Олія-вода (O/V) – прямі, **Вода-олія (V/O)** – зворотні,
або першого роду (водозмиваючі) або другого роду (незмиваючі водою)

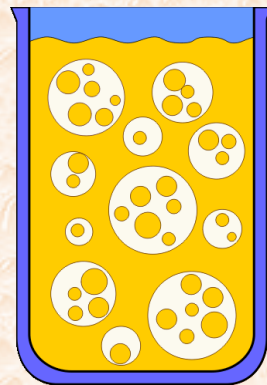


множинні емульсії

Вода-олія-вода (V/O/V) або



Олія-вода-олія (O/V/O)



—○ вода; ○— олія

способи визначення типу емульсії



Метод розведення

Метод фарбування

Метод кондуктометричний

Метод парафінованої пластинки



3. ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ ЕМУЛЬГАТОРІВ

Емульгатори – це дифільні ПАВ, які орієнтовано розподіляються на межі розділу двох рідин.

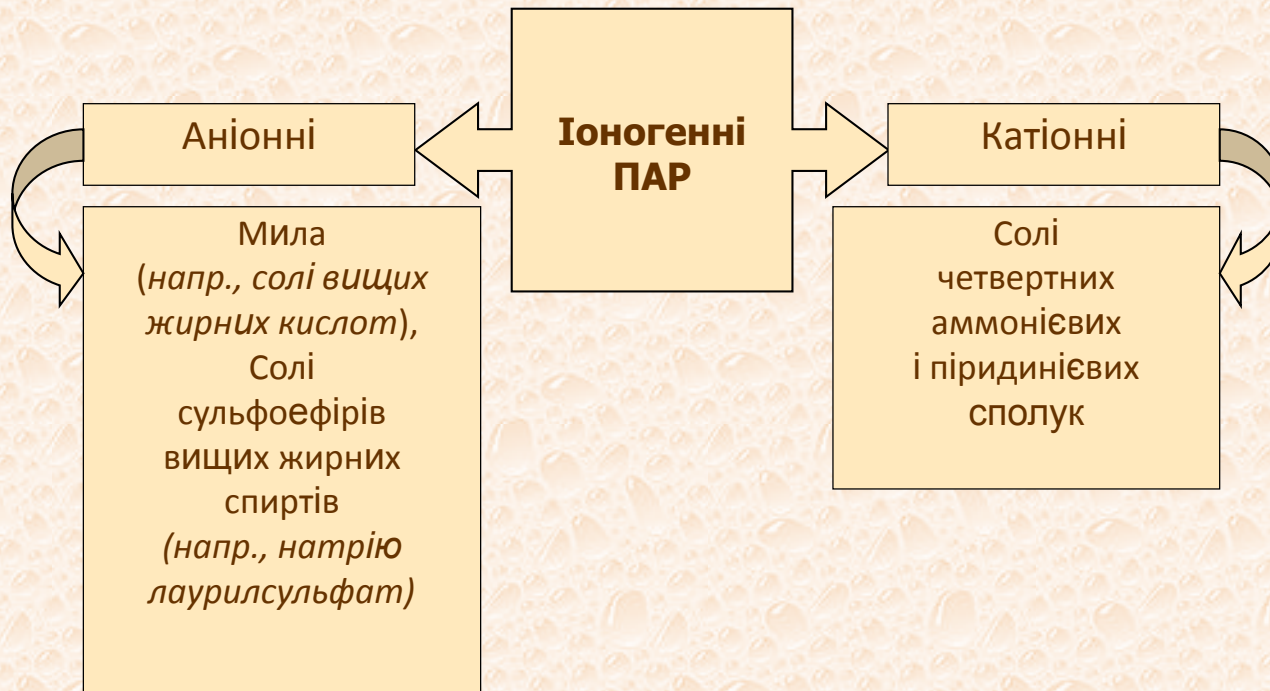
ВИМОГИ, ЩО ВИСУВАЮТЬСЯ ДО ЕМУЛЬГАТОРІВ:

- емульгатори повинні зменшувати поверхневий натяг на межі – дисперсна фаза/дисперсійне середовище до: **5 дин/см** для емульсій, приготовлених перемішуванням; **0,5 дин/см** для емульсій, які не потребують інтенсивного перемішування;
- достатньо швидко адсорбуватися на частках дисперсної фази, створюючи *тонкий шар*, який не змінюється при зіткненні часток і *перешкоджає коагуляції та коалесценції*;
- мати специфічну молекулярну структуру з полярними та неполярними групами;
- бути доступними, безпечними і нетоксичними;
- добре розчинятися у дисперсійному середовищі;
- впливати на в'язкість емульсії;
- мати емульгуючі властивості навіть у малих кількостях;
- утворювати подвійний електричний шар, забезпечуючи стабільність емульсій;
- для емульгаторів, які використовують при приготуванні парентеральних емульсій – не проявляти гемолітичні властивості.



3. ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ ЕМУЛЬГАТОРІВ

КЛАСИФІКАЦІЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ПАР ЗА ЗДАТНІСТЮ ДО ІОНІЗАЦІЇ У ВОДІ



3. ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ ЕМУЛЬГАТОРІВ

КЛАСИФІКАЦІЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ПАР ЗА ЗДАТНІСТЮ ДО ІОНІЗАЦІЇ У ВОДІ

**Неіоногенні
ПАР**

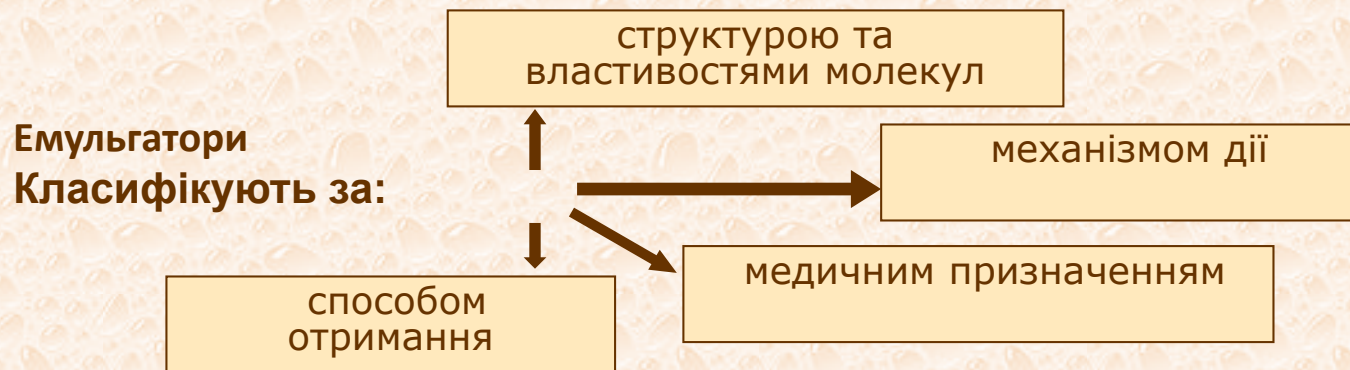
Вищі жирні спирти та
кислоти, складні ефіри
гліколей та жирних кислот,
спени, жировуглеводи, твіни,
пляроніки, полавакс
(напр., ОС-20, пентол, МГД,
емульгатор Т-2, ВЖС)

**Амфолітні
ПАР**

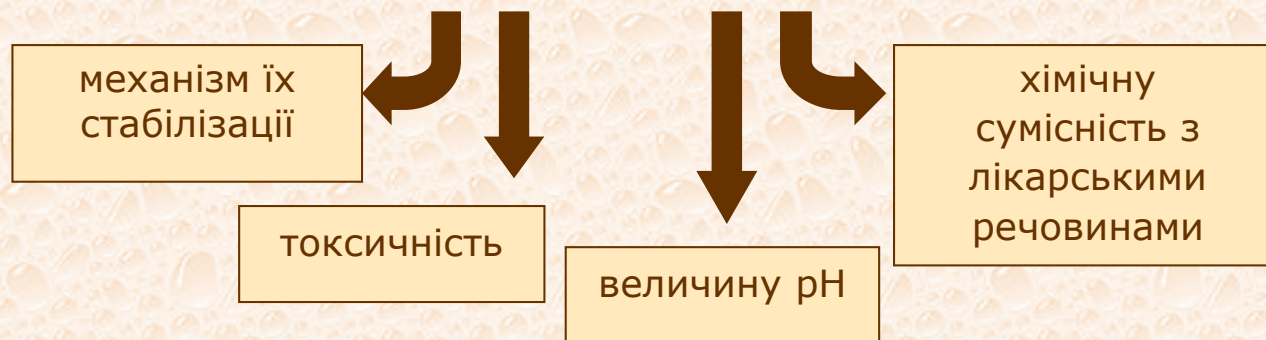
ПАР,
які містять одночасно
аміногрупу з
сульфоефірною, карбоксильною
або сульфатною групами
(напр. бетаїн, лецитин)



3. ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ ЕМУЛЬГАТОРІВ



ПРИ ВИБОРІ ЕМУЛЬГАТОРІВ ВРАХОВУЮТЬ



3. ХАРАКТЕРИСТИКА І КЛАСИФІКАЦІЯ ЕМУЛЬГАТОРІВ

Тип емульсії, яка утворюється, залежить від розчинності емульгатору у тій або іншій фазі. Дисперсійним середовищем стає та фаза, в якій емульгатор здебільшого розчиняється.

Для отримання стійких емульсій

Типу О/В

застосовують:

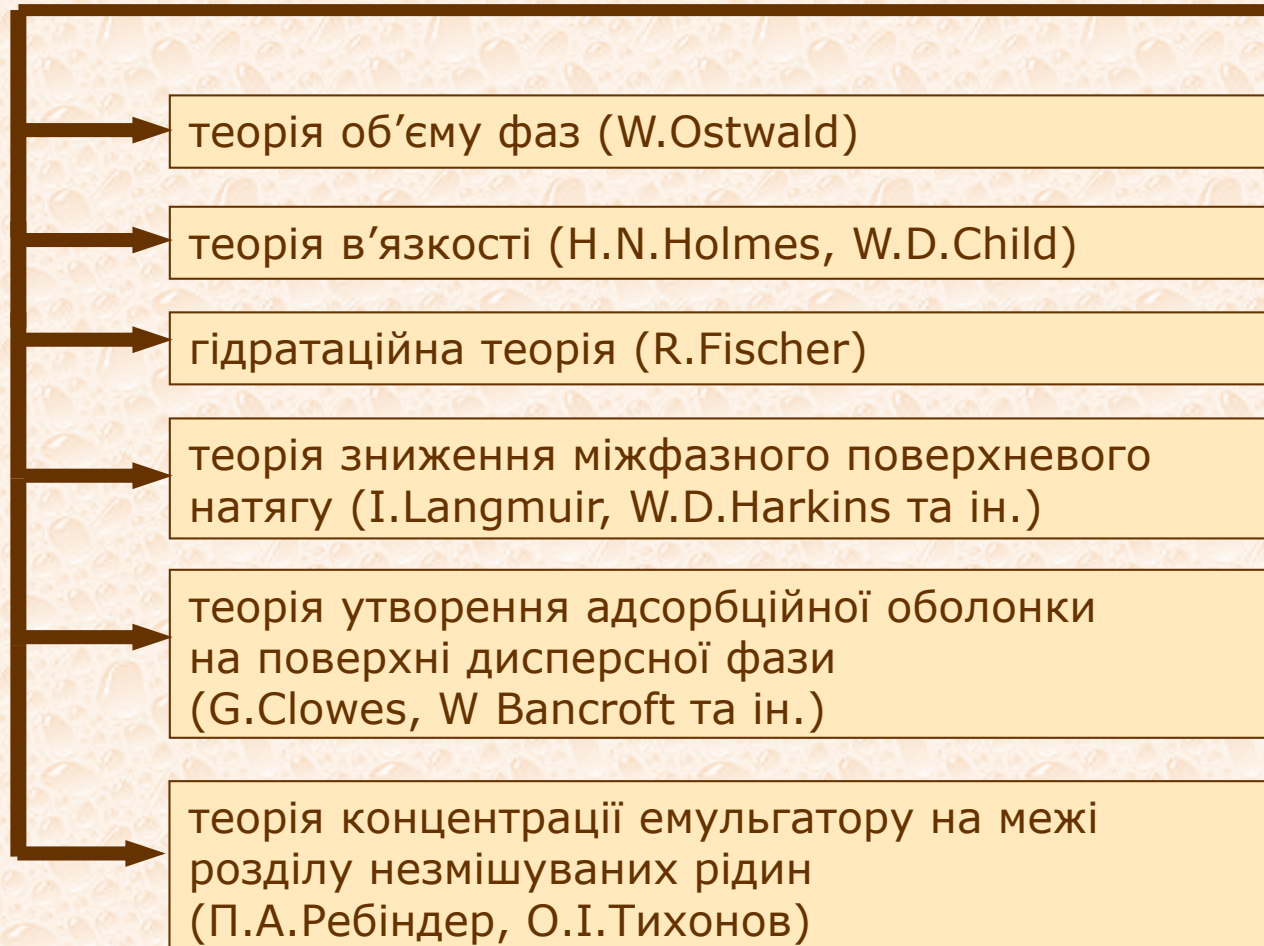
Типу В/О

<i>гідрофільні емульгатори (з ГЛБ 8-18)</i>	<i>Ліпофільні емульгатори (з ГЛБ 3-6)</i>
<ul style="list-style-type: none">➤ камеді,➤ білки,➤ лужні мила,➤ слизи,➤ пектини та ін.	<ul style="list-style-type: none">➤ ланолін,➤ похідні холестерину,➤ фітостерин,➤ пентол,➤ емульгатор Т-2 та ін.



4. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ УТВОРЕННЯ ЕМУЛЬСІЙ

Теорії утворення емульсій



4. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ УТВОРЕННЯ ЕМУЛЬСІЙ

Механізм стабілізаційної дії емульгаторів

Емульгатори, адсорбуючись на межі фаз, знижують поверхневий натяг та накопичуються на поверхні розділу, а головне, огортаючи крапельки диспергованої речовини, утворюють адсорбційну плівку – **основний фактор стабілізації емульсій.**

