

# Лекарственные формы с жидкой дисперсионной средой

## Жидкие лекарственные формы (ЖЛФ) –

это свободные всесторонне дисперсные системы, в которых лекарственные вещества (твердые, жидкие или газообразные) распределены в жидкой дисперсионной среде.

### Гомогенные:

истинные растворы  
растворы ВМС

### Гетерогенные:

коллоидные растворы  
суспензии  
эмульсии

### **Смешанные системы:**

водные, водно-спиртовые  
извлечения из ЛРС

# Сравнительная характеристика ЖЛФ по типам дисперсных систем

Система	ДФ	Размер частиц ДФ	Свойства	ЛФ
Истинные растворы НМС	Ионы, молекулы	1 нм	Гомогенные системы, не фильтруются, диффундируют образуются самопроизвольно	Растворы глюкозы, NaCl, MgSO <sub>4</sub>
Истинные растворы ВМС	Дифильные макромолекулы	1-100 нм	Термодинамически устойчивы рассеивают свет, не диализируют, слабо диффундируют, Растворы обладают высоким осмотическим давлением	Растворы пепсина желатина
Коллоидные растворы	Мицеллы	1-100 нм	При высокой вязкости и способности к тиксотропии — структурированные Термодинамически не устойчивы Двухфазные системы, содержатся в ультрафильтрах, не диализируют, слабо диффундируют, прозрачны в проходящем свете, опалесцируют частицы видны в электронном	Растворы колларгола протаргола

Система	ДФ	Размер частиц ДФ	Свойства	ЛФ
Суспензии	Твердые частицы	0,1-50 мкм и более	Гетерогенные грубодисперсные системы, частицы ДФ видимы, фильтруются и седиментируют, не диализируют, не диффундируют	Суспензия серы, MgO
Эмульсии	Капли жидкости	1-150 мкм	Гетерогенные грубодисперсные системы, белого цвета склонны к коацервации, возможно расслаивание, не фильтруются, не диализируют, не диффундируют	Эмульсии масел касторового или персикового
Комбинированные системы	все	До 1000 мкм	Получаются в результате сочетания веществ, поразному распределяющихся в жидкой среде	Настои, отвары ЛРС

# ЖЛФ по применению (без учета типа дисперсной системы)

□ Для приема внутрь  
(per os)–

- Растворы (простые),
- Микстуры (многокомпонентные),
- слизи,
- суспензии,
- эмульсии,
- капли

□ Для наружного применения (ad usum externum) –

- растворы,
- суспензии («болтушки»),
- эмульсии («молочко»),
- полоскания,
- капли,
- клизмы,
- спринцевания,
- примочки,
- обтирания,
- растирания,
- ванны

## **Способ применения обуславливает:**

- условия изготовления
- степень микробиологической чистоты
- степень дисперсности ЛВ
- выбор ВВ

# Общие требования к жидким лекарственным формам:

- стабильность дисперсионной системы в течение определенного времени.
- максимальная степень дисперсности частиц дисперсной фазы;
- равномерное распределение частиц в дисперсионной среде;

## конденсационная

сохранение частицами ДФ своей индивидуальности в образовавшемся агрегате

## седиментационная

нахождение ДФ во взвешенном состоянии

(не оседать под действием силы тяжести)

## агрегативная

неизменность размеров частиц ДФ во времени, (противостояние слипанию)



# Дисперсионные среды ЖЛФ

- **Растворители** – индивидуальные химические соединения или их смеси, способные растворять различные вещества, т.е. образовывать с ними однородные системы – растворы, состоящие из одного или нескольких компонентов.
- **Экстрагенты** – растворители, используемые для растительного или другого биологического материала.

