

ШЯКІЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЯ СЮРІМЫ



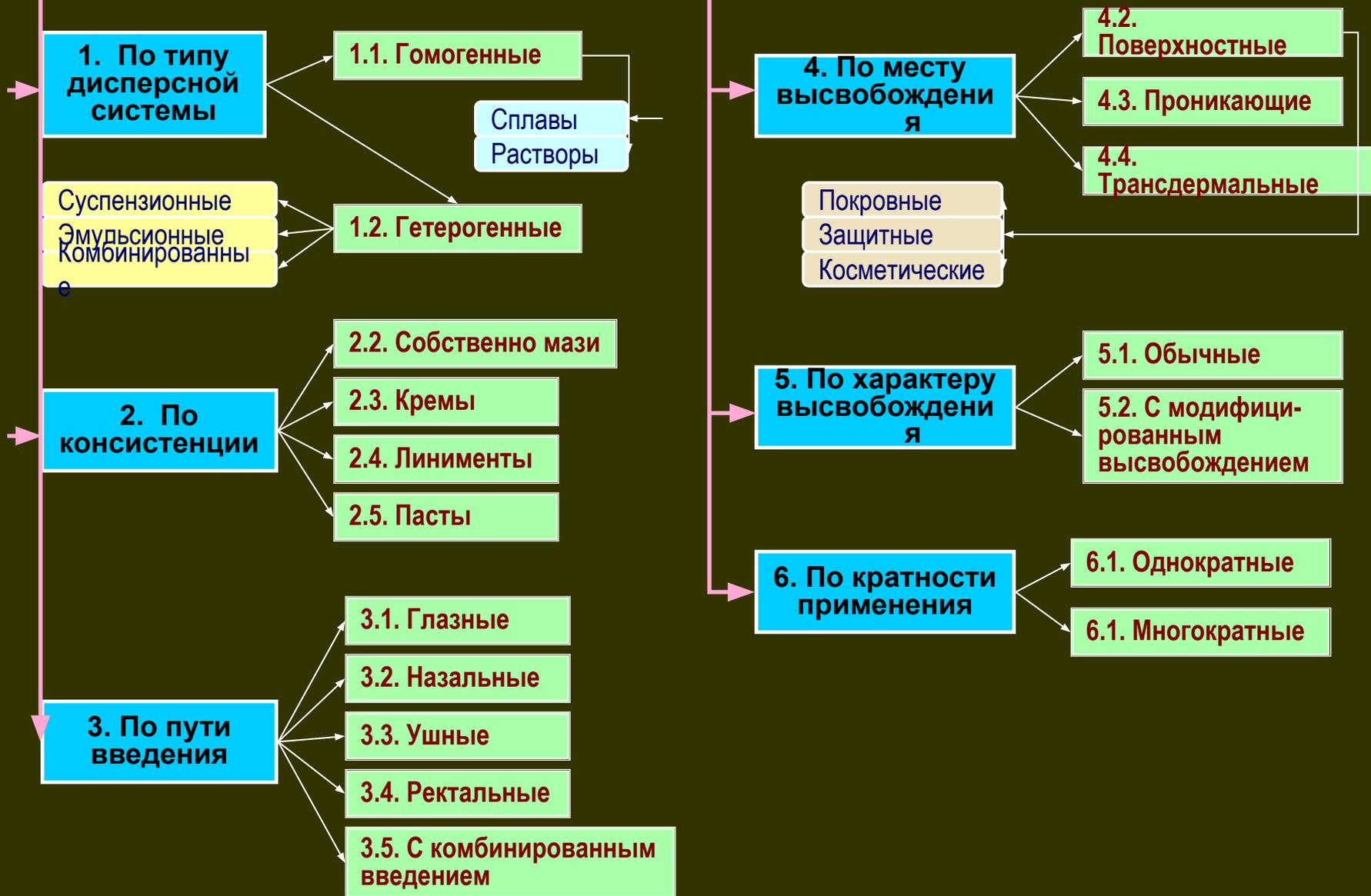
МАЗІ, ПАСТЫ, ГЕЛІ, КРЕМЫ, ІНІМЕНТЫ

МАЗИ

– лекарственная форма для наружного применения, имеющая мягкую консистенцию и предназначенная для нанесения на кожу, рану или слизистые оболочки.

МАЗИ - мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки и состоящая из основы и равномерно распределенных в ней лекарственных веществ.

МАЗИ



ГЕЛИ – лекарственная форма для наружного применения в виде одно-, двух или многофазных дисперсных коллоидных систем, реологические свойства которых обусловлены низкими концентрациями гелеобразующих компонентов

ГЕЛИ - мази вязкой консистенции, способные сохранять форму и обладающие упругостью и пластичностью. **ГЕЛИ** (от лат. gelo- застываю),

Типичные Г. имеют коагуляционную структуру, т.е. частицы дисперсной фазы соединены в местах контакта силами межмол. взаимодействия непосредственно или через тонкую прослойку дисперсионной среды. Для них характерна тиксотропия, т.е. способность в изотермич. условиях

Г Е Л И

1. По типу дисперсионной среды

Гидрофильные

Гидрофобные

2. По пути введения

Пероральные

Оральные

Глазные

Назальные

Дентальные

Накожные

Раневые

Ректальные

Уретральные

Эндоцервикальный

3. По способу введения

Аппликационные

Ингаляционные

Смазывающие

4. По другим признакам

Гомеопатические

Липосомальные

С модифицированным высвобождением

КРЕМЫ - мази мягкой консистенции, представляющие собой эмульсии типа масло в воде или вода в масле.

К р е м ы

1. Собственно кремы

2. Кремообразные формы (кремоиды)

1. По типу эмульсии

Гидрофильные

Гидрофобные

2. По пути введения

Вагинальные

Дермальные

Назальные

Ректальные

3. По другим признакам

Детские

Защитные

С модифицированным высвобождением

Гель кремообразный (кремогель)

Лосьон кремообразный (кремо)

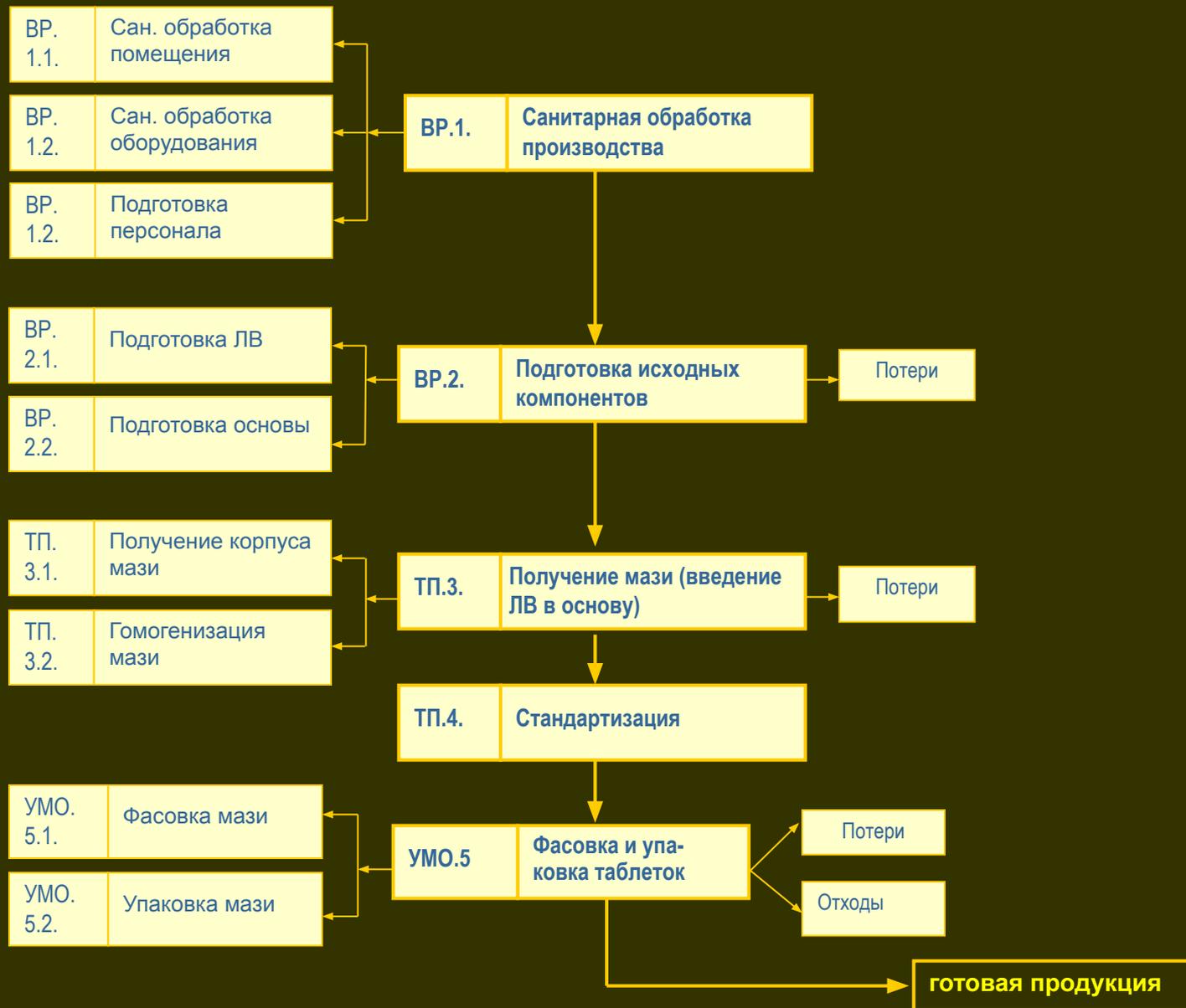
Шампунь Кремообразный (крем-шампунь)

ЛИНИМЕНТЫ - мази в виде вязкой жидкости



ПАСТЫ – суспензионные мази плотной консистенции с содержанием дисперсной фазы более 25%.