(За Ж. Клоусом та О.І. Тихоновим)

$$S_1 < S_2$$

$$S_1 > S_2$$



Є

Є

Захисні плівки можуть складатися з одного або декількох молекулярних шарів емульгатору (моно- або полімолекулярні плівки).



4. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ УТВОРЕННЯ ЕМУЛЬСІЙ

Про поверхнево-активні властивості емульгаторів можна судити за величиною *гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ)*.

ГЛБ – це співвідношення гідрофільних та гідрофобних груп у молекулі, значення якого виражається певним числом на шкалі.

(на практиці використовується шкала ГЛБ від 0 до 20,0)

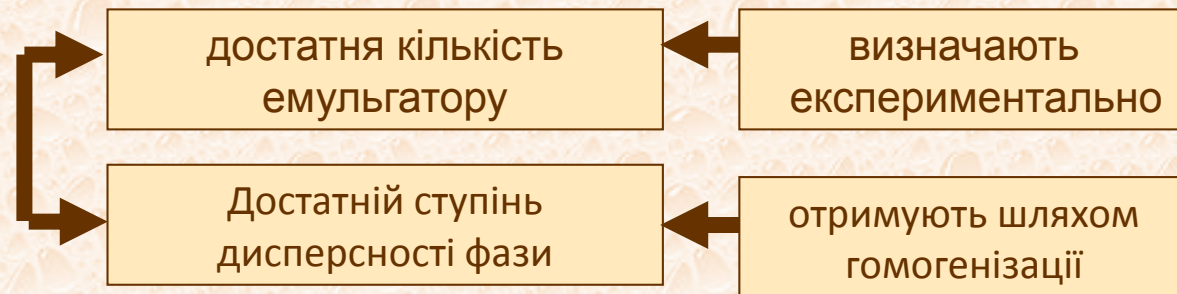
<i>Величина ГЛБ</i>	<i>Область застосування ПАР</i>	<i>Величина ГЛБ</i>	<i>Область застосування ПАР</i>
1,5-3,0	піногасники	8,0-18,0	емульгатори типу О/В
3,0-6,0	емульгатори типу В/О	13,0-15,0	піноутворювачі
7,0-9,0	змочувачі	15,0-18,0	солюбілізатори



5. ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ЕМУЛЬСІЙ

Емульсії повинні проявляти: фізичну, хімічну та мікробіологічну стабільність.

Для *фізичної стабільності* емульсії дуже важливі:



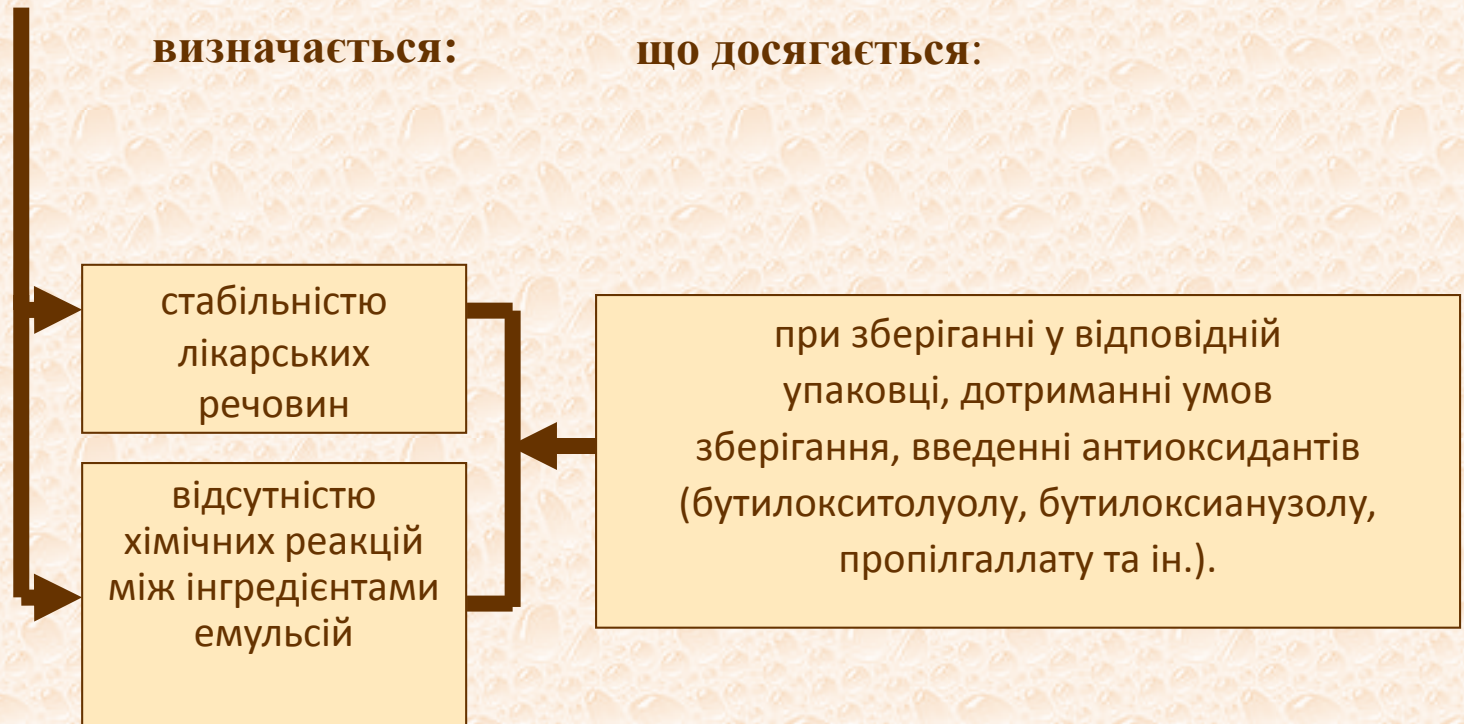
Мікробіологічна стабільність емульсій визначається:

забезпеченням мікробної чистоти лікарських, допоміжних речовин та матеріалів

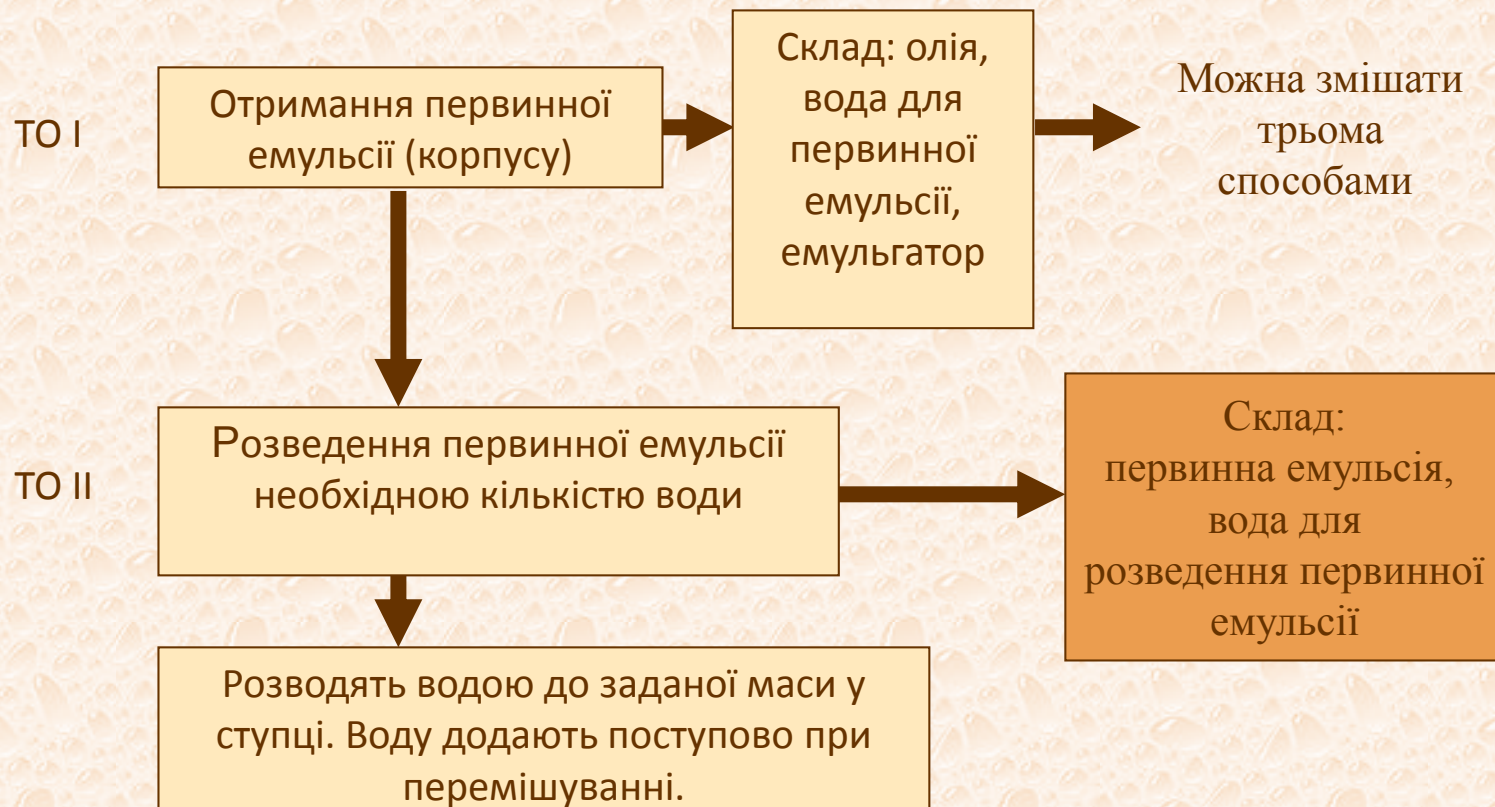


5. ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ЕМУЛЬСІЙ

Хімічна стабільність емульсій



6. ТЕХНОЛОГІЯ ЕМУЛЬСІЙ



6. ТЕХНОЛОГІЯ ЕМУЛЬСІЙ

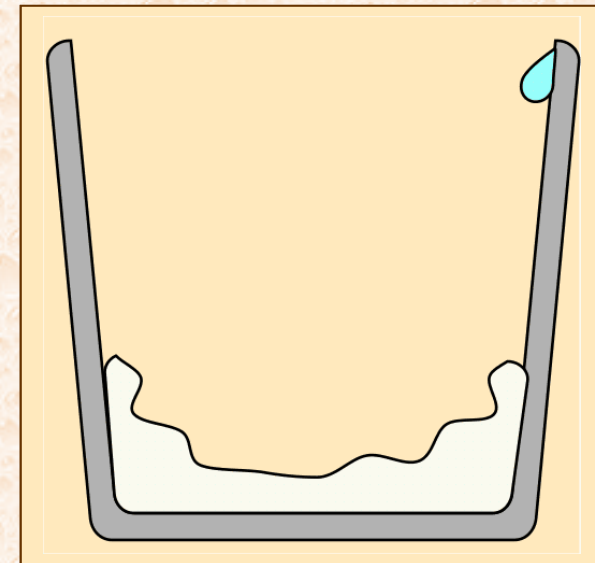
Способи приготування первинних олійних емульсій

Спосіб приготування	Порядок змішування речовин
<i>Континентальний (Бодримона)</i>	(емульгатор + олія) + вода
<i>Англійський</i>	(емульгатор + вода) + олія
<i>Російський</i>	емульгатор + (вода + олія)

Визначення готовності первинної емульсії

суміш має вигляд сметаноподібної маси; при нанесенні краплі води на стінку ступки вона залишає білий слід