## Требования, предъявляемые к ДС:

1. Приемлемая растворяющая способность;
2. Химическая индифферентность,
3. биологическая безвредность,
4. отсутствие неприятных органолептических свойств;
5. Устойчивость к микробной контаминации
6. Экстрагенты должны обладать селективной растворяющей способностью и высокими диффузионными способностями (для легкого проникновения в поры биологического материала и десорбции из него)

**Если в рецепте не указан растворитель, то готовят водные растворы**

# Вода очищенная (aqua purificata)

## ФС 42-2619-97

«+»

1. Фармакологически индифферентна,
2. Доступна
3. Хорошо растворяет многие ЛВ,
4. Физиологична

«-»

1. Не устойчива к микробной контаминации
2. Водные растворы многих веществ не устойчивы

### Требования, предъявляемые к воде очищенной

- Бесцветна, прозрачна, без запаха и вкуса,
- pH 5,0-6,8,
- сухой остаток не более 0,001%,
- не должна содержать восстанавливающих веществ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^-$ , солей кальция, тяжелых металлов,  $\text{CO}_2$ ,
- $\text{NH}_3$  не более 0,00002%

**Получение воды очищенной - Пр.№309 Инструкция по санитарному режиму аптечных организаций П.7**  
**NB! (переписать в рабочую тетрадь)**

**Методы получения воды очищенной: дистилляция, ионный обмен, обратный осмос, комбинация этих методов или другой способ**

# Классификация ЛФ раствор

## □ По способу применения:

1. Для наружного:
  - примочки,
  - компрессы,
  - полоскания,
  - обтирания,
  - спринцевания,
  - клизмы,
  - смазывания,
  - промывания,
  - капли и т.д.
2. Для внутреннего – микстуры, капли
3. Для инъекционного введения – инъекции, инфузии

## □ По характеру ДФ:

- растворы НМС,
- растворы ВМС,
- растворы защищенных коллоидов

## □ По природе растворителя:

1. Водные
2. Неводные
  1. спиртовые, спирто-водные
  2. глицериновые
  3. масляные
  4. и др.

## По составу:

- простые, содержащие одно растворенное ЛВ
- сложные, включающие два и более растворенных ЛВ



# Растворы для внутреннего и наружного применения

**Раствор** – это жидкая ЛФ, получаемая путем растворения одного или более ЛВ, предназначенная для инъекционного, внутреннего или наружного применения

## «+» Достоинства ЛФ

- высокая БД, т.е. быстрее всасываются и скорее оказывают лечебное действие;
- наиболее физиологичны и эффективны с биофармацевтической точки зрения;
- исключается раздражающее действие на слизистые оболочки гипертонических растворов бромидов и иодидов калия, аммония и др. ЛВ, по сравнению с порошками;
- удобство приема;
- простая технология

## «-» Недостатки ЛФ

- Большой объем,
- нестабильность при хранении,
  - Химическая (гидролиз)
  - Физическая (высаливание)
  - микробиологическая
- специальная тара для отпуска,
- длительность изготовления,
- неточность дозирования при приеме,
- в форме раствора сильнее ощущается неприятный вкус некоторых ЛВ

# Биофармацевтические аспекты ЛФ раствор

## **ОСНОВНОЙ ЗАКОН РАСТВОРЕНИЯ: «ПОДОБНОЕ РАСТВОРЯЕТСЯ В ПОДОБНОМ»**

**ПОЛЯРНЫЕ** вещества и растворители  
диполи с ярко выраженными противоположными  
полюсами,  
с дипольным моментом, характеризующим  
полярность молекул (вода, электролиты:  
кислоты, щелочи, соли)  
Чем больше диэлектрическая проницаемость  
растворителя, тем лучше его растворяющая  
способность (самая высокая у воды )

**НЕПОЛЯРНЫЕ** вещества и  
растворители  
строго симметричная  
структура  
нет электрических  
полюсов (углеводы,  
камфора);  
Дисперсионные силы у них  
примерно равны

**БИПОЛЯРНЫЕ** вещества и р-ли  
сочетают свойства полярных и  
неполярных,  
неполярные УВ радикалы –R,  
полярные группы: –OH, –SO<sub>3</sub>H, –NH<sub>2</sub>,  
–NO<sub>2</sub>, –COOH, –COONa (этанол,  
глицерин, мыла).  
растворимость зависит от  
соотношения полярных и  
неполярных групп

Условные термины (ГФ.Х1.С, 176):  
очень легко растворим ОЛР;  
легко растворим ЛР,  
растворим Р;  
умеренно растворим УР;  
очень мало растворим ОМР;

# Факторы, влияющие на образование раствора

1. **Добавление ВВ для образования легко растворимых комплексных соединений**

1. **Перемешивание** - перенос молекул твердого вещества из близлежащих в более отдаленные слои до выравнивания концентрации раствора

