**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**Учреждение образования**

**«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

КАФЕДРА ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С КУРСОМ ФПК И ПК

Кафедра Промышленной технологии лекарственных средств с курсом

ФПК и ПК

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ**

по дисциплине промышленная технология лекарственных средств

специальности фармация

**ТЕМА: Современный ассортимент эмульсий и суспензий промышленного производства.**

Витебск – 2020

**1. Содержание и цели выполнения работы.**

**Цель:** студент в ходе самостоятельной работы должен освоить теоретический материал по вопросам перспектив развития промышленного производства суспензий и эмульсий. Особое внимание уделить вопросам современного ассортимента суспензий и эмульсий и испытаниям к ним в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь.

**Основными задачами** в реализации самостоятельной работы студента является: систематизация и закрепление полученных теоретических знаний и практических умений студента; формирование умений использовать нормативные правовые акты, справочную документацию, а именно Государственную фармакопею Республики Беларусь для решения профессиональных задач.

**2. Исходная информация.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Лекция, практическое (лабораторное, клиническое) занятие** | **Тема, вопросы** | **К-во часов** | **Форма контроля** |
| лекция | Современный ассортимент эмульсий и суспензий промышленного производства. | 0,67 часа | Вопрос (ситуационная задача) на лабораторном занятии. |

В настоящее время фармацевтическим эмульсиям уделяется более пристальное внимание, поскольку они нашли широкое применение в медицинской практике. Кроме орального применения эмульсионные системы интенсивно применяются для местного действия в форме мазей, линиментов, кремов, пенообразующих аэрозолей, а также парентерального введения для полноценного питания пациентов. Это стало возможным в связи с качественно новым уровнем научных исследований и достижений в области создания эмульсионных систем, а также расширением ассортимента вспомогательных веществ и применением нового современного оборудования.

Значительное место в парентеральном питании на сегодняшний день занимают инфузионные препараты жиров, которые представляют собой мелкодисперсные устойчивые эмульсии «масло-вода» с размером частиц не более 3 мкм. Препараты эмульгированных жиров, по сравнению с белковыми и углеводными препаратами, отличаются высокой энергетической ценностью.

Значение жировых эмульсий в парентеральном питании не ограничено их энергетической ценностью. Входящие в состав этих препаратов растительные жиры и фосфолипиды содержат значительное количество незаменимых полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой, арахидоновой), которые выполняют исключительно важную роль в метаболических процессах, составляют постоянные структурные элементы клеточных мембран (мембранные липиды) и являются предшественниками тканевых гормонов – простагландинов. В состав растительных эмульгирующих жиров вводят жирорастворимые витамины А, D, Е, К.

Размер частиц диспергированного масла в эмульсиях во много раз меньше диаметра эритроцитов (7-8 мкм). Основная масса частиц в жировых эмульсиях имеет размер 0,5-1,0 мкм, т.е. соответствует размерам хиломикронов крови. Благодаря мелкодисперсности и изоосмолярности жировые эмульсии не раздражают стенку вены и даже уменьшают раздражающее действие других веществ.

В настоящее время жировые эмульсии подразделяют на несколько типов:

- стандартные – жировые эмульсии длинноцепочечных триглицеридов (интралипид, липовеноз);

- физические смеси эмульсий средне- и длинноцепочечных триглицеридов (липовеноз МСТ/ЛСТ, липофундин);

- жировые эмульсии на основе оливкового/соевого масел (СМОФ - липид, Омеговен) и структуированных липидов (Структолипид), СМОФ - липид является усовершенствованным вариантом жировых эмульсий, в котором оптимизирован и хорошо сбалансирован состав жирных кислот. Структуированные триглицериды содержат сбалансированное соотношение средне- и длинноцепочечных триглицеридов и меньшее количество октаеновой кислоты, поэтому более безопасны, чем физические смеси.

Для стабилизации жировых эмульсий в их составы вводят ПАВ, которые образуют вокруг жировых микрокапель молекулярные слои, ориентированные гидрофобными радикалами к жиру и гидрофильными к водной фазе. Так создаются структуры, известные под названием липосом. Такое раздвоение придает фосфолипидным молекулам свойство самопроизвольно образовывать в воде мембраны, представляющие собой двойной слой липидных молекул, обычно называемый липидным бислоем.