за характерним потріскуванням



6. ТЕХНОЛОГІЯ ЕМУЛЬСІЙ

Розрахунок кількості компонентів первинної емульсії:

Кількість олії визначається прописом у рецепті.
Якщо немає вказівок – беруть:
10,0 г олії (оливкової, персикової або соняшnikової) на 100,0 г емульсії

кількість емульгатору – його емульгуючою здатністю

кількість води для утворення «первинної» емульсії – розчинністю емульгатора у воді



6. ТЕХНОЛОГІЯ ЕМУЛЬСІЙ

На 10,0 г олії додають:

Емульгатору	Води для приготування первинної емульсії
5,0 желатози	7,5 мл води
2,0 твіну-80	2-3 мл води
1,0 метилцелюлози	у вигляді 5 % розчину – 20,0
0,5 г натрій-карбоксиметилцелюлози	у вигляді 5 % розчину – 10,0
5,0 г крохмалю	у вигляді 10 % розчину – 50,0

Розрахунок води для розведення первинної емульсії

Від загальної маси емульсії (за рецептом) віднімають масу компонентів первинної емульсії (олія+вода+емульгатор)

6. ТЕХНОЛОГІЯ ЕМУЛЬСІЙ



6. ТЕХНОЛОГІЯ ЕМУЛЬСІЙ



6. ТЕХНОЛОГІЯ ЕМУЛЬСІЙ

*Rp.: Emulsi olei Persicorum 100,0
Coffeini-Natrii benzoatis 0,5
Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази на день.*

ЛІТК (Зворотній бік)

(як емульгатор використовують – 5% розчин МЦ)

Олії персикової 100,0 : 10 = 10,0

Розчину МЦ 5% = 20,0

(вода для приготування первинної емульсії не потрібна)

Води для розведення первинної емульсії:

$$100,0 - (10,0 + 20,0) = 70 \text{ мл}$$

Кофеїну-бензоат натрію 0,5

ЛІТК (Лицевий бік)

Dاتا № рецепту

Sol. Methylcellulosae 5% 20,0

Olei Persicorum 10,0

Aq. Purificatae 70 ml

Coffeini-natrii benzoatis 0,5

$$m_{\text{заг.}} = 100,5$$

Приготував: (підпис)

Перевірів: (підпис)

Оскільки в емульсію входить кофеїн-бензоат натрію, то для його розчинення залишають приблизно 20-25 мл води (або використовують 10% концентрований розчин – 5 мл), а рештою води розводять первинну емульсію. Після цього додають розчин кофеїн-бензоату натрію.



6. ТЕХНОЛОГІЯ ЕМУЛЬСІЙ

Rp.: Emulsi olei Ricini 200,0

Camphorae 1,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази на день.

ЛІТК (Зворотній бік)

(як емульгатор використовують – твін-80)

Олії рицинової

200,0 : 10 = 20,0

Камфори

1,0

Твіну-80

*(21,0 * 2) : 10 = 4,2*

Води для приготування первинної емульсії

5 мл

Води для розведення первинної емульсії:

201,0 – (21,0 + 4,2 + 5,0) = 170,8 мл

ЛІТК (Лицевий бік)

Dاتا

№ рецепту

Tweeni-80

4,2

Olei Ricini

20,0

Camphorae

1,0

Aquae purificatae

175,8 ml

m_{заг.} = 201,0

Приготував:

(підпис)

Перевірів:

(підпис)

Розчиняють у фарфоровій чашці, можливе нагрівання на водяній бані (до 40°C)



7. ОЦІНКА ЯКОСТІ ТА ЗБЕРІГАННЯ ЕМУЛЬСІЙ

Контроль якості емульсій здійснюється згідно:

- Монографії ДФУ 1.2 «5.N.1. ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ» (С. 206-211);
- Монографії ДФУ 1.2 «Рідкі лікарські засоби для орального застосування» (С. 331-334);
- Методичних рекомендацій, інструкцій та наказів МОЗ України.

Перевірка якості включає **усі види внутрішньоаптечного контролю:**

- письмовий;
- опитувальний;
- органолептичний (колір, смак, запах), а також однорідність та відсутність механічних домішок;
- фізичний (загальна маса, яка після приготування лікарського препарату не повинна перевищувати норм допустимих відхилень);
- хімічний контроль (вибірково);
- контроль при відпуску.