Твердое вещество +  
+ жидкий растворитель

растворение  
← кристаллизация

Насыщенный  
раствор ± Q

3. **Нагревание** раствора (растворителя) усиливает: колебательные движения молекул вещества, уменьшает вязкость растворителя; растворимость и скорость растворения возрастают

Собственные колебательные движения молекул разрушают кристаллическую решетку (поглощение тепла  $-Q_1$ )

Притяжение к молекулам ЛВ растворителя за счет ван-дер-ваальсовых сил и водородных связей; (образование сольватов с выделением тепла  $+Q_2$ )

4. **Измельчение** твердого вещества увеличивает удельную поверхность контактирующую с растворителем, скорость растворения растет

# Условия изготовления ЖЛФ

1. В соответствии с действующей инструкцией по санитарному режиму аптек (пр.№309)
2. В асептических условиях изготавливают:
  - ✓ Растворы для инъекций и инфузий;
  - ✓ Ирригационные растворы для стерильных полостей;
  - ✓ ЖЛФ для новорожденных и детей до 1 года;
  - ✓ ЖЛФ с антибиотиками и другими антимикробными веществами;
  - ✓ ЖЛФ предназначенные для нанесения на раны и ожоговые поверхности;
  - ✓ Капли глазные, офтальмологические растворы и примочки;
  - ✓ Концентрированные растворы (в т.ч. Гомеопатические разведения)
  - ✓ ЖЛС в виде внутриаптечной заготовки

# Алгоритм изготовления ЛФ

1. Проверка совместимости ингредиентов (таблицы совместимости)
2. Проверка доз (ГФ Х) и норм единовременного отпуска (пр.№328)
3. Расчет количеств ингредиентов (по рецепту)
4. Обоснование оптимального варианта технологии с учетом физико-химических свойств ЛВ и ВВ, а также количества ЛП и показаний к применению (пр.№308)
  - Растворение
  - Фильтрация
  - Смешивание
5. Упаковка и укупорка (с учетом свойств входящих в состав ЛП ингредиентов в соответствии с выписанным количеством ЛП)
  - Флаконы стеклянные 25, 30, 50, 100, 150, 200 мл, прозрачные и светозащитные (оранжевого стекла) с навинчивающимися крышками и уплотнительными элементами из полиэтилена или картона ламинированного целофаном
  - Пробки корковые (бархатные или полубархатные) с бумажным уплотнением, резиновые, полиэтиленовые по размеру горлышка флакона
6. оформление паспорта письменного контроля(по памяти после изготовления) (пр.№214)
7. Оформление к отпуску (

# Проверка совместимости ингредиентов

Преодоление несовместимости:

- Выделение несовместимого компонента, если он не относится к спискам А или Б; отпустить его в виде отдельной ЛФ;
- Замена растворителя;
- Введение дополнительного ВВ

**Любые изменения прописи требуют согласования с врачом**

***Если несовместимость непреодолимая, то рецепт аннулируется штампом «Недействительно» и регистрируется в специальном журнале и довести до сведения руководителя ЛПУ откуда поступил рецепт***

# Несовместимости в растворах

## Физико-химические

- Несмешивающиеся жидкости (*вода и масла*);
- Вещества практически не растворимые или их количество больше предела растворимости (*0,3 фенобарбитала в 200 мл воды*);
- Коагуляция при добавлении электролитов и водоотнимающих веществ :  
В растворах коллоидов (*ихтиол и NaCl*),  
В растворах ВМС (*желатин и NaBr в воде*)  
В водных извлечениях (*Cf, Br и водоотнимающие этанол, глицерин, сиропы*)
- Ухудшение условий растворения (*спиртовой раствор кислоты салициловой и вода*)
- Легко растворимые компоненты снижают растворимость других трудно растворимых (*CaCl<sub>2</sub> и папаверина г/х в воде*)

## Химические

- **Red-Ox** - *AgNO<sub>3</sub> и органические ЛВ в воде*;
- **Нейтрализация** - *NaHCO<sub>3</sub> и кислота аскорбиновая в воде*;
- **Обмен** - *CaCl<sub>2</sub> и MgSO<sub>4</sub> в воде, соли алкалоидов, дубильные вещества с солями тяжелых металлов*;
- **Гидролиз** - *щелочные и кислые компоненты инактивируют гликозид кодеин в настое травы горюцвета весеннего*;
- **Замещение** - *HCl и натрия бензоат в воде, барбитал натрия и органические кислоты водных извлечений*