Технологическая схема производства мазей



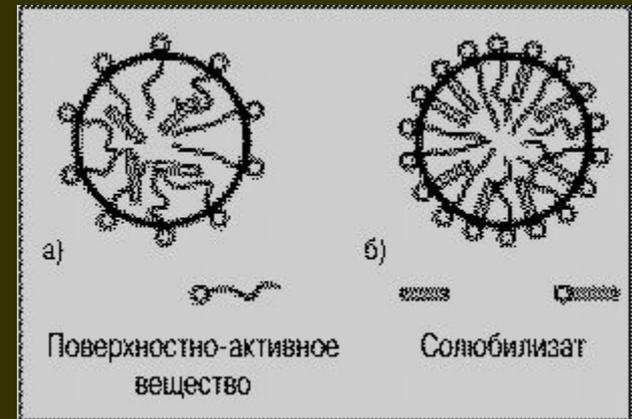
Требования к вспомогательным веществам

1. Обеспечение необходимой массы
2. Оптимальная консистенция (реологические свойства)
3. Способствовать обеспечению терапевтического эффекта мази при использовании минимальной дозы ЛС
4. Отсутствие раздражающего, сенсibiliзирующего действия на организм
5. Совместимость друг с другом
6. Химическая индифферентность к ЛВ
7. Устойчивость к факторам внешней среды
8. Микробиологическая стабильность
9. Приемлемые органолептические характеристики

Вспомогательные вещества

- природные
- синтетические
- полусинтетические
- полученные методом биотехнологии

- Основообразующие компоненты
- Эмульгаторы (стабилизаторы)
- Консерванты
- Солюбилизаторы
- Регуляторы всасывания
- Корригенты (запаха, цвета)



Основы для мазей

липофильные

гидрофильные

липофильно – гидрофильные

Жиры и их производные:

масла растительные, жиры гидрогенизированные;

Воски: воск пчелинный, спермацет, ланолин;

Углеводородные основы:

вазелин, петролат, парафин, масло вазелиновое, озокерит, церезин;

Силиконовые основы:

эсилон – аэросильная и др.;

ПЭГ, растворимый ланолин, эфиры целлюлозы (растворимые), 5% водный раствор МЦ, 4% водный раствор NaKMЦ, 7% водный раствор бентонитовых глин;

Абсорбционные

(липофильная основа + эмульгаторы ПАВ);

Эмульсионные

(липофильная основа + эмульгаторы ПАВ + вода)

Основообразующие КОМПОНЕНТЫ

ЛИНИМЕНТЫ

1. растительные и минеральные масла;
2. глицерин;
3. эфиры целлюлозы (растворимые);
4. ПЭО;
5. Эсилон – 4 (заменитель растительных масел);
6. аэросил;
7. спирты синтетические жирные первичной фракции;

кремы

воск, спермацет, ланолин дезодорированный и высокоочищенный, масло какао, масла растительные, парафин очищенный Вазелин медицинский, церезин и эмульсионные основы;

гели

1. глицерин, ПЭГ (400 – 1500);
2. Эфиры целлюлозы (МЦ, NaKMЦ и другие растворимые эфиры целлюлозы);
3. Карбопол – полимер акриловой кислоты, альгиновой кислоты;
4. гидрофильные основы для мазей;
5. полиэтилен;

Гидрофобные основы

Гидрогенизированные жиры

- **Саломас (гидрожир)**, *Adeps hydrogenisatus* - получают из смеси рафинированных растительных масел, сходен со свиным жиром, имеет более плотную консистенцию.
- **Растительное сало**, *Axungia vegetabilis* – смесь гидрожира 80 – 90 % с растительным маслом 20 - 10 %
- **Комбижир** – *Adeps compositus* (сплав из 55 % саломаса, 30 % растительного масла и 15 % говяжьего, свиного или гидрогенизированного китового жира).

Природные углеводороды

- **Воски** - сложные эфиры жирных кислот и высших одноатомных спиртов.
- **Воск пчелиный** — *Cera flava* (твёрдая ломкая масса тёмно-жёлтого цвета с температурой плавления = 63-65°C, химически инертен, сплавляется с жирами и углеводами. Применяются для уплотнения мазевых основ.
- **Спермацет** — *Cetaceum* (сложный эфир жирных кислот и цетилового спирта) - твёрдая жирная масса с температурой плавления = 42-54°C.

Углеводородные основы

Озокерит - воскоподобный минерал темно-коричневого цвета с запахом нефти. В химическом отношении это смесь высокомолекулярных углеводородов. Содержит серу и смолы. Температура плавления 50-65°C. Применяется как уплотнитель.

Церезин — Ceresinum (очищенный озокерит) - аморфная бесцветная ломкая масса с температурой плавления 68-72°C. Применяется как уплотнитель.

Искусственный вазелин — Vaselineum artificiale Сплавы парафина, озокерита, церезина в различных соотношениях. Наиболее качественным является искусственный вазелин с церезином.

Нафталанская нефть — Naphthalanum liquidum rafinatum - густая сиропообразная жидкость черного цвета с зеленоватой флюоресценцией и специфическим запахом. Хорошо смешивается с жирными маслами и глицерином. Оказывает местное анестезирующее и антимикробное действие.

Вазелин — Vaselineum (смесь жидких, полужидких и твердых углеводородов с $C_{17} \div C_{35}$) - вязкая масса, тянущаяся нитями, белого или желтоватого цвета. Температура плавления = 37-50°C. Смешивается с жирами, жирными маслами (за исключением касторового). Инкорпорирует до 5 % воды за счет вязкости. Не всасывается кожей.

Парафин — Parafinum (смесь предельных высокоплавких углеводородов с температурой плавления 50-57°C) - белая жирная на ощупь масса. Используется как уплотнитель мазевых основ.

Вазелиновое масло — Oleum vaselini seu Parafinum liquidum (смесь предельных углеводородов с $C_{10} \div C_{15}$. Бесцветная маслянистая жидкость, смягчающая мазевые основы. Смешивается с жирами и маслами (за исключением касторового) и обладает всеми недостатками вазелина.

Силиконовые полимеры - бесцветные маслянистые жидкости - цепи молекул, состоящие из чередующихся звеньев (атомы Si-O-Si-O-) свободные валентности Si замещены метальными, этильными и фенильными радикалами.

Линейная или сетчатая молекулярную структура.

Используют эсилон-4 (степень конденсации 5) и эсилон-5 (степень конденсации 15)

Преимущества:

- ✓ отсутствует раздражающее, сенсibiliзирующее действие на кожу;
- ✓ не нарушают теплообмен кожи, не задерживают кожного дыхания;
- ✓ не прогоркают;
- ✓ образуют однородные сплавы с вазелином, парафином, восками, ланолином безводным, смешиваются с растительными и минеральными маслами.
- ✓ химически индифферентны
- ✓ имеют слабое раздражающее действие (для введения в основы глазных масел температуры).

Полиорганосилоксановые основы

- сплавление полиорганосилоксанов с вазелином, парафином, церезином, растительными и животными жирами. Аэросил- загуститель

Силоксановая основа:

63 части эсилон-5;

27 частей парафина твердого;

5 частей ланолина безводного;

3 части моноглицерида стеариновой кислоты

Аэросил (Aerosilum) — коллоидальный диоксид кремния - высокодисперсный микронизированный порошок сферических частиц от 4 до 40 мкм, плотностью 2,2 г/см³ и удельной поверхностью от 50 до 400 м²/г.

В воде и спирте в концентрациях 1—3%-ный аэросил образует мутные взвеси. Без потери сыпучести это вещество может удерживать от 15 до 60 % различных жидкостей. При концентрации 10—12 % аэросила в воде образуется маловязкая, текучая суспензия, 12- 17 % — полутвердая, 20 % — крупинчатая масса, при растирании превращающаяся в гомогенную мазь.

В глицерине, жирных маслах и вазелиновом масле аэросил образует прозрачные студнеобразные системы.

Преимущества:

- химическая, фармакологическая и микробиологическая индифферентность,
- совместимость с большим количеством лекарственных веществ.
- рН ближе к рН кожи (5,0—7,0).
- не расслаивается в процессе длительного хранения при высоких и низких температурах

Эсилон-аэросильная основа (гель из эсилона-5 с добавлением 16 % аэросила).

Гидрофильные основы

Достоинства:

- возможность введения значительного количества водных растворов ЛВ
- легко высвобождают ЛВ и обеспечивают их высокую биологическую доступность
- легко удаляются и смываются водой

Недостатки:

- микробная контаминация (не относится к ПЭО)
- быстро высыхают (не относится к ПЭО)
- не совместимы с рядом ЛВ
- подвержены синерезису (явление, при котором выделяется жидкая фаза)

Классификация:

I. По способности взаимодействовать с водой:

- 1) Способные к набуханию с последующим растворением в воде (ПЭО, эфиры целлюлозы, крахмал, желатин)
- 2) Способные к набуханию и нерастворимые в воде (фитостерин, бетониты, редкосшитые актиловые полимеры (карбополы))

II. По происхождению:

- 1) Гели высокомолекулярных углеводов, белков: крахмал, эфиры целлюлозы, желатин, коллаген
- 2) Гели синтетических ВМС: ПЭО, редкосшитые актиловые полимеры
- 3) Гели неорганических веществ: бетониты

III. По физико-химической природе:

- 1) Системы типа гелей
 - 2) Студни и коллоидные системы
- Характеризуются меньшей структурной прочностью и способны разжижаться при механическом воздействии.

Полиэтиленоксиды (ПЭО) (Polyaethylenoxydum)

продукты полимеризации этилена оксида или поликонденсации этиленгликоля с м.м. от 400 до 4000

преимущества ПЭО:

- ✓ Хорошая растворимость в воде (даже м.м. до 1000) ;
- ✓ Легко смываются, не нарушают гранулят раны;
- ✓ Растворяют гидрофильные и гидрофобные ЛВ
- ✓ Растворяются в спирте, не диссоциируют в водном растворе и не изменяются в присутствии электролитов;
- ✓ Смешиваются с парафинами и глицеридами с образованием стабильных псевдоэмульсий;
- ✓ Хорошо наносятся на кожу, не препятствуя газообмену и не нарушая деятельности желез; сохраняют однородность после смешивания с секретами кожи или слизистой оболочки;
- ✓ Обладают слабым бактерицидным действием за счет наличия в молекуле первичных гидроксильных групп (микробиологически стабильны при любых температурных условиях;
- ✓ Омотически активны (для обработки загрязненных ран).

Недостатки ПЭО

- несовместимы с фенолами, тяжелыми металлами и танином;
- При сочетании с лекарственными веществами, содержащими окси- и

Гель поливинилпирролидона (ПВП)

(Polyvinylpyrrolidonium) растворим в воде, глицерине, ПЭО, хлороформе, может смешиваться с ланолином, эфирами, амидами, маслами, производными целлюлозы, силиконами. Обычно от 3 до 20 %

Гель поливинилового спирта (ПВС) (Polyvinylpyrrolidonium) — нерастворим в этиловом спирте, при нагревании растворим в воде и глицерине. **Характеризуется высокой вязкостью.** Обычно 15%-ный раствор ПВС.

Основа:

ПВС	9,0;
ПВП	11,0;
глицерина	9,0;
спирта этилового	10,0;
спирта бензилового	2,0;
пропиленгликоля	3,0;
динатриевой соли ЭДТА	0,02;
воды очищенной	до 100,0,

Карбопол (Carbopolum) - редко-сшитый сополимер акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов. Мелкодисперсный белый порошок, который в воде образует вязкие дисперсии с низким рН = 7,3—7,8.

- ✓ Нетоксичен, не раздражает кожу, образует гидрогель
- ✓ Мази на основах ПАК и ПМАК на коже образуют тонкие, гладкие пленки более полно и равномерно высвобождают лекарственные вещества
- ✓ Поглощают кожные выделения, хорошо распределяются по слизистым оболочкам и кожной поверхности
- ✓ Оказывают охлаждающее действие
- ✓ Хорошо удаляются водой, не загрязняют одежду
- ✓ Пролонгатор (глазные капли, суспензии, мази, суппозитории)

Полимеры и сополимеры акриловой (ПАК) и метакриловой (ПМАК) кислот

продукты радикальной или радиационной полимеризации в виде водных растворов концентрации 20—40 %.

Твердые вещества белого цвета аморфной структуры, с м.м. от 10 до 100. В воде образуют вязкие растворы с рН-3,0.

- ✓ обладают полиэлектролитными свойствами, способны обмениваться ионами, устойчивы при широком значении рН
- ✓ ПАК и ПМАК образуют соединения с аминами, несовместимы с солями тяжелых металлов и азотистых оснований.
- ✓ Обладают интерфероногенной активностью,

Торговые названия этих основ — **карбопол, карбомер, эудражит, САКАП, ареспол** (российского производства).

Могут быть использованы как основа в глазных мазях.

Растворы олигоэфиров (ОЭ) – эфиры многоатомных спиртов (глицерина, сорбита, диэтиленгликоля и др.) с многоосновными кислотами (винной, лимонной, янтарной и др.).