Для практического применения липосом исключительно важна их способность включать в себя и удерживать вещества различной природы – от неорганических ионов и низкомолекулярных органических соединений до крупных белков и нуклеиновых кислот. Вещество, находящееся в липосоме, защищено ее мембраной от действия неблагоприятных факторов, а с другой стороны та же мембрана не позволяет превысить допустимую концентрацию вещества в биожидкостях организма. Липосома в данном случае выполняет функцию хранилища (микрорезервуара), из которого препарат высвобождается постепенно, в нужных дозах и в течение требуемого промежутка времени. Поэтому эмульсии для парентерального применения можно отнести к лекарственным формам третьего поколения.

Липосомы получают из природных липидов, поэтому они нетоксичны, не вызывают нежелательных иммунных реакций и биодеградируют под действием обычных ферментов, присутствующих в организме.

**Антигемолитические эмульсии.** Исследования фосфатидилэтаноламина яичного желтка показали, что он способен задерживать гемолиз эритроцитов. Создание на его основе липидной эмульсии позволяет предотвратить специфический иммунный гемолиз эритроцитов. Однако созданные до настоящего времени препараты задерживают гемолиз лишь на 40-60%. Максимально высоким эффектом обладают препараты, содержащие не менее 60-65% фосфатидилэтаноламина. Жировые эмульсии, созданные на его основе, укрепляют мембрану эритроцитов, инактивируют комплемент сыворотки крови и задерживают гемолиз на 95-100%. Одним из препаратов этой группы жировых эмульсий является «Аминофосфатид», содержащий до 3% фосфолипидов, среди которых 60-65% фосфатидилэтаноламина, 20-30% фосфатидилхолина, 10-20% сфинтомиелина и цереброзид. Препарат апирогенен, безвреден и применяется внутривенно при лечении гемолитических явлений различной этиологии.

**Инфузионные эмульсии на основе перфторуглеродов.** Изучение полностью фторированных органических перфторуглеродов (ПФОС) началось в 70-х годах прошлого столетия. Эти соединения обладают рядом необычных свойств, среди которых наиболее привлекательны химическая инертность и способность растворять значительные количества газов при нормальном давлении – до 50об.% кислорода и до 190об.% углекислого газа. В связи с этим, ПФОС стали претендовать на роль уникальных переносчиков кислорода. На их основе оказалось возможным предложить отличные от традиционных методы искусственной оксигенизации клеток, изолированных органов, целого организма и разработать новые подходы к проблеме газообмена в живых системах.

Создание трансфузионных сред, способных осуществлять транспорт кислорода и углекислого газа в большей степени, чем традиционные кровезаменители, крайне важно для многих направлений клинической медицины. Применение таких препаратов актуально тогда, когда требуется большое количество донорской крови, и когда имеет место дефицит времени для оказания первой медицинской помощи пострадавшим. Они необходимы для длительной консервации органов, предназначенных для пересадки, при лечении анемии, гемофилии и даже СПИДа.

На сегодняшний день существует два основных направления создания искусственных газоносителей – кровезаменителей.

Первое направление – на основе использования кислородпереносящих белков (в основном модифицированного гемоглобина из эритроцитов крови) прошло длительный путь развития и только к настоящему времени достигло клинических испытаний. Такие препараты должны обеспечивать газотранспорт на уровне свежезаготовленной донорской крови в острый период после кровопотери на срок не менее 10-20 часов, не оказывать повреждающего действия на организм, обладать достаточно длительным сроком хранения (2-3 года).

К этим требованиям приближаются препараты модифицированного гемоглобина:

- Полигемоглабин, который разработан компанией «Нортфилд Лэборэториз (США), где уже приступили к созданию крупномасштабного производства;

- Модифицированный гемоглобин, разработанный «Бэкстэр» (США) и уже разрешенный FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов) для клинических испытаний;

- Модифицированный гемоглобин «Гемоксан», разработанный в НИИ переливания крови ГНЦ РАМН (Россия), прошедший фазу экспериментального изучения и биологических испытаний;

- Препарат «Геленпол», разработанный в ИВС РАН совместно с РосНИИГ и Т (Россия).

Второе направление, основой которого являются синтетические – перфторорганические соединения (ПФОС) – существенно отличается от первого. В данном направлении не требуется забора донорской крови для получения эритроцитов с последующим выделением гемоглобина. В «искусственной крови», полученной с помощью перфторорганических эмульсий, нет природных компонентов, а в качестве сырья применяются соединения, получаемые химическим путем.