# Проверка доз и НЕО

- Вычисления:
  - общий объем микстуры = сумма объемов жидких компонентов по рецепту
  - общее число приемов = объем микстуры / объем разовой дозы
    - Чайная ложка 5 мл
    - Dessертная ложка 10 мл
    - Столовая ложка 15 мл
  - разовая доза = количество вещества по рецепту / общее число приемов
  - суточная доза = р.д. x число приемов в сутки
- Сравнение рассчитанных РД и СД вещества с ВРД и ВСД

## Готовить можно если:

- РД и СД веществ списка А и Б не превышают ВРД и ВСД;
- Доза завышена, но имеются специальные пометки врача (доза прописью и «!»);
- Доза завышена и нет специальных пометок, то готовят из расчета  $\frac{1}{2}$  ВРД на 1 прием

## Количество наркотических и приравненных к ним веществ:

- не должно превышать установленную норму
- может превышать установленную норму не более чем в 2 раза для онкологических больных, прикрепленных к данной аптеке
- При завышении нормы отпуска, рассчитывают одну норму отпуска на рецепт

- НЕО: Этилморфина г/х – 0,2 г  
Кодеин – 0,2 г, барбитураты – 1,0-1,2  
Морфина г/х – 0,1 г, Промедол 0,25 г

## нормы отпуска спирта этилового

- В чистом виде 50 мл
- 100 мл с пометкой «по специальному назначению»
- В смеси с другими веществами -  
150 мл



# Основные технологические стадии

**Растворение** - основная стадия (дополнительные операции – измельчение, нагревание, перемешивание)

Растворимость – способность ЛВ растворяться в различных растворителях, принятых ГФ Х1, выражается в условных терминах;

знание свойств ЛВ позволяет провести растворение с наименьшими затратами времени;

Вата длинноволокнистая

Марля х/б

Бумага фильтровальная

Фильтры стеклянные

Фильтры мембранные

**Фильтрование** – процесс освобождения раствора от взвешенных частиц

При нормальном давлении – любые растворы

При пониженном давлении – инъекционные и офтальмологические растворы

Требования, предъявляемые к фильтровальным материалам:

- ✓ Достаточная прочность,
- ✓ Наличие структуры задерживающей частицы при высокой проницаемости,
- ✓ Не должны выделять в раствор волокна или частицы
- ✓ Не должны взаимодействовать с ЛВ, Биологическая индифферентность

«-» набухаемость, диссоциация в воде с приобретением «-» заряда (сорбция молекул и ионов ЛВ) недостаточная прочность,

# Частные случаи изготовления растворов

- Растворы легко- и быстрорастворимых веществ – по общим правилам в максимально простой последовательности;
  - Растворы медленно растворимых веществ –  $\text{HBO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ , квасцы алюмокалиевые, амидопирин, кальция глюконат – растворяют в кипящей воде или при подогревании;
  - Растворы крупнокристаллических веществ –  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{PbCH}_3\text{COOH}$ , квасцы алюмокалиевые – предварительно измельчают в ступке без растворителя или с добавлением части выписанного растворителя;
  - Растворы окислителей –  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{KMnO}_4$  – растворяют в свежеприготовленной и предварительно профильтрованной воде очищенной не фильтруя, а в случае необходимости фильтруют через стеклянный фильтр №1 или 2 или через ватный тампон промытый горячей водой очищенной
- Раствор  $\text{KMnO}_4$  отпускают во флаконе темного стекла, а вещество растворяют в горячей воде (растворимость в горячей 1:3,5, в холодной 1:18)
- Растворы труднорастворимых веществ – растворение  $\text{I}_2$  в присутствии  $\text{KI}$ ,  $\text{HgCl}_2$  (сулема) и фурацилин в присутствии  $\text{NaCl}$ , осарсол в присутствии  $\text{NaHCO}_3$ ;

## Стандартные растворы и их разбавление

- Стандартные фармакопейные растворы (жидкости) – это водные растворы некоторых ЛВ (кислот, щелочей, солей, формальдегида и др.) в строго определенной концентрации указанной в соответствующих статьях ГФ
- Приказ №308

# Неводные растворы

- В основном для наружного применения – смазывания для слизистых, обтирания для кожи, примочки, ингаляции, полоскания, промывания, капли для носа и уха.
- Требования – те же, что и для водных.
- ЛВ – антисептики, местные анестетики, противогрибковые, противомикробные, противовоспалительные, болеутоляющие.