Методы получения основы с ОЭ : смешивание ОЭ различной вязкости; загущение ОЭ (например, винилином); разбавление другими компонентами (например, этиловым спиртом); смешиванием с ПАВ; эмульгированием ОЭ.

Проксанолы (Proxanolum) - полимеры, в которых центр молекулы состоит из полиоксипропиленовой (гидрофобной) части, концы — из полиоксиэтиленовых (гидрофильных) цепей. М.м. от 1 до 16

- растворяются в спиртах, не растворяются в глицерине, минеральных маслах.
- Свойства зависят от соотношения гидрофобных и гидрофильных цепей и их длины.
- Совместимы практически со всеми ЛВ, кроме фенолов и аминокислот;
- Малогигроскопичны, не вызывают коррозию.
- Малотоксичны, не раздражают кожу, не обладают сенсibiliзирующим действием,
- Не оказывают подсушивающего действия на ткани и слизистые оболочки, безвкусны.

Торговые названия: плуроники, полуксомеры и полуксалены, проксанолы, гидрополы В российской фармации используются проксанол-268 (воскообразное вещество), проксанол-168 (мазеобразное вещества), гидропол-200 (вязкая жидкость).

Метилцеллюлоза (Methylcellulosum) — степень полимеризации от 150 до 700, м.м. от 3 до 140;. Вязкость зависит от количества метоксильных групп, равномерности распределения заместителей и степени полимеризации. Используется МЦ-3 — МЦ-100 (число - вязкость 1%-ного раствора). Растворима в холодной воде, горячем глицерине, смесях низших спиртов с водой, но нерастворима в горячей воде.

Преимущества

- Микробиологическая стабильность
- Нетоксичность,
- Физиологическая инертность,
- Устойчивость в широком интервале рН,
- Хорошо смешивается с выделениями слизистой,
- обладает высокой связывающей, диспергирующей, смачивающей и адгезивной способностью.
- При высыхании растворы МЦ образуют прозрачную, бесцветную высокопрочную пленку, стойкую к воздействию плесени, органическим растворителям, жирам и маслам.

Несовместима с солями тяжелых металлов, фенолами, препаратами йода, аммиаком, танином, резорцином.

МЦ используется в виде 3—6%-ных гелей с добавлением 20%-ного глицерина (для уменьшения высыхаемости основы).

МЦ заливают половиной необходимого количества воды при 65—70 °С, оставляют для набухания на 30—40 мин, добавляют остальную воду комнатной температуры, перемешивают мешалкой (3000 об/мин), затем при перемешивании добавляют глицерин.

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) - натриевая соль простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты (карбоксиметилцеллюлозы со степенью полимеризации от 300 до 3000), хорошо растворима в холодной и горячей воде с образованием вязких растворов.

В водных растворах - полиэлектролит, термоустойчив, взаимодействует с солями азотистых оснований, кислореагирующими соединениями, солями металлов с образованием труднорастворимых комплексов. Основы на базе Na-КМЦ обычно включают глицерин.

Недостатки: неустойчивость при механическом воздействии (подвергается синерезису), неспособность к длительному хранению.

Трагаканто-глицериновые основы - гели, содержащие около 3 % трагаканта и до 40 % глицерина (растирание трагаканта с небольшим количеством крепкого спирта и последующим набуханием в водно-глицериновой смеси).

Гели полисахаридов микробного происхождения - высокомолекулярный полисахарид **декстран**, образующийся в результате жизнедеятельности микробов *Leuconostoc mesenteroides* и *L. dextranicus*. Полимер с м.м. до 150. Растворы декстрана — без цвета и запаха мажеобразной консистенции с высокой индифферентностью, рН — от 4,5 до 6,5. Предложены и другие микробные полисахариды: **аубазидан** (1,0—1,7 аубазидана; 10,0 глицерина; до 100,0 воды очищенной), **родэксман, лауран**, способные в концентрациях 0,3—2,0 % образовывать гель.

Основы геля глинистых минералов (бентониты)

- тонкие порошки, состоящие из смеси различных оксидов (оксидов кремния и алюминия, а также оксидов железа, магния, калия, натрия, кальция и т.д.

В состав глинистых минералов входят **каолинит** (основной минерал белой глины), **монтмориллонит** (основной минерал бентонита), **гидролюда**, **галлуизит** и др.

- ✓ При смешении бентонитов с водой, глицерином, растительными или минеральными маслами вследствие набухания образуют продукты мазеподобной консистенции,
- ✓ Высокая физико-химической стабильность.
- ✓ Количество удерживаемой воды в зависимости от типа, катионной формы, химического состава, структуры (по объему в 13—17 раз).
- ✓ Способность вступать в ионообменные реакции как в водной, так и в неводной средах.
- ✓ Химическая индифферентность
- ✓ Бентонитовый гель легко распределяется на коже, но быстро высыхает (для уменьшения высыхаемости вводят до 10 % глицерина.

бентонитовая основы:

бентонита 13—20 %,

глицерина 10 %,

воды 70—77 %

(15,0 бентонита; 30,0 глицерина; 10,0 ПЭО; 10,0 воска; до 100,0 воды очищенной)

Бентонит - основа для сухих мазей

Дифильные основы

способны инкорпорировать как жиро-, так и водорастворимые вещества. Обладают мягкой консистенцией и легко распределяются по поверхности кожи и слизистых оболочек.

1. абсорбционные

2. эмульсионные

В зависимости от природы основы, физико-химических свойств ПАВ и величины гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), эмульсионные основы делят на две группы:

1) Эмульсионные основы I рода, типа м/в:

Образуются при определенных соотношениях гидрофильных компонентов с ПАВ (ГЛБ=13÷15) и водой (основы, содержащие эмульгаторы твин-80, эмульгатор №1, мыла одновалентных металлов)

2) Эмульсионные основы II рода типа в/м:

Состоят из гидрофобных веществ с ПАВ (ГЛБ=3÷6) и воды (**основа**

Кутумовой: вазелин(6) + эмульгатор Т-2 (1) + вода(3)

сплав вазелина с ланолином водным

эмульсионная основа с пентолом: вазелин (38) + *Pentholi* (2) + вода (60)

Фитостериновые основы

Фитостерин (Phytosterinum) — белый или желтоватый порошок, жирный на ощупь, получаемый при щелочном гидролизе сосновой древесины. Нерастворим в воде, но адсорбирует большое количество воды. обладает значительным эмульгирующим свойством, образуя в присутствии воды при легком нагревании в соотношении 1 : 10 или 1 : 12 однородные сметанообразные массы, которые устойчивы в течение нескольких недель, если защищены от высыхания; используется для стабилизации эмульсий.

Состав фитостериновой основы: 12—15 г фитостерин; 88—85 мл вода или 8 г фитостерин; 8 мл растительного масла; 84 мл вода.

Основы легко намазываются, при длительном хранении высыхают, но восстанавливают свойства при смешивании с водой. Хорошо высвобождают лекарственные вещества, не раздражают кожу.

Фитостериновые основы особенно эффективны в мазях, содержащих препараты для лечения различных экзем и чешуйчатого лишая.

Эмульгаторы (ПАВ)

- **повышение агрегативной устойчивости**
- **увеличение биодоступности** (увеличение проницаемости клеточных мембран, облегчение диффузии лекарственных веществ)

Механизм действия :

- 1) снижение межфазового поверхностного натяжения на границе двух жидких фаз (для эмульсий);
- 2) образования защитного слоя из молекул ПАВ, вокруг частиц твердого нерастворимого вещества (для суспензий);
- 3) повышение смачиваемости и бактериостатического действие лекарственных веществ.

1. Эмульгатор №1 (сплав Na солей сульфэфиров + жир кашалота);
2. Эмульгатор Т-2 (смесь моно и ди эфиров полиглицерина с пальмитиновой и стеариновой кислотами);
3. Твин – 80 (полиэтиленсорбитанмоноолеат);
4. Целлозольв (моноэтиловый эфир этиленгликоля);
5. ПВС (поливиниловый спирт);
6. Натрия лаурилсульфат

Ланолин (*lana* — шерсть и *oleum* — масло) —шерстяной воск, животный воск, получаемый при промывании шерсти овец.

Свойства

- Смесь сложных эфиров высокомолекулярных спиртов (холестерина, изохолестерина и т.д.) с высшими жирными кислотами (миристиновой, пальмитиновой, церотиновой) и свободных высокомолекулярных спиртов
- Густая, вязкая масса жёлтого или жёлто-бурого цвета, своеобразного запаха, плавящаяся при температуре 36 - 42°С..
- По свойствам близок к кожному салу человека.
- Способен эмульгировать до 180 – 200% (от собственной массы) воды, до 140% глицерина и около 40% этанола (70% концентрации) с образованием эмульсий типа вода/масло.

Недостатки ланолина

- высокая вязкость (трудно размазывается),
- плохая всасываемость,
- клейкость,
- неприятный запах,
- возможность развития аллергических реакций,
- омыляемость при длительном контакте с тяжелыми металлами с образованием металлических мыл и повышением токсичности.

Устранение недостатков - ланолин ацетируют, гидрируют, оксиэтилируют.

Торговая марка	Название по INCI	Химическое название	Применение
<u>Кутина Е 24</u>	Glycol Distearate	Этиленгликоль дистеарат	Неионогенный эмульгатор типа масло/вода. Используется в кремах, лосьонах, солнцезащитных средствах, в косметических продуктах для детей
<u>Кутина ФС 45</u>	Palmitic Acid, Stearic Acid	Смесь пальмитиновой и стеариновой кислот с содержанием стеариновой кислоты не менее 45 % и суммы стеариновой и пальмитиновой кислот не менее 90 %	После частичного омыления-эмульгатор для кремов, лосьонов и нежирных эмульсий типа масло р/вода
<u>Дехимулс НРЕ 7</u>	PEG-7 Hydrogenated Castor Oil	Оксиэтилированное (7ЕО) гидрогенизированное касторовое масло	Эмульгатор для мягких эмульсий типа вода/масло
<u>Дехимулс СМЛ</u>	Sorbitan Laurate	Монолауриловый эфир сорбитола	Липофильный эмульгатор, соэмульгатор для косметических и фармацевтических эмульсий
<u>Эмульгин О 10</u>	Oleth-10	Олеил-цетиловый спирт оксиэтилированный (10 ЕО)	Неионогенный эмульгатор в средства для холодной завивки, масла для ванн, средства для мытья рук. Низкопенный компонент чистящих и моющих средств промышленного назначения
<u>Эмульгин Б1</u>	Cetareth-12	Оксиэтилированный сетилстеариловый спирт (12 ЕО)	Неионогенный эмульгатор для кремов, мазей и лосьонов типа масло/вода
<u>Эмульгин Б2</u>	Cetareth-20	Оксиэтилированный цетилстеариловый спирт (20 ЕО)	Неионогенный эмульгатор для кремов, мазей и лосьонов типа масло/вода
<u>Эмульгин Б3</u>	Cetareth-30	Оксиэтилированный цетилстеариловый спирт (30 ЕО)	Неионогенный эмульгатор для кремов, мазей и лосьонов типа масло/вода