Использование искусственных кровезаменителей на основе ПФОС имеет ряд преимуществ перед донорской кровью:

- отсутствие проблем, связанных с групповой, подгрупповой несовместимостью и другими фактами;

- отсутствие иммунологического конфликта;

- отсутствие проблемы передачи вирусного гепатита, возбудителей СПИДа и других инфекций;

- длительное время циркуляции в кровеносном русле пациента с сохранением газотранспортной функции;

- крайне высокие скорости растворения и выделения газов;

- при длительном хранении не ухудшается газотранспортная функция;

- возможность организации массового производства.

На сегодняшний день из таких препаратов разрешен к клиническому применению Перфторан. Он обладает газотранспортными, гемодинамическими, мембраностабилизирующими, реологическими, диуретическими, кардиопротекторными и сорбционными свойствами.

Перфторан представляет собой перфторуглеродную прозрачную эмульсию для инфузий с размером частиц в диапазоне 0,065-0,07 мкм и рН 7,2-7,8. Благодаря голубому оттенку, перфторан в СМИ встречается под названием «голубая кровь». Препарат хранят в замороженном состоянии от -40С до -180С, в размороженном виде хранят при температуре +40С не более двух недель. Применяется для капельного или струйного внутривенного введения.

Суспензии являются широко применяемыми лекарственными средствами, особенно в педиатрии. Широкое распространение суспензий объясняется рядом преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами:

- более выраженный фармакологический эффект по сравнению с порошками и таблетками;

- пролонгированное действие суспензий для парентерального введения по сравнению с растворами для инъекций;

- возможность маскировки неприятного вкуса действующих веществ, что удобно для применения в детской практике.

Суспензии имеют и ряд недостатков:

- неустойчивость суспензий при хранении и как следствие непродолжительный срок годности;

- высокая степень зависимости фармакологического эффекта от технологии получения.

Основной задачей в совершенствовании технологии суспензий на сегодняшний день является повышение уровня степени дисперсности суспензий, что приведет к повышению фармакологического действия и устойчивости получаемых суспензий.

Дисперсность и устойчивость суспензий существенно зависит от физико-химических свойств составляющих компонентов, от способов их смешивания, технологии получения и применяемого оборудования.

На сегодняшний день показана эффективность использования для этих целей роторно-пульсационных аппаратов (РПА).

Применение РПА позволило получить некоторые новые суспензионные лекарственные средства, в частности мазь с экстрактом прополиса и суспензии салазопиридазина, которые соответствуют предъявляемым к ним требованиям по степени однородности и дисперсности.

Перспективно также применение ультразвука для получения суспензий и эмульсий для парентерального применения. Воздействие ультразвуком дает возможность получить монодисперсные системы с очень малым размером частиц дисперсной фазы (0,1- 1,0 мкм). Кроме этого, ультразвук обладает бактерицидным действием, поэтому суспензии и эмульсии, полученные с помощью ультразвука, стерильны.

Перспективным в развитии лекарственной формы суспензии является получение «сухих суспензий», которые представляют собой сочетание лекарственных средств и вспомогательных веществ (стабилизаторы, консерванты), чаще в виде гранул. Сухие суспензии удобны в транспортировке и имеют продолжительный срок годности.

Одной из важных задач в технологии суспензий является поиск новых, эффективных стабилизаторов, а также разработка и применение комбинированных стабилизаторов с целью уменьшения количества применяемого стабилизатора при получении суспензий.

**3. Последовательность выполнения.**

Студент прорабатывает самостоятельно вопросы перспектив развития промышленного производства суспензий и эмульсий. Особое внимание уделить вопросам современного ассортимента суспензий и эмульсий и испытаниям к ним в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь.

Для контроля освоения материала студент отвечает на вопрос на лабораторном занятии (ситуационная задача). Контроль по теме проводится в соответствии с графиком кафедры.

**4. Критерии оценки выполненной работы.**

При ответе на тестовые вопросы студенту выставляется оценка в зависимости от процента правильных ответов.

Критерии оценки:

– 0 - 3 балла – неудовлетворительная оценка;

– 4 – 5 баллов – удовлетворительная оценка;

– 6 – 7 баллов – хорошо;

– 9 – 10 баллов - отлично.

**5. Литература для самоподготовки.**

**Основная**

1. Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств /В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. - 567с.
2. Хишова, О.М. Руководство для выполнения курсовых работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» /О.М. Хишова – Витебск: ВГМУ, 2016. – 128с.

**Дополнительная**

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т.1 Общие методы контроля лекарственных средств/М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: под общ. Ред. А.А. Шерякова. - Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ. РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С.И. Марченко. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. –1368с.

Разработано:

Зав. кафедрой промышленной

технологии лекарственных средств

с курсом ФПК и ПК, профессор О.М. Хишова