## растворители

## Технология неводных растворов,

### Летучие:

Этанол,  
эфир,  
хлороформ

### Нелетучие:

Глицерин, масла  
жирные, масло  
вазелиновое,  
димексид, ПЭО,  
силиконы

Комбинированные смеси

- по массе, в сухом отпускном флаконе
- избегают – нагревания и фильтрования
- Тарируют отпускной флакон, отвешивают в него ЛВ, затем растворитель
- Нагревают (в случае необходимости) в закупоренной таре, на водяной бане (40-50<sup>0</sup>С)
- Флуоресцентной маркой
- Флуоресцентной маркой, хлороформ, эфир, бензин – огнеопасны
- Глицериновые растворы ихтиола и растительных экстрактов готовят в выпарительной чашке
- Фенол кристаллический - вызывает ожоги, берут только пинцетом
- Фенол разжиженный – содержит 9% воды не растворим в жирах, только для спиртовых и водных растворов

Расчеты спирта по приказу №308

# НЕВОДНЫЕ РАСТВОРИТЕЛИ

- Этанол (Spiritus aethylicus, Spiritus vini) спирт этиловый  $C_2H_5OH$  (неводный условно, т.к. в ФТ используются водно-спиртовые растворы различной крепости).

Концентрацию водно-спиртового раствора выражают в объемных процентах, которые показывают количество миллилитров абсолютного этанола в данном растворе при температуре 20 °С. В ГФ включены статьи на этанол: «Spiritus aethylicus 95 %» и «Spiritus aethylicus 90 %, 70 %, 40 %».

- Прозрачная, б/ц, подвижная, летучая жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом,  $t_{\text{кип.}}$  78 °С, легко смешивается с водой, глицерином, эфиром, хлороформом, ацетоном;
- легко растворяет неполярные вещества: органические кислоты, масла эфирные и жирные, камфора, ментол, йод, танин, левомецетин и др. Растворяющая способность зависит от концентрации.
- обладает бактериостатическим и бактерицидными свойствами в зависимости от концентрации раствора, фармакологически неиндифферентен (обладает наркотическим действием), обладает дегидратирующими свойствами, легко окисляется,.
- Хранение: в хорошо закупоренных емкостях, в прохладном месте, вдали от огня, список Б.

- **Хлороформ (Chloroformium)** — трихлорметан  $\text{CHCl}_3$  — б/ц, прозрачная, подвижная, летучая жидкость с характерным запахом и сладким жгучим вкусом. ХР в этаноле, эфире, жирных маслах, МР в воде и не смешивается с глицерином.
  - Хорошо растворяет кислоту бензойную, бутадион, камфору, левомицетин, хлорбутанолгидрат, ментол и др.
  - Обладает наркотическим и дезинфицирующим действием. В неводных растворах прописывают в комбинации с основным растворителем: этанолом, маслами жирными и др. Широко используется в технологии линиментов. Дозируют по массе.
  - Хранение: в хорошо закупоренных емкостях, в прохладном, защищенном от света месте. (список Б).
  
- **Эфир медицинский (Aether medicinalis)** — эфир диэтиловый  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$  — б/ц, прозрачная, легко воспламеняющаяся летучая жидкость, со своеобразным запахом и жгучим вкусом.
  - Хорошо смешивается с этанолом, маслами жирными, эфирными; растворим в 12 частях воды.
  - По растворяющей способности сопоставим с хлороформом.
  - Оказывает наркотическое действие, в неводных растворах используется в комбинации с другими растворителями, дозируют по массе.
  - Хранение: в хорошо закупоренных емкостях, в прохладном, защищенном от света месте. (список Б).

- **Глицерин** (Glycerinum)  $C_3H_5(OH)_3$  86-90% водный раствор плотностью 1,224-1,235. — б/ц, сиропообразная жидкость, сладкого вкуса, б/з, высоко гигроскопичен, во всех соотношениях смешивается с водой, не растворяется в эфире и жирных маслах.
  - легко растворяет:  $HNO_3$ ,  $Na_2B_4O_7$ , хлоралгидрат,  $NaHCO_3$  и др.
  - Обладает водоотнимающим действием, в концентрации более 25 % не подвергается микробной контаминации, менее 25% - хорошая питательная среда для микроорганизмов.
  - Хранение: в хорошо укупороженных емкостях.
  