Торговая марка	Название по INCI	Химическое название	Применение
<u>Эмульгин HRE-455</u>	PEG-40 hydrogenated Castor Oil, Propylene Glycol	Оксиэтилированное (40 EO) гидрогенизированное касторовое масло и пропиленгликоль	Неионогенный эмульгатор для эмульсий типа масло/вода, солюбилизатор для водноспиртовых препаратов
<u>Эмульгин HRE-60</u>	PEG-60 hydrogenated Castor Oil	Оксиэтилированное (60 EO) гидрогенизированное касторовое масло	Неионогенный эмульгатор для эмульсий типа масло/вода, солюбилизатор для водноспиртовых препаратов
<u>Эмульгин Л</u>	PPG-1-PEG-9 Lauryl Glycol Ether	2-гидрокси алкоксилат лаурилового спирта	Неионогенный солюбилизатор для косметических средств по уходу за волосами и кожей, спиртосодержащих косметических препаратов
<u>Эмульгин O5</u>	Oleth-5	Оксиэтилированный (5 EO) олеил-цетиловый спирт	Неионогенный эмульгатор в средства для холодной завивки, масла для ванн, средства для мытья рук. Низкопенный компонент чистящих и моющих средств промышленного назначения
<u>Эмульгин PO 35</u>	PEG-35 Castor Oil	Оксиэтилированное (35 EO) касторовое масло	Неионогенный эмульгатор для парфюмерных масел
<u>Эмульгин PO 40</u>	PEG-40 Castor Oil	Оксиэтилированное (40 EO) касторовое масло	Неионогенный эмульгатор для парфюмерных масел
<u>Генерол Р</u>	Rapeseed Sterols	Очищенные рапсовые стеролы	Эмульгатор для эмульсий типа вода/масло, регулятор вязкости
<u>Миритол 312</u>	Caprylic / capruc Triglyceride	Триглицериды каприловой и каприновой кислот	Эмульгатор для косметических и фармацевтических эмульсий
<u>Миритол 318</u>	Caprylic / capruc Triglyceride	Триглицериды каприловой и каприновой кислот	Эмульгатор для косметических и фармацевтических эмульсий

Антиоксиданты и консерванты

предотвращение окислительной порчи основ :

- альфа-токоферол;
- бутилоксианизол;
- аскорбиновая кислота;
- бутилокситолуол;
- эфиры галловой кислоты;
- органические и неорганические соединения серы;

Консерванты:

1. нипагин;
2. нипазол;
3. бензиловый спирт;
4. этиловый спирт;
5. пропиленгликоль;
6. глицерин;
7. бензойная кислота;
8. салициловая кислота;
9. сорбиновая кислота;

Корректирующие вещества

Корригенты запаха запах (ароматизаторы); эфирные масла мяты, ромашки, лаванды, эвкалипта, цитраль, ментол, фенилэтиловый спирт.

Регуляторы pH :

- лимонная кислота;
- фосфорнокислые соли натрия;

Солубилизаторы :

- β -циклодекстрин;
- ПАВ – гидрофильные;
- Оксипон 288
- Мульсифан СО 40
- Эмульгин Л (гидроксиалкоксилатлаурилового спирта)
- Кремофор

Химическая структура солюбилизаторов

Product	Nominal Structure
Cremophor RH40	Glycerol-PEG40-Hydroxystearate
Cremophor EL/ELP	Glycerol-PEG35-Ricinoleate
Solutol HS15	PEG15-Hydroxystearate
Cremophor A6	PEG6-Cetostearylether + Stearylether
Cremophor A25	PEG25-Cetostearylether

солюбилизатор Высвобождение гистамина (нг/мл)

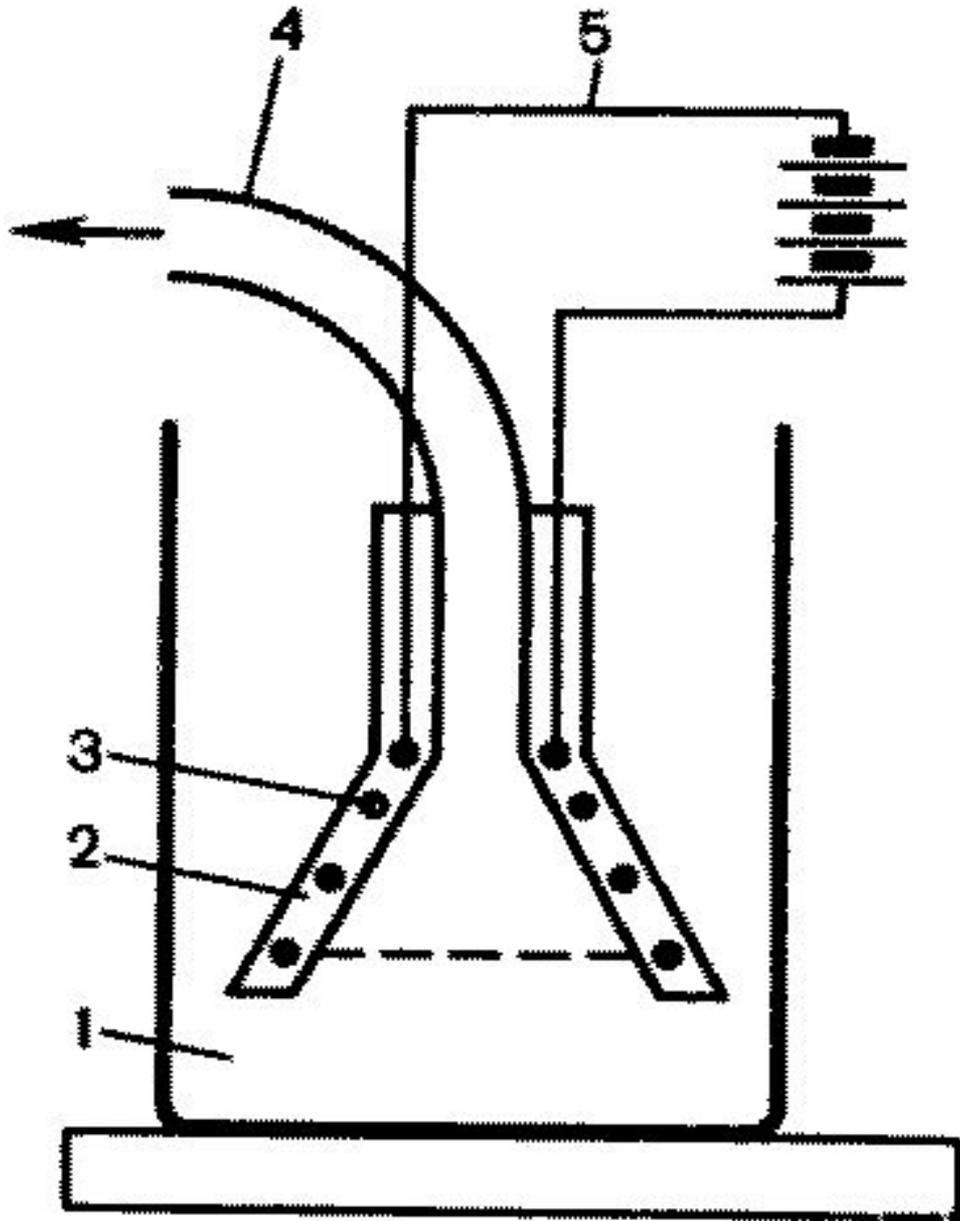
1977	Cremophor EL	119 - 137
	Cremphor RH40	128
	Tween 80	401
1982	Solutol HS15	0
	Lutrol F68	0
	Cremophor RH40	132

Технологический процесс производства МЛФ

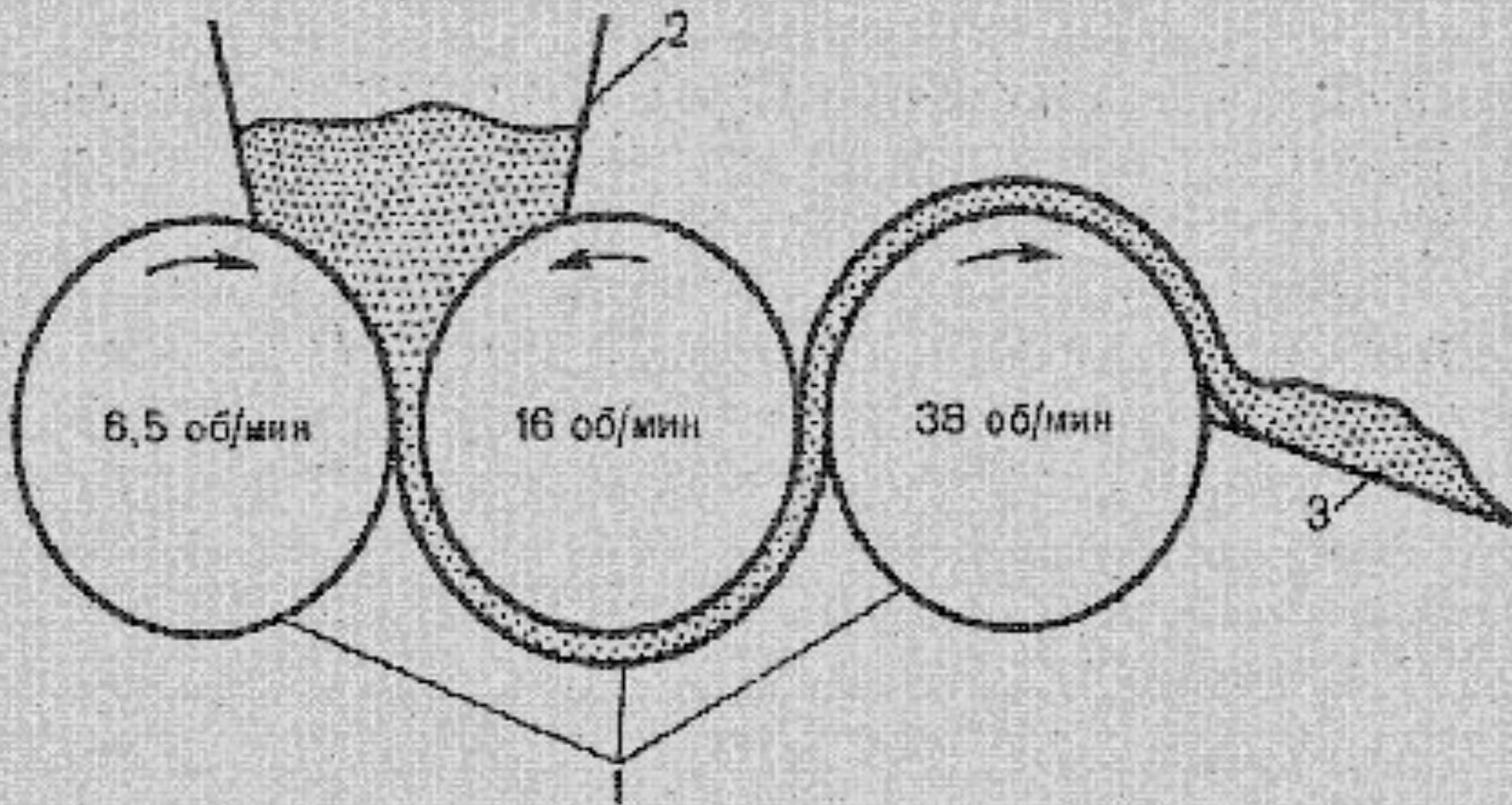
- 1. Санитарная обработка (помещений, оборудования, персонал, тары, упаковки);**
- 2. Подготовка лекарственного вещества и основы;**
- 3. Введение лекарственного вещества в основу;**
- 4. Гомогенизация и эмульгирование ;**
- 5. Стандартизация;**
- 6. Фасовка, маркировка, упаковка готовой продукции;**

