

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 ₄
Истинные растворы ВМС	Дифильные макромолекулы	1-100 нм	Термодинамически устойчивы рассеивают свет, не диализируют, слабо диффундируют, Растворы обладают высоким осмотическим давлением При высокой вязкости и способности к тиксотропии – структурированные системы	Растворы пепсина желатина

Система	ДФ	Размер частиц ДФ	Свойства	ЛФ
Коллоидные растворы	Мицеллы	1-100 нм	Двухфазные системы, Термодинамически не устойчивы задерживаются в ультрафильтрах, не диализируют, слабо диффундируют, прозрачны в проходящем свете, опалесцируют частицы видны в электронном микроскопе	Растворы колларгола протаргола
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

Система	ДФ	Размер частиц ДФ	Свойства	ЛФ
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, NO_3^- , NO_2^- , Cl^- , SO_4^- , солей кальция, тяжелых металлов, CO_2 ,
- 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

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

Классификация ЛФ растворов

□ 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

Биофармацевтические аспекты ЛФ растворов

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 растворители
сочетают свойства полярных и неполярных, содержат:
неполярные углеводородные радикалы –R,
полярные группы: –OH, –SO₃H, –NH₂, –NO₂, –COOH,
–COONa (этанол, глицерин, мыла).
растворимость зависит от соотношения полярных и
неполярных групп

Факторы, влияющие на образование раствора

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

Твердое вещество +
+ жидкий растворитель

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

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)
 1. Растворение
 2. Фильтрация
 3. Смешивание
5. Упаковка и укупорка (с учетом свойств входящих в состав ЛП ингредиентов в соответствии с выписанным количеством ЛП)
6. оформление паспорта письменного контроля(по памяти после изготовления) (пр.№214)
7. Оформление к отпуску (
8. Контроль качества (пр.№214)

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 (*Cl, Br и водоотнимающие этанол, глицерин, сиропы*)
- Ухудшение условий растворения (*спиртовой раствор кислоты салициловой и вода*)
- Легко растворимые компоненты снижают растворимость других трудно растворимых (*CaCl₂ и папаверина г/х в воде*)

Химические

- **Red-Ox** - *AgNO₃ и органические ЛВ в воде*;
- **Нейтрализация** - *NaHCO₃ и кислота аскорбиновая в воде*;
- **Обмен** - *CaCl₂ и MgSO₄ 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

- Вычисления:
 - общий объем микстуры = сумма объемов жидких компонентов по рецепту
 - общее число приемов = объем микстуры / объем разовой дозы
 - Чайная ложка 5 мл
 - Dessertная 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

Нормы отпуска наркотических и приравненных к ним веществ

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

□ Нормы отпуска наркотических веществ часто выписываемых в рецептах

Этилморфина г/х – 0,2 г

Кодеин – 0,2 г

Морфина г/х – 0,1 г

Промедол 0,25 г

□ нормы отпуска спирта этилового

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

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;

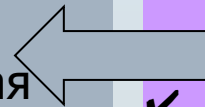
Вата длинноволокнистая

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,

Упаковка и укупорка растворов

- 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 целлофаном
- Пробки корковые (бархатные или полубархатные) с бумажным уплотнением, резиновые, полиэтиленовые по размеру горлышка флакона

Частные случаи изготовления растворов

- Растворы легко- и быстрорастворимых веществ – по общим правилам в максимально простой последовательности;
- Растворы медленно растворимых веществ – 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 – Na_2SO_4 , MgSO_4 , CuSO_4 , PbCH_3COOH , квасцы алюмокалиевые – предварительно измельчают в ступке без растворителя или с добавлением части выписанного растворителя;
- Растворы окислителей – AgNO_3 , 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 KMnO_4 отпускают во флаконе темного стекла, а вещество растворяют в горячей воде (растворимость в горячей 1:3,5, в холодной 1:18)