- **Масла жирные** (Olea pinguis) — смесь глицеридов высших жирных кислот — прозрачные, более или менее окрашенные маслянистые жидкости б/з или со слабым характерным запахом. Получают прессованием из семян и плодов. миндальное (Oleum Amygdalarum), персиковое (Oleum Persicorum), абрикосовое (Oleum Armeniacae), оливковое (Oleum Olivarum), подсолнечное (Oleum Helianthi).

**NB!** Повторить показатели качества ЖМ и факторы их определяющие

- не смешиваются с водой, МР в этаноле, ЛР в эфире и ХЛФ.
- Растворяют: камфору, ментол, кислоту бензойную, фенол, тимол, некоторые витамины.
- Биологически безвредны, фармакологически индифферентны ?, химически нестабильны – окисляются с образованием пероксидов и альдегидов – масла прогоркают, приобретают неприятные вкус и запах. Свет, кислород воздуха, влага и различные микроорганизмы усиливают эти процессы.
- Хранение: в хорошо закрытых, наполненных доверху емкостях, в прохладном, защищенном от света месте.

- **Масло вазелиновое** - парафин жидкий (Oleum Vaselini, Paraffinum liquidum) - продукт переработки нефти, смесь предельных углеводородов от  $C_{10}H_{22}$  до  $C_{15}H_{32}$ . Б/ц, прозрачная, маслянистая жидкость, б/вк, б/з.
  - химически инертно, НР в воде и этаноле, смешивается во всех соотношениях с эфиром, хлороформом, маслами растительными, кроме касторового. По растворяющей способности сопоставимо с маслами растительными.
  - Не всасывается через кожу и слизистые оболочки и замедляет резорбцию ЛВ. Препятствует газо- и теплообмену кожи.
  - Хранение: в закрытых емкостях, в защищенном от света месте.
  
- **Димексид** (Dimexidum) - диметилсульфоксид -  $SO(CH_3)_2$  - сероорганическое соединение. Б/ц прозрачная жидкость или б/ц кристаллы со специфическим запахом, очень гигроскопичен.
  - Хорошо смешивается с этанолом, ацетоном, глицерином, хлороформом, эфиром, маслом касторовым. С водой смешивается во всех пропорциях, в соотношении 2:1 образует гидрат, что сопровождается значительным выделением тепла.
  - Обладает высокой растворяющей способностью, способен быстро проникать через здоровые и поврежденные ткани, проводя с собой лекарственные вещества. Оказывает обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, обладает антимикробной активностью
  - Хранение: в плотно закрытых емкостях, в защищенном от света месте.

- **Полиэтиленоксид-400** (Polyaethylenoxydum-400) ПЭО-400, полиэтиленгликоль-400 – продукт полимеризации этиленоксида в присутствии воды. Бесцветная, прозрачная, вязкая, гигроскопичная жидкость со слабым характерным запахом и сладковатым вкусом.
  - Биологически безвреден, устойчив к микробной контаминации, хорошо растворяется в воде, этаноле и хлороформе, практически не растворим в эфире. Хорошо растворяет ЛВ мало и трудно растворимые в воде: кислоты бензойную и салициловую, анестезин, камфору и др.
  - Обладает высокой осмотической активностью, применяют в технологии растворов для обработки гнойных раневых поверхностей.
  - Несовместим с фенолами, амидопирином, резорцином, танином, тимолом и др., всегда проверяют совместимость с ЛВ.
  
- **Эсилон-4 и эсилон-5** (Aesilonum) силиконовый полимер, полиэтиленсилоксановые жидкости, состоят из смеси полимеров линейной структуры.
  - Смешиваются во всех отношениях с эфиром, хлороформом, маслом вазелиновым, маслами растительными. Не смешиваются с водой, этанолом, глицерином.
  - Растворимость неполярных ЛВ зависит от вязкости полимера. Применяются в составе защитных средств для кожи, в форме примочек, лосьонов, кремов.