Оборудование используемое в производстве МЛФ

Устройство для плавления мазевых основ

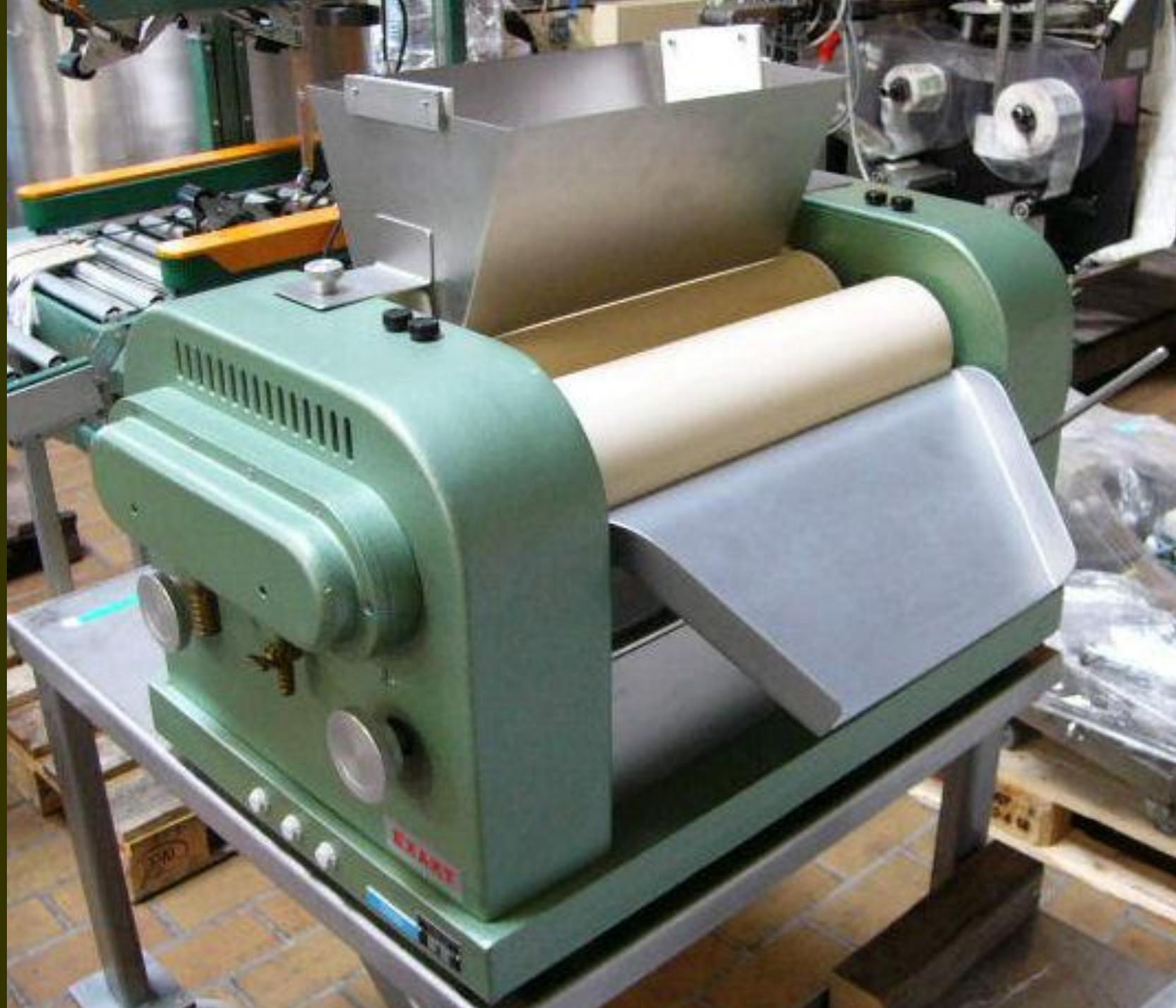


- 1** – емкость с мазевой основой;
- 2** – воронка с фильтром и кожухом;
- 3** – нагревательные элементы;
- 4** – шланг для передачи мази в емкость;
- 5** – источник переменного тока;

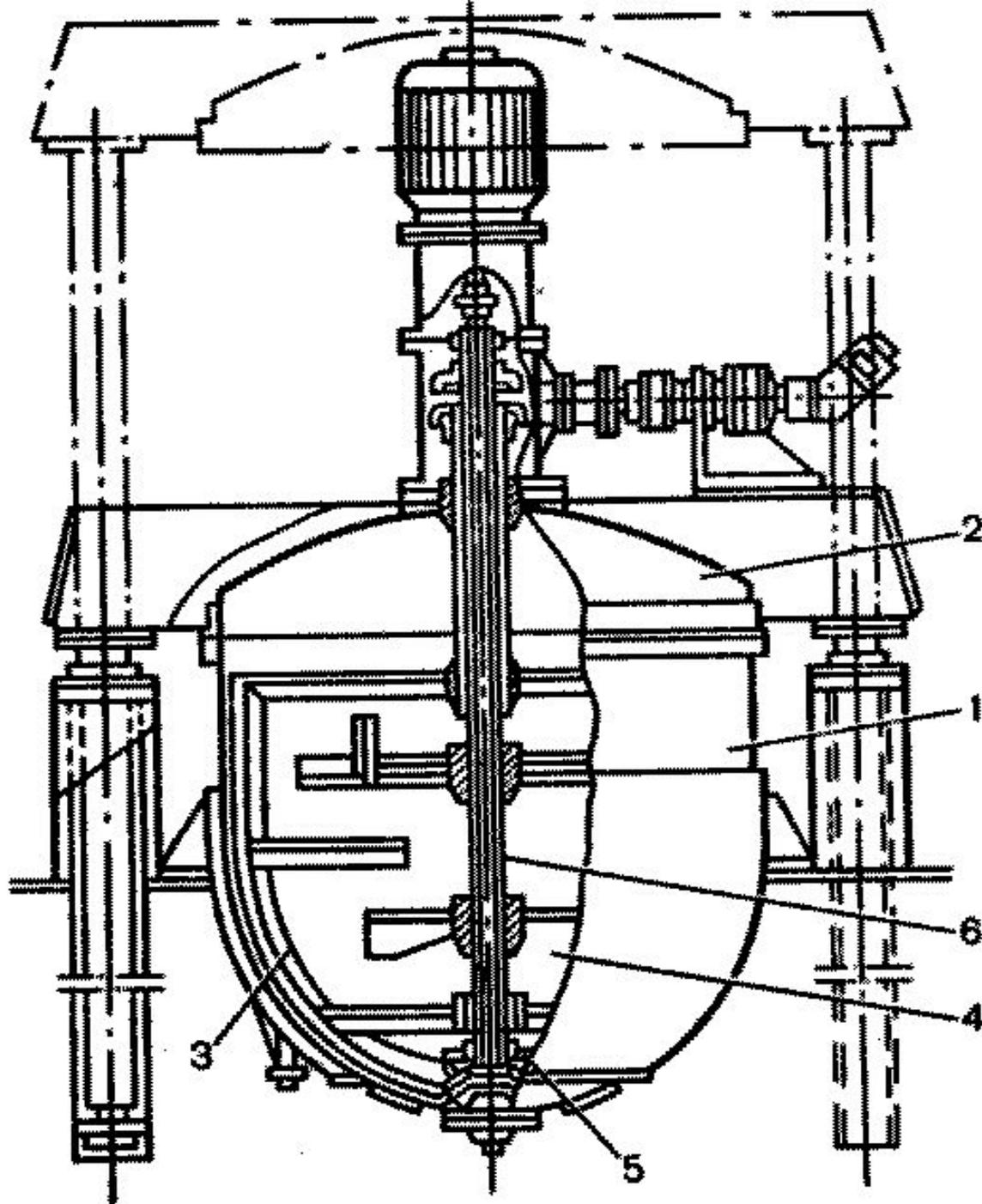


Трехвальцовая мазетерка

1 – валки; 2 - бункер; 3 – направляющий желоб;





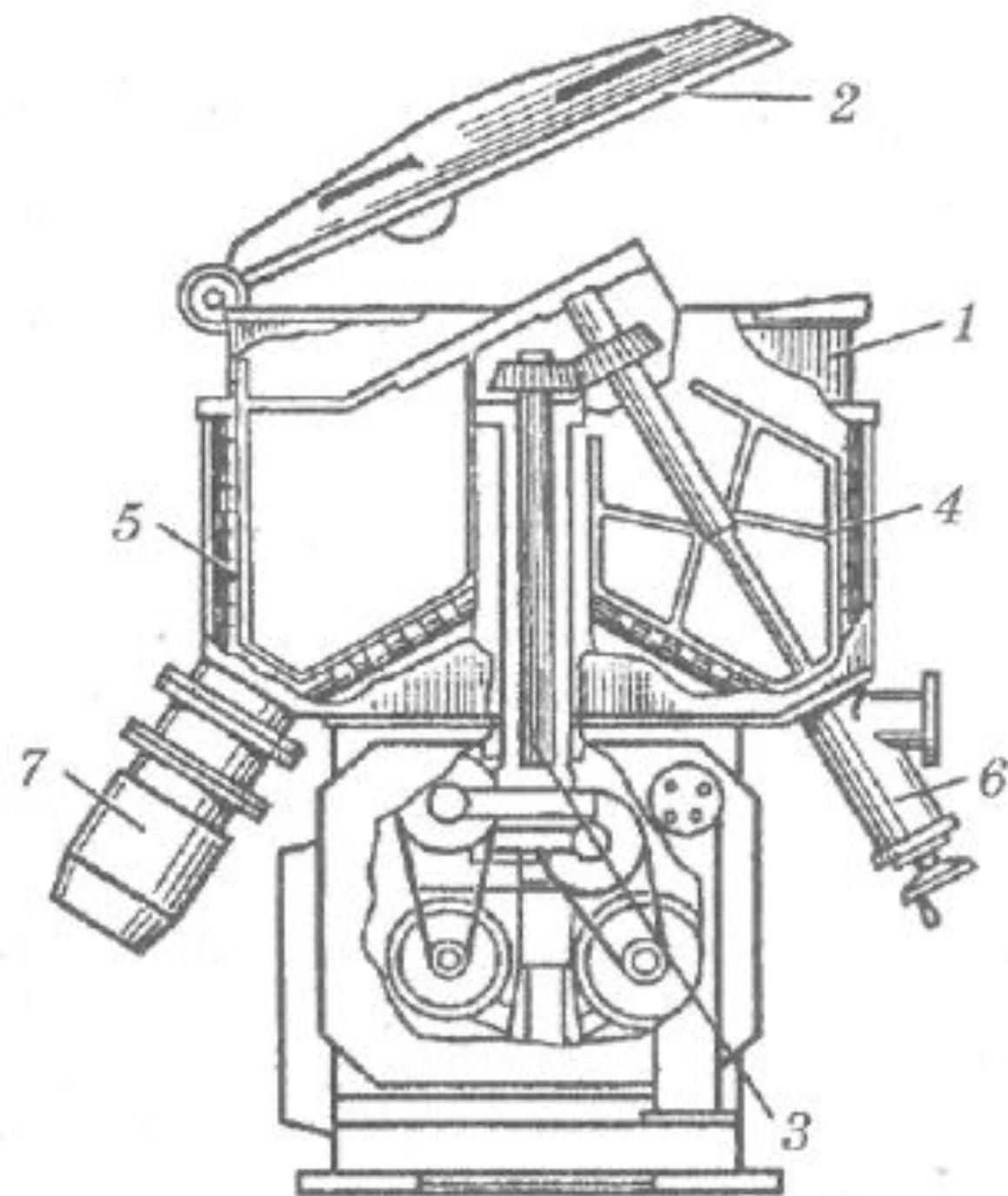


Устройство реактора- смесителя

- 1 – корпус;
- 2 – крышка;
- 3,4,5 – мешалки
(якорная, лопастная,
турбинная);
- 6 – паровая рубашка
корпуса;