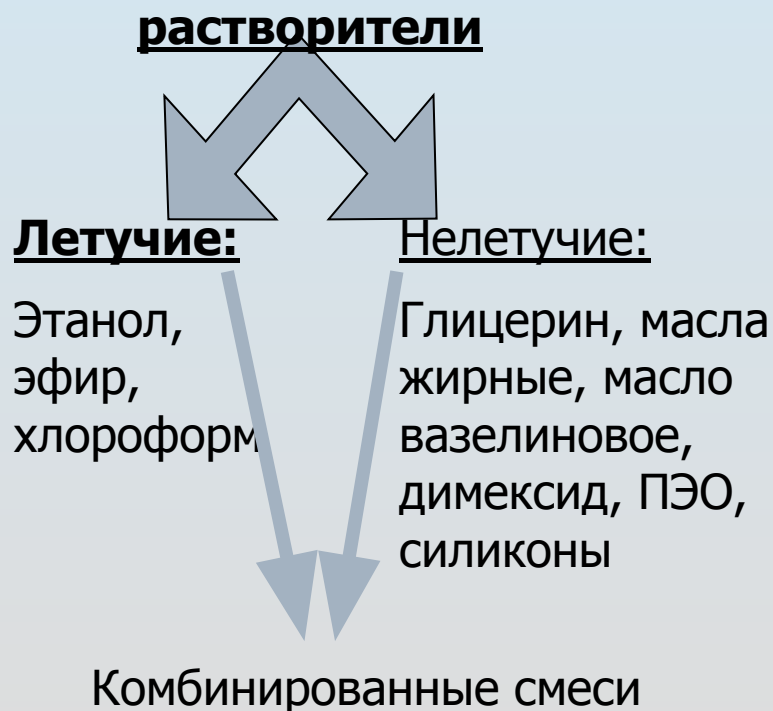
- Растворы труднорастворимых веществ – растворение I_2 в присутствии KI , HgCl_2 (сулема) и фурацилин в присутствии NaCl , осарсол в присутствии NaHCO_3 ;

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.



Технология неводных растворов,
Расчеты спирта по приказу №308

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

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, левомицетин 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 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, легковоспламеняющаяся 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 закупоренных 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 Armeniacaе), 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.

Не спиртовые растворы

Готовят

- 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 (40-50⁰С)
- Фильтруют через марлю
- Летучие - крепкий спирт, 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

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: AgNO_3 , кокаина г/х, HNO_3 выше 1%, NaHCO_3 , - выше 3%, эфедрин г/х - выше 1-2%;

Физиологичны: водные изотонические растворы, рН 6,4-9,0 (с осмотическим давлением соответствующим растворам 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 суппозиториев, 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.
2. попадая в воду молекулы ВМС ведут себя как высокогидрофильные вещества, вследствие преобладания полярных групп

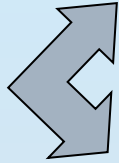
сферическая (белки)



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 рН 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 агрегативную устойчивость, спонтанность растворения и обратимость.

Коллоидные электролиты (полуколлоиды)

Комплексы ассоциированных молекул с 1-2 ионогенными группами.

Полуколлоидные растворы — это 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 гидрофилизуют их.

Растворы защищенных коллоидов

Колларгол –

70% Ag, 30% -
натриевые соли
лизальбиновой и
протальбиновой
аминокислот,
полученные при
щелочном
гидролизе яичного
белка

Технология:

Колларгол медленно
набухает, его
растирают с
небольшим
количеством воды
и постепенно
разбавляют, при
необходимости
фильтруют через
рыхлый тампон
ваты или
обеззоленную
бумагу

Протаргол –

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

Технология:

Протаргол хорошо
набухает, тонким
слоем его
насыпают на
поверхность
воды, не
взбалтывая, т.к.
образующаяся
пена
обволакивает
комочки ЛВ и
ведет к
слипанию, при
необходимости
фильтруют через
рыхлый тампон
ваты или
обеззоленную
бумагу

Ихтиол –

Смесь сульфидов,
сульфатов,
сульфонатов
получаемых из
продуктов сухой
перегонки битумных
сланцев,
сиропообразная
жидкость
растворима в воде и
частично в этаноле

Технология:

растирают с небольшим
количеством воды и
постепенно
разбавляют, при
необходимости
фильтруют через
рыхлый тампон ваты