**Капли** - жидкая ЛФ объемом не более 50 мл предназначенная для внутреннего или наружного применения, назначенная к приему отсчетом определенного количества капель.

(Mixture contractae – 1900 В.А. Тихомиров)

Требования:

1. Соответствие анатомо-физиологическим особенностям пути введения (нос, ухо, глаз, зуб, внутрь)
2. Соответствие физико-химическим свойствам ЛВ (растворимость);
3. Безопасный уровень микробной контаминации
4. Совместимость ЛВ и ВВ;
5. Точность концентрации ЛВ и объема ЛФ;
6. Химическая и физическая стабильность;
7. Отсутствие механических включений.

Классификационные принципы:

См. растворы

«+» все свойства микстур, компактность, удобство применения  
«-» чаще встречаются химические несовместимости

Капли ушные

Водные

Неводные (масла)

Комбинированные растворы:

димексид до 20%,

глицерин до 50%,

этанол до 70%

между собой и/или с водой

Капли для носа (Сохранить транспортную функцию реснитчатого эпителия (масляные растворы ухудшают)

Не физиологичны растворы:  $\text{AgNO}_3$ , кокаина г/х,  $\text{HNO}_3$  выше 1%,  $\text{NaHCO}_3$ , - выше 3%, эфедрин г/х - выше 1-2%;

Физиологичны: водные изотонические растворы, рН 6,4-9,0 (с осмотическим давлением соответствующим растворам  $\text{NaCl}$  0,3-4,0%)

Дозы не проверяют, (но ЛВ всасываются и могут оказывать системное и токсическое действие)

Возможно пролонгирование ЛП

По применению ВМС в ФТ соединения с молекулярной массой от нескольких тысяч до миллиона и более :

- ЛВ – белки (пепсин, трипсин, желатин и т.п.), углеводы (крахмал);
- ВВ - основы или компоненты основ для мазей и суппозиторий, эмульгаторы, стабилизаторы, пролонгаторы, покрытия дозированных форм (крахмал, МЦ и ее производные, РАП, желатин, крахмал и др.);
- Материалы тары и упаковки

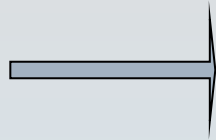
Свойства ВМС определяемые большой молекулярной массой :

1. не летучи,
2. не перегоняются с водяным паром,
3. не имеют определенной температуры плавления,
4. чувствительны к факторам внешней среды.

Свойства ВМС определяемые химическим строением:

1. молекулы дифильны, т. е. содержат:
  - полярные группы  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$  и т. д. - хорошо взаимодействуют с водой, гидратируются, они гидрофильны.
  - неполярные (гидрофобные) группы :  $-\text{CH}_3$ , и т. п. - сольватируются неполярными жидкостями (бензол, петролейный эфир и т. д.) и могут гидратироваться.
1. попадая в воду молекулы ВМС ведут себя как высокогидрофильные вещества, вследствие преобладания полярных групп

**сферическая** (белки)

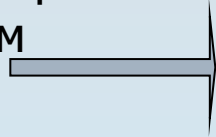


## **неограниченно набухающие:**

молекулы ВМС легко гидратируются поглощают растворитель набухают, и при той же температуре переходят в раствор

По форме молекул:

**линейная** (МЦ, крахмал и др.) 400-500 нм



## **ограниченно набухающие**

две стадии: набухание и растворение.

Набухая ВМС увеличиваются в объеме в 10-15 раз.

ВМС поглощает растворитель, а само в нем не растворяется (образуется студень) так как сохраняются прочные мостики, которые растворитель не в состоянии разорвать. Для образования раствора необходима энергия, обычно тепловая.

- При ограниченном набухании ВМС поглощает растворитель, но не растворяется, несмотря на продолжительность контакта.
- В результате ограниченного набухания ВМС всегда образуется гель.
- Набухание ВМС происходит в жидкостях, близких по химическому строению.
- Растворимость ВМС понижается при добавлении этанола, глицерина, электролитов. При добавлении солей электролитов возможны явления высаливания и несовместимости.

## строение молекул ВМС и их свойства – индивидуальная технология

**Пепсин** - протеолитический фермент, кислая протеиназа, белок хорошо растворим в воде, оптимум pH 1,8-2,0. Технология: отмеривают воду, смешивают с раствором HCl разведенной 1:10, а затем растворяют пепсин, процеживают в случае необходимости через рыхлый тампон ваты.