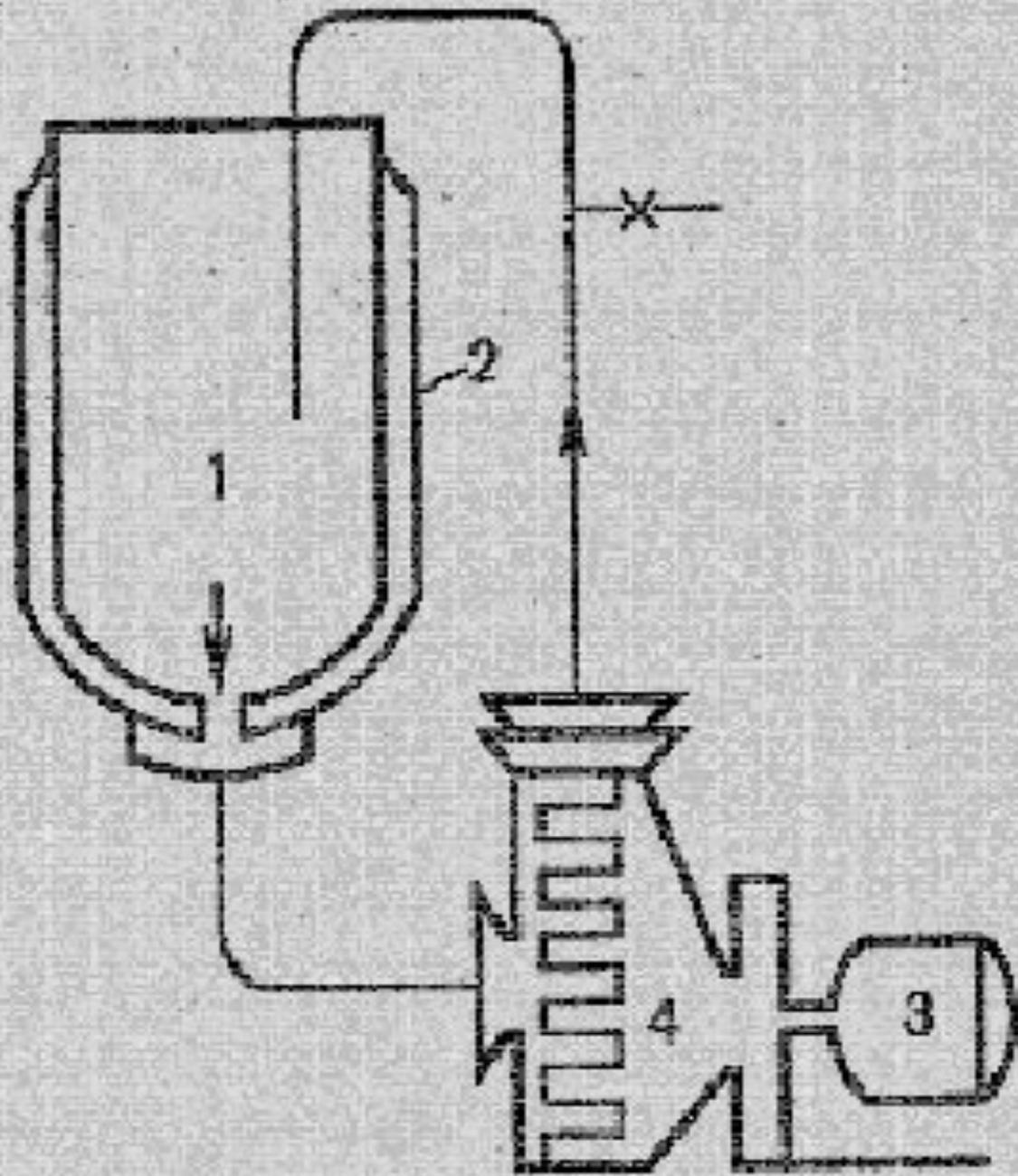




Высокоскоростной смеситель для мазей

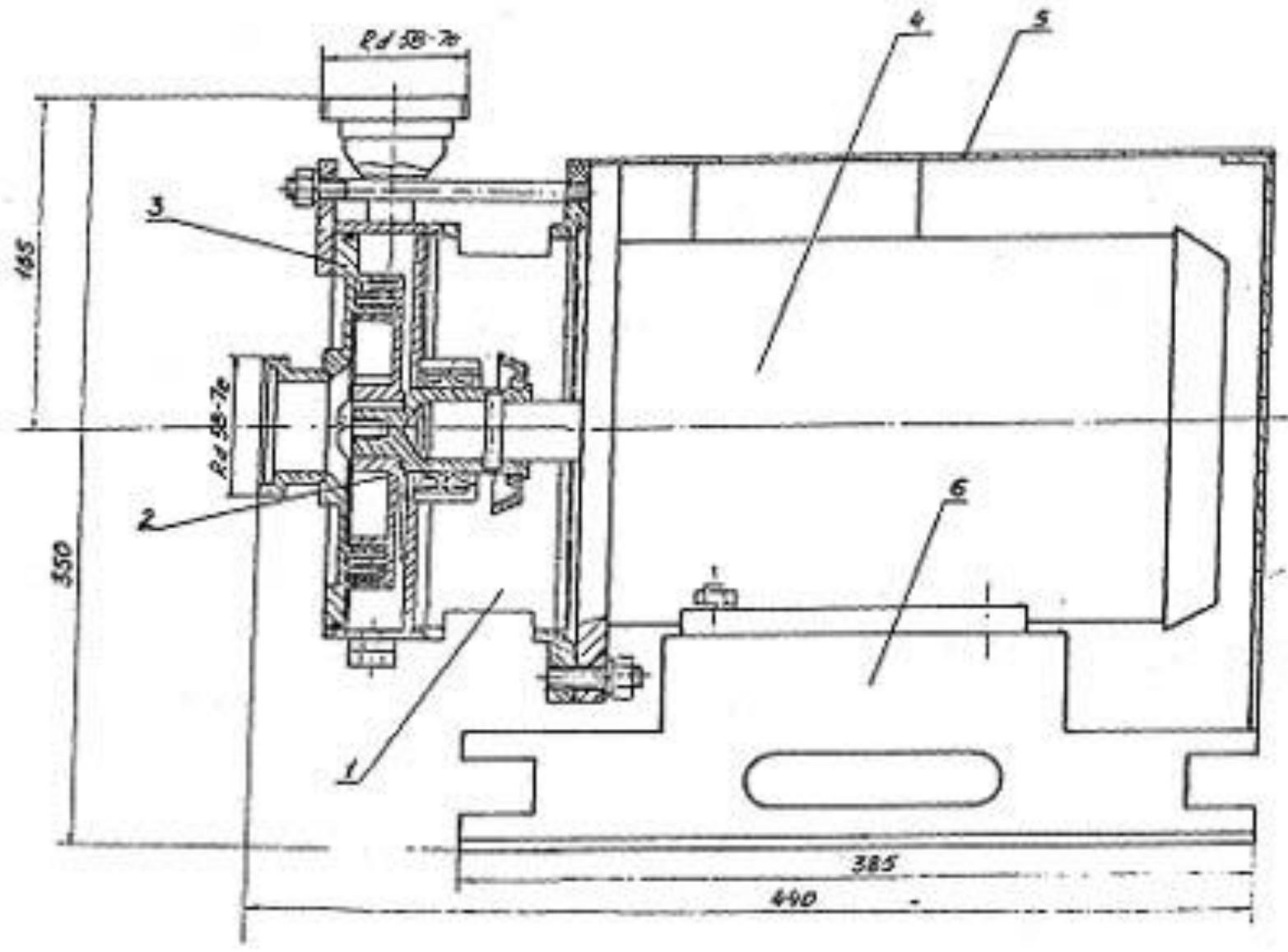
1. Корпус;
2. Крышка;
3. Вал;
4. Сменная мешалка (насадка);
5. Вращающийся скребок;
6. Разгрузочный клапан;
7. Для подключения оборудования;

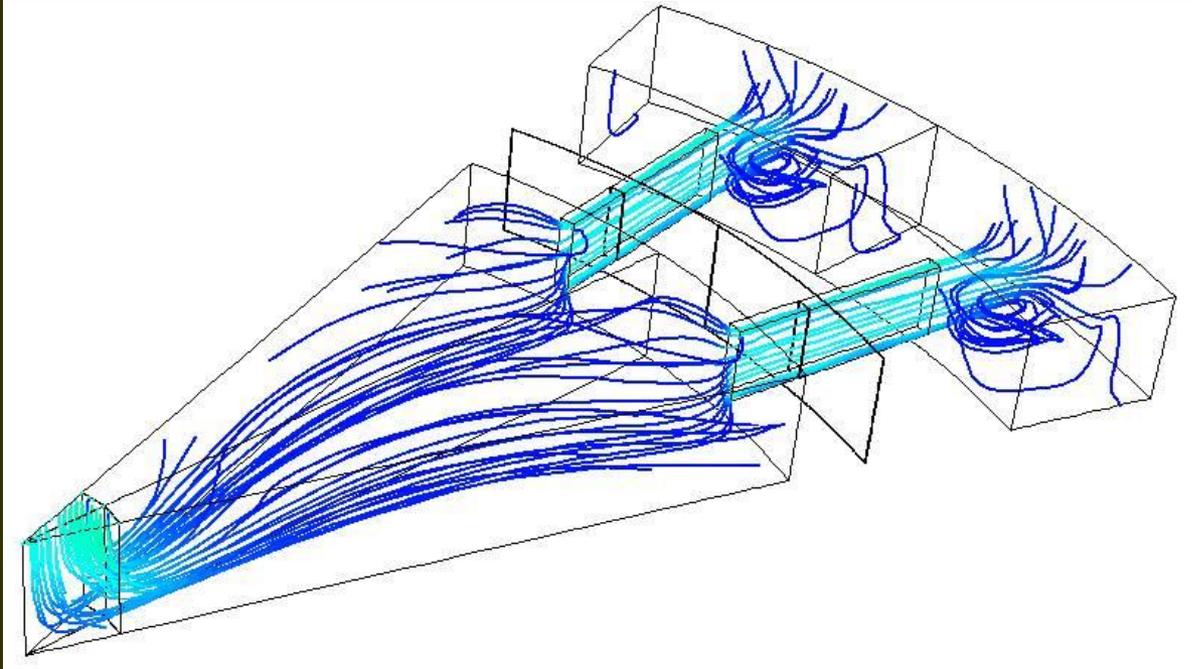
Устройство РПА с внешней циркуляцией в замкнутом цикле