5.N.1. Екстемпоральні лікарські засоби

5.N.1. ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

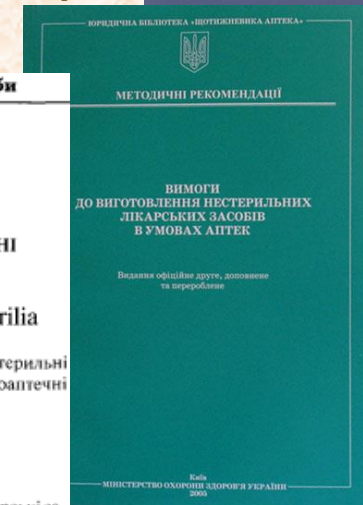
5.N.1.1. ЕКСТЕМПОРАЛЬНІ НЕСТЕРИЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Præparata extemporalia non sterilia

Положення даної статті поширюються на нестерильні екстемпоральні лікарські засоби та внутрішньоаптечні заготовки.

ВИЗНАЧЕННЯ

Екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) — лікарські засоби, виготовлені в аптечних умовах за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням (вимогою) лікувально-профілактичного закладу (ЛПЗ) та внутрішньоаптечні заготовки.



7. ОЦІНКА ЯКОСТІ ТА ЗБЕРІГАННЯ ЕМУЛЬСІЙ

Умови зберігання олійних емульсій залежать від фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, які входять до складу пропису. Якщо немає особливих вказівок, екстемпоральні емульсії зберігають у захищеному від світла місці до 3 діб. Емульсії заборонено заморожувати.

Всі емульсії відпускають у контейнерах (флаконах) зі світлого або рожевого скла з додатковими етикетками: «Перед вживанням збовтувати», «Берегти від дітей», «Зберігати у прохолодному та захищеному від світла місці».



8. ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ВДОСКОНАЛЕННЯ ЕМУЛЬСІЙ



8. ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ВДОСКОНАЛЕННЯ ЕМУЛЬСІЙ

3

впровадження засобів малої механізації (диспергатори, гомогенізатори та ін.)



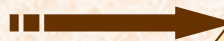
Подрібнювач
тканин РТ-2



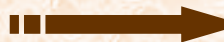
Мішалки



8. ОСНОВНІ НАПРЯМКИ ВДОСКОНАЛЕННЯ ЕМУЛЬСІЙ



4 розширення асортименту
стабілізаторів



5 впровадження
інструментальних
методів оцінки якості



ПИТАННЯ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Нормативна документація, що регламентує виготовлення рідких лікарських препаратів.
2. Характеристика емульсій, як лікарської форми.
3. Типи емульсій та способи їх визначення.
4. Характеристика і класифікація емульгаторів.
5. Теоретичні основи утворення емульсій.
6. Фактори, які впливають на стабільність емульсій.
7. Технологія емульсій. Способи приготування первинних олійних емульсій.
8. Розрахунок кількості компонентів первинної емульсії.
9. Розрахунок води очищеної для розведення первинної емульсії.
10. Додавання лікарських речовин до емульсій.
11. Технологія емульсій з гідрофільними речовинами.
12. Технологія емульсій з гідрофобними речовинами.
13. Засоби малої механізації, що застосовуються для виготовлення рідких лікарських форм.
14. Оцінка якості та зберігання емульсій у відповідності з вимогами нормативних документів.
15. Основні напрямки вдосконалення емульсій.



ВИСНОВКИ

1. Представлено визначення емульсій як лікарської форми, а також наведено позитивні та негативні їх сторони.
2. Наведено типи емульсій та способи їх визначення.
3. Представлено характеристику і класифікацію емульгаторів, вимоги, що висуваються до емульгаторів Державною фармакопеею України.
4. Висвітлено теоретичні основи щодо утворення емульсій, наведено характеристику гідрофільно-ліпофільного балансу.
5. Перераховано фактори, які впливають на стабільність емульсій.
6. Представлено загальну технологію виготовлення емульсій, наведено способи приготування первинних олійних емульсій, розрахунок кількості компонентів первинної емульсії та води очищеної для розведення первинної олійної емульсії.
7. Висвітлено питання щодо додавання лікарських речовин до складу емульсій.
8. Наведено технологію емульсій з гідрофільними та гідрофобними речовинами.
9. Представлено характеристику засобів малої механізації (подрібнювачі тканин, мішалки та ін.), що застосовуються для виготовлення рідких лікарських засобів, зокрема емульсій, надано оцінку якості та оформлення їх до відпуску.



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!