□ **Желатин** - белок, содержит соли кальция, повышает свертываемость крови (кровоостанавливающее средство внутрь, парентерально и наружно в составе суппозиторий и мазей). Благодаря наличию химических связей, макромолекулы желатина "сшиваются" между собой и трудно переходят в раствор. При набухании образуется упругий студень, который при нагревании плавится и неограниченно смешивается с растворителем. Технология: желатин измельчают (нарезают мелкие кусочки), заливают 4-10-кратным количеством воды и оставляют набухать на 30-40 мин, добавляют остальную воду и нагревают на водяной бане (60-70°C) до полного растворения, теплым процеживают через двойной слой марли.

□ **метилцеллюлоза** (м.м. 150000-300000) 0,5-1% раствор и **натрия карбоксиметилцеллюлоза** (м.м. 75000-85000) 0,5-1-2% раствор - растворимы в холодной и горячей воде, используются как пролонгаторы глазных капель, эмульгаторы и стабилизаторы суспензий и эмульсий

- **Поливинол** 1,4-2,5% раствор (растворимого в воде при нагревании), применяется как эмульгатор, загуститель и стабилизатор суспензий;
- **Крахмал** - полисахарид (97,3-98,9%), амилоза (10-20%) - растворима в теплой воде и амилопектин (80-90%) - нерастворим, но набухает в теплой воде, белки (0,28-1,5%), клетчатка (0,2-0,69%) и минеральные вещества (0,3-0,62%).  
Технология: готовят тонкую взвесь крахмала в холодной воде, которую добавляют при тщательном перемешивании к кипящей воде, массу раствора доводят до необходимой

В холодной воде крахмал нерастворим, а в горячей воде крахмальные зерна набухают, разрываются и образуют вязкий гидрозоль (крахмальный клейстер).

Для внутреннего употребления и для клизм используют 2% раствор по массе, по ГФ VIII: 2 части крахмала, 8 частей дистиллированной воды холодной и 90 частей дистиллированной воды горячей.

- **полиакриламид** (растворимого в воде и глицерине), - 1% раствор пролонгатор глазных капель (совместим со многими элетролитами, консервантами и ПАВ);
- **поливинил-пирролидон** (м.м. 12600-35000) - растворим в воде, спирте, глицерине, легко образует комплексы с ЛВ (витамины, антибиотики), используется как стабилизатор эмульсий и суспензий, пролонгатор. ПВП в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (1%), в растворителе физиологический раствор (гемодез), может использоваться для лечения травматического увеита.

## ЗАЩИЩЕННЫЕ КОЛЛОИДЫ

Комбинированные вещества =  
высокодисперсный компонент + г/фильн.  
ВМС

*Коллоидная защита* – формирование  
адсорбционного слоя ВМС на частицах  
г/фобного вещества, придающая системе  
г/фильные свойства и способность легко  
растворяться в воде.

Благодаря защите коллоидов  
макромолекулами ВМС они приобретают

### Протаргол –

7-8% Ag, 92-93% - продукты гидролиза белка

### Технология:

хорошо набухает - тонким слоем насыпают на  
поверхность воды, не взбалтывая, т.к.

образующаяся пена обволакивает

### Колларгол

70% Ag, 30% - натриевые соли

лизальбиновой и протальбиновой  
кислот, полученные при щел.  
гидролизе яичного белка

### Технология:

медленно набухает - растирают с

## Коллоидные электролиты (полуколлоиды)

Комплексы ассоциированных молекул с  
1-2 ионогенными группами.

Полуколлоидные растворы — системы, в  
которых вещество находится  
одновременно в истинно растворенном и  
в коллоидном состоянии, т. е. состоит из  
молекул, ионов, мицелл различной  
дисперсности.

Мицеллы образуются в результате  
ассоциации молекул растворенного  
вещества.

Большинство полуколлоидов —  
электролиты. Благодаря резко  
выраженной поверхностной активности  
полуколлоиды легко адсорбируются на  
многих неполярных поверхностях и

### Ихтиол –

Смесь сульфидов, сульфатов, сульфонов  
получаемых из продуктов сухой  
перегонки битумных сланцев,  
сиропообразная жидкость

### Технология:

растирают с небольшим количеством воды и