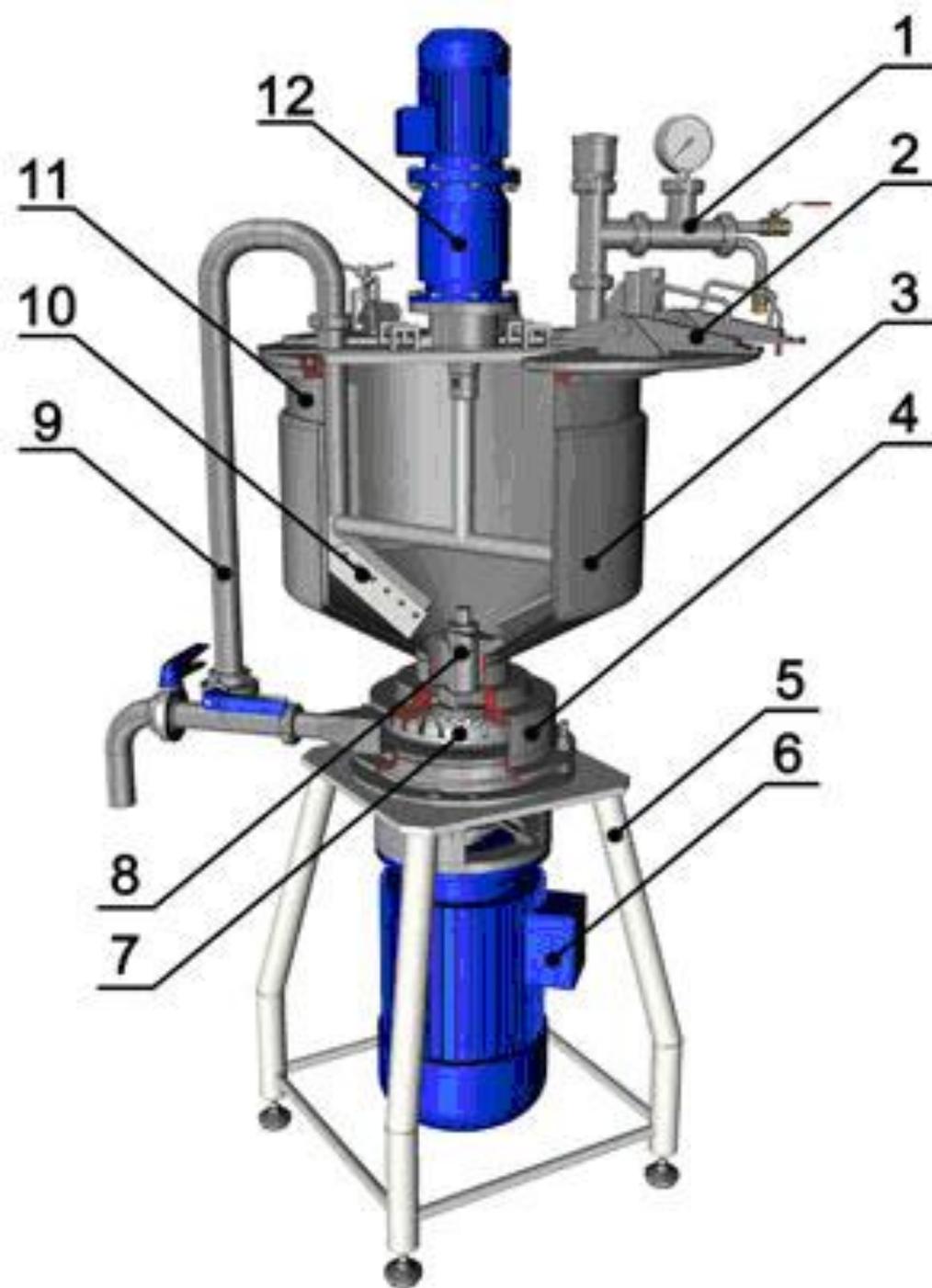


- 1 – мазевой котел;
- 2 – паровая рубашка;
- 3 – двигатель;
- 4 – РПА;









- 1 – камера вакуумотсоса с моновакуумметром и предохранительным клапаном,
- 2 – люк,
- 3 – теплообменная рубашка,
- 4 – роторно-пульсационное устройство,
- 5 – рама,
- 6 – привод ротора с режущей насадкой,
- 7 – узел диспергирования,
- 8 – режущая насадка,
- 9 – трубопровод рециркуляции,
- 10 – мешалка со скребком,
- 11 – чаша,
- 12 – привод мешалки.

Установки типа ГУРТ - система, сочетающая механическое и тепловое воздействие на продукт (смешивание, измельчение, диспергирование, гомогенизация, эмульгирование, деаэрация, вакуумирование, аэрирование, взбивание, нагревание, плавление, охлаждение, нагнетание).





Стандартизация эмульсий, суспензий, линиментов

- 1. Подлинность;**
- 2. Однородность**
- 3. Дисперсность частиц (размер частиц, распределение);**
- 4. Стабильность (эмульсии, суспензии):**
по величине отстоявшегося слоя (суспензии),
термостабильность – 8 ч при 45⁰С масляный слой не более 25%
морозостойкость – 10 ч при -10⁰С не должна расслаиваться;
- 5. Ресуспендируемость (суспензии)**
восстановление и сохранение однородности
24 ч при взбалтывании в течение 15-20 с,
3 суток – при взбалтывании в течение 40-60 с;
- 6. Сухой остаток (суспензии);**
- 7. Вязкость.**
- 8. Микробиологическая чистота.**

Стандартизация кремов, гелей, мазей, паст

1. Органолептический анализ;
2. **Однородность**
3. **Дисперсность частиц** (размер частиц, распределение);
в фармакопее Германии - не более 60 мкм, а в глазных мазях не более 50 мкм, Венгрии - в глазных мазях не более 20 мкм, Чехии - не более 30 мкм, а в глазных мазях не более 10 мкм, США - в глазных мазях не более 50 мкм.
3. pH водного извлечения;
4. Содержание лекарственных веществ;
5. Структурно-механические (реологические) свойства (консистенция);
6. Биодоступность (степень высвобождения лекарственных веществ);
7. Микробиологическая чистота

Статья ГФУ «Unguenta».

понятие «мази» включает все «мягкие лекарственные средства»: мази, гели, кремы, пасты, линименты, которые «характеризуются **специфическими реологическими свойствами** при установленной температуре хранения, имеют **неньютоновский тип течения** и могут характеризоваться **определенной структурной вязкостью, псевдопластическими, пластическими и тиксотропными свойствами**».

Реологические свойства мазей

пластичность, эластичность, структурная вязкость, тиксотропность

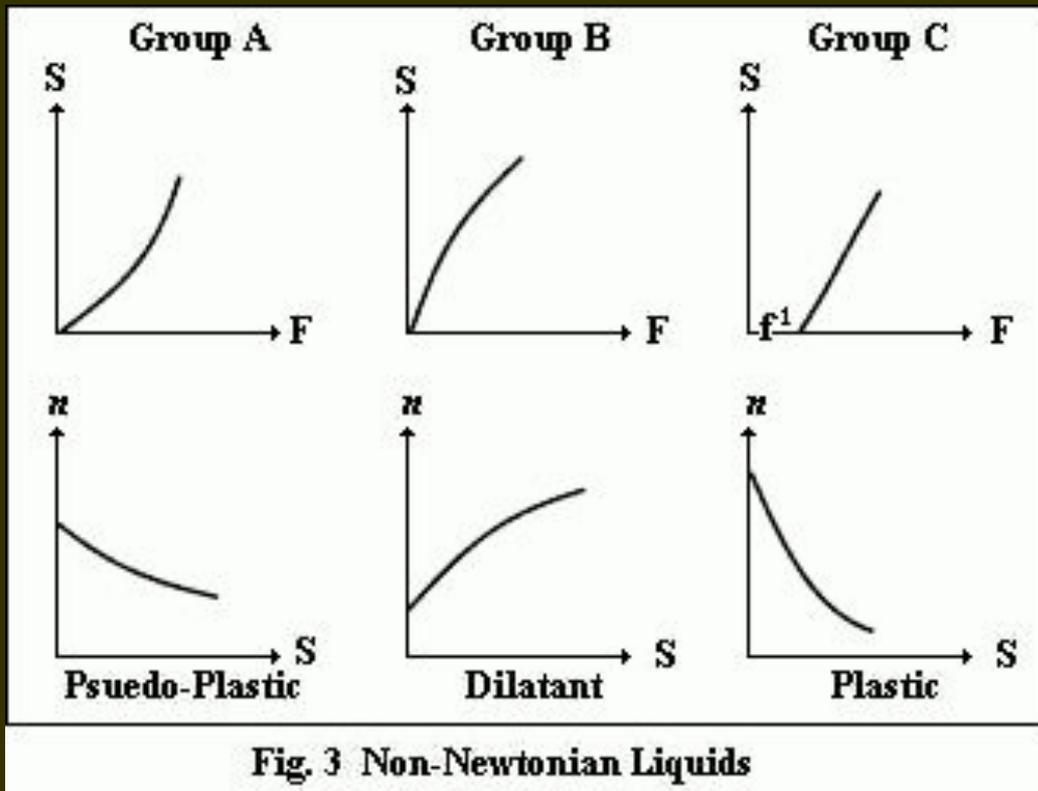
ПЛАСТИЧНОСТЬ — способность материала получать остаточные деформации без разрушения и сохранять их после снятия нагрузки;

ЭЛАСТИЧНОСТЬ (упругость) — свойство материала восстанавливать исходный размер и форму после деформации, вызванной приложением нагрузки. Если предел эластичности будет достигнут — наступает пластическая деформация.

СТРУКТУРНАЯ ВЯЗКОСТЬ, вязкость, связанная с возникновением структуры в жидкости и зависящая от градиента скорости течения. **СТРУКТУРНАЯ ВЯЗКОСТЬ** характерна для дисперсных систем (в т. ч. коллоидных растворов) и растворов ВМС.

При течении "структурированной" жидкости работа внешних сил затрачивается не только на преодоление истинной (ньютоновской) вязкости, но и на разрушение структуры, переориентацию вытянутых частиц в потоке.

Динамическая вязкость - отношение единицы силы, необходимой для смещения слоя жидкости на единицу расстояния, к единице площади слоя - дина-секунда на квадратный сантиметр (Пуаз - н грамм/сантиметр в секунду)



Где: n – вязкость жидкости
 S - «величина смещения»
 F - «сила смещения»

псевдо-пластичные жидкости

(жидкое мыло, меласса, большинство эмульсий.

тянучие и липкие жидкости,
 вязкость растет при увеличении сдвига (глинистая смесь и расплавленная карамель)

пластичные материалы,

вязкость снижается при увеличении смещения (но первоначальное смещение требует приложения большой силы, которая определяется пластичностью материала)

Тиксотропность — свойство дисперсной системы изменять свою структуру под влиянием механических воздействий и восстанавливать прежнюю структуру после прекращения этого воздействия.

Напряжение сдвига = сила F / площадь A).

Единицы: 1 Пас = 1 Н/м² (старые единицы: 1 дин/см² = 0,1 Пас).

$$\eta = \frac{\tau}{D} \cdot 100,$$

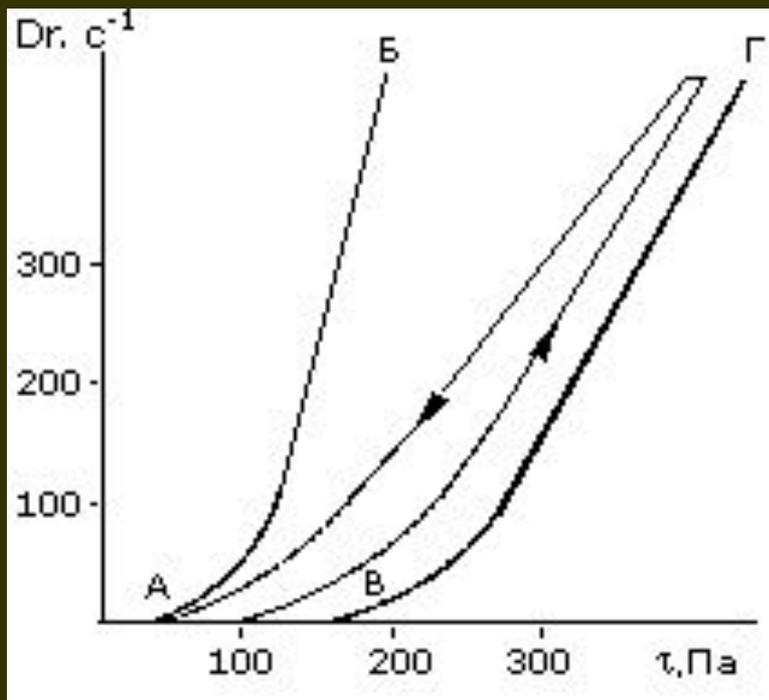
τ — напряжение сдвига;

η — вязкость жидкости (материала, тела)

D — скорость деформации (или градиент скорости сдвига)

Модель Бингама.

Представляет собой сочетание трех идеальных моделей: физических моделей – пружина поршень в вязкой среде соприкасающиеся тела

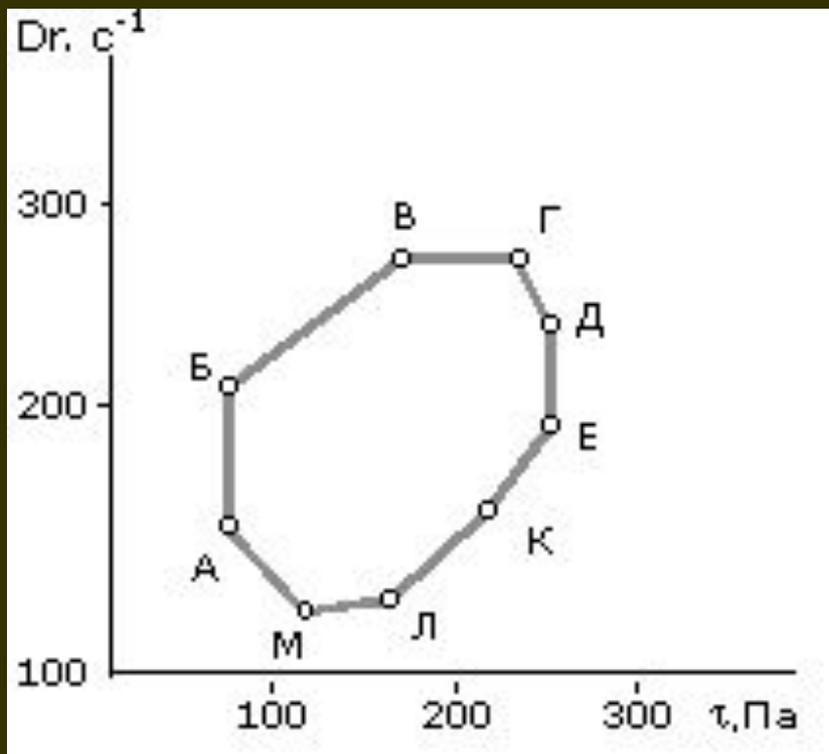


Оптимум консистенции гидрофильных мазей (АБ–ВГ) и реограммы течения мази

«восходящая» кривая, характеризует разрушение системы,
 «нисходящая» кривая, характеризует восстановление системы
 (объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения)

«петля гистерезиса»

Ширина «петли гистерезиса» может служить относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в дисперсной системе и характеризует намазываемость и распределение на поверхности, способность к наполнению туб при фасовке, выдавливаемость из туб и другие свойства мази.



реологический оптимум намазываемости

на кожный покров
(площадь АБВГДЕКЛМ)
характеризуется скоростями
сдвига $125\text{--}275\text{ с}^{-1}$ и скоростях
напряжениями сдвига $87\text{--}250\text{ Па}$.

Координаты: скорость сдвига — напряжение сдвига

Для гидрофильных мазей характеризуется скоростями сдвига $125\text{--}275\text{ с}^{-1}$ и развивающимися при этих скоростях напряжениями сдвига $87\text{--}250\text{ Па}$.

Для липофильных мазей удовлетворительна, если при скоростях сдвига $190\text{--}320\text{ с}^{-1}$ возникает напряжение сдвига в диапазоне $115\text{--}240\text{ Па}$.

Реологический оптимум консистенции

□ для гидрофильных мазей

предел текучести 45–160 Па и эффективная вязкостью 0,34–108 Па · с

□ для гидрофобных мазей

предел текучести 35–140 Па и эффективная вязкость 0,32–93,3 Па · с.

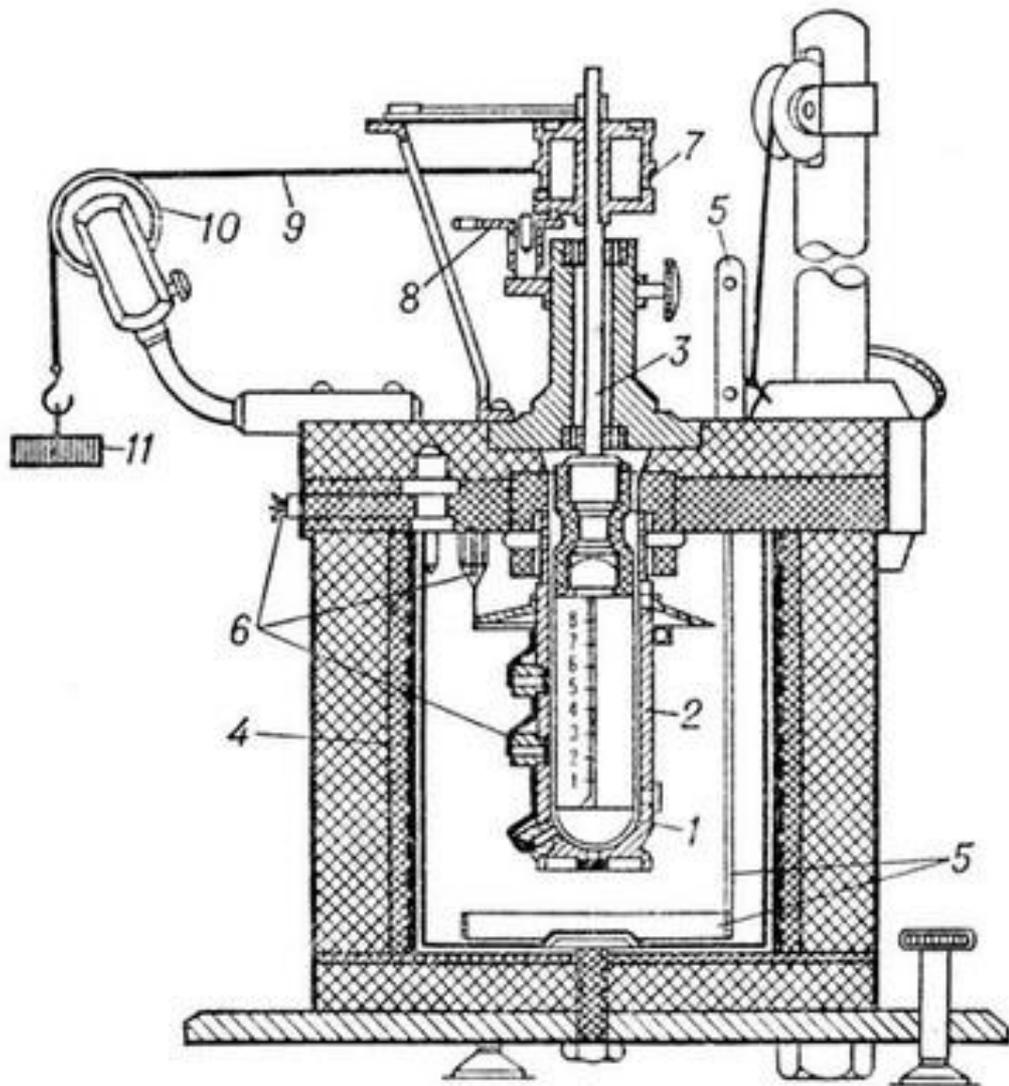
Реограммы текучести в диапазоне скоростей сдвига от 1,5 до 1312 с⁻¹ при 20°С
(предполагаемая температура хранения мази).

Вискозиметр ротационный **MT-201**, Brookfield, FANN 35SA

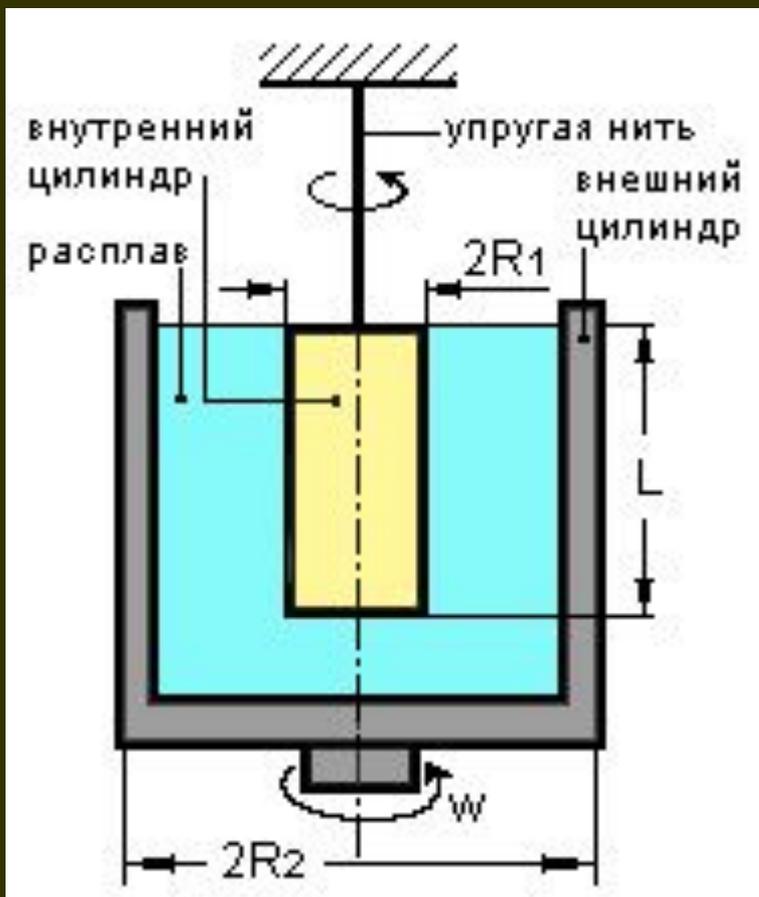


Работает на ротационном принципе измерения, создает заданную скорость сдвига и регистрирует напряжение сдвига.

В качестве чувствительных элементов используются коаксиальные цилиндры, конусы и параллельные пластинки.



- 1- измерительный цилиндр;
- 2- наружный вращающийся цилиндр;
- 3- стакан с испытуемой жидкостью;
- 4 - вал подвески измерительного цилиндра;
- 5 - привод наружного цилиндра; 6- градуированный диск;
- 7- реперный визир;
- 8 - динамометрическая пружина; 9- переключатель скоростей;
- 10 - пружинное сцепление;
- 11- шестерня привода для частот вращения 300-600 об/мин;
- 12 - шестерня привода для частот вращения 100-200 об/мин;
- 13 - червячное зацепление для частот вращения 3и 6 об/мин; 14- промежуточный вал;
- 15 - двухскоростной синхронный двигатель.



Одна из поверхностей приводится во вращение с постоянной скоростью. При этом вращательное движение передается жидкостью к другой поверхности.

Согласно теории метода предполагается отсутствие проскальзывания жидкости у поверхностей.

Момент вращения, передаваемый от одной поверхности к другой, является мерой вязкости жидкости. Для измерения крутящего момента вторая поверхность соединения с динамометрическим устройством.

