
ЖЛФ

Неводные растворы

Неводные растворы

Истинные растворы низкомолекулярных веществ – гомогенные дисперсные системы, в которых дисперсионной средой является жидкость, а дисперсной фазой являются ионы или молекулы.

- Для наружного применения – смазывания слизистых оболочек, примочки, ингаляции, полоскания, промывания, капли для носа и уха.
- ЛВ – антисептики, противогрибковые, местные анестетики, противомикробные, болеутоляющие противовоспалительные.

-
- По характеру (природе) дисперсионной среды различают ЖЛФ с:
 - водной,
 - вязкой (масла, глицерин, полиэтиленоксиды, силиконы),
 - летучей (этанол, эфир, метилсалицилат, хлороформ и др.) дисперсионной средой.
-

Неводные растворители

Летучие:

- Спирт этиловый
- Эфир медицинский
- Хлороформ

Нелетучие:

Димексид

Вязкие:

Глицерин

Масла жирные:

Миндальное масло

Персиковое масло

Абрикосовое масло

Оливковое масло

Подсолнечное масло

Касторовое масло

Вазелиновое масло

Полиэтиленоксид-400

Эсилон

Классификация неводных дисперсионных сред:

По происхождению (природе)

- Природные, органические (этанол, масла, глицерин и др.)
 - Синтетические и полусинтетические
 - Органические (димексид, ПЭГ)
 - Элементоорганические (полиорганосилоксановые жидкости)
-

По размеру (величине) молекулы

- НМВ (этанол, глицерин)

- ВМВ

(жидкую консистенцию имеют олигомерные вещества, а с высокой молекулярной массой – воскообразные, твердые)

Пример: ПЭГ 400 – жидкость

ПЭГ 1500 – воскообразная консистенция

ПЭГ 4000 – твердое вещество.

По степени гидрофильности

- Гидрофильные (глицерин)

- Липофильные (масла, хлороформ)

- Дифильные (этанол, димексид).

Требования к неводным растворам:

- Обладать выраженной растворяющей способностью или обеспечивать достижение оптимальной дисперсности ЛВ;
- Обеспечивать биологическую доступность лекарственных веществ;
- Не подвергаться микробной контаминации;
- Обладать оптимальными органолептическими свойствами;
- Биологически безопасными;
- Химически индифферентными;
- Экономически выгодными.

Неводные дисперсионные среды можно разделить на:

- **Не содержащие воды**

(хлороформ, эфир, все масла, силиконовые жидкости)

- **С частичным содержанием воды**

(глицерин – 10-16 %, этанол различной концентрации)

- **Применяемые в безводном виде или с частичным содержанием воды**

(ПЭГ, ДМСО и их растворы)

Технология изготовления неводных растворов (Приказ №308)

- **В концентрации по массе** изготавливают растворы ЛВ в **вязких и летучих** органических растворителях, выписываемых в прописи рецепта и дозируемых при изготовлении по массе (жирные и минеральные масла, глицерин, димексид, полиэтиленгликоли (ПЭГ) или полиэтиленоксиды (ПЭО), силиконовые жидкости, хлороформ, эфир);
- **По массе дозируют** также бензилбензоат, валидол, винилин (бальзам Шостаковского), деготь березовый, ихтиол, кислоту молочную, масла эфирные, скипидар, метилсалицилат, нитроглицерин, пергидроль.

Этанол (*Spiritus aethylicus*, *Spiritus vini*) спирт этиловый C_2H_5OH

(неводный условно, т.к. в ФТ используются водно-спиртовые растворы различной концентрации).

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

Этанол химически не индифферентен:

- ✓ ~~Окисляется до ацетальдегида и уксусной кислоты~~
- ✓ Гидролизуется с образованием метана, этилена.

-
- Для медицинских целей этанол **получают** **путем сбраживания крахмалсодержащего сырья** (в основном картофель, зерно) и последующей ректификацией, в процессе которой содержание примесей уменьшается в 300 раз.
 - Впервые этанол получен в XII веке при перегонке жидкостей, содержащих спирт (чаще всего вина), поэтому его называли Spiritus vini – «Дух вина».
 - Формула была установлена в 1807 г.
-

- **Спирт этиловый** - прозрачная, бесцветная, подвижная, летучая жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом, кипит при 78 °С, легко смешивается с водой, глицерином, эфиром, хлороформом, ацетоном;
- Легко растворяет неполярные вещества: органические кислоты, масла эфирные и жирные, камфору, 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.
- **Хранение:** в хорошо закупоренных емкостях, в прохладном месте, **вдали от огня, список Б.**

Хлороформ (Chloroformium)

трихлорметан CHCl_3 — бесцветная, прозрачная, подвижная, летучая жидкость с характерным запахом и сладким жгучим вкусом.

- Хорошо растворим в этаноле, эфире, жирных маслах, мало растворим в воде и не смешивается с глицерином. **Пары хлороформа не воспламеняются.**
- В неводных растворах прописывают **в комбинации с основным растворителем:** этанолом, маслами жирными и др. Широко используется в технологии линиментов.
- Хорошо растворяет кислоту бензойную, бутадион, камфору, левомецетин, хлорбутанолгидрат, ментол и др.

- **Хлороформ** обладает наркотическим и дезинфицирующим действием. Применяется ограниченно из-за сравнительно высокой токсичности ПДК - 250 мг/см³.
- На свету под действием кислорода воздуха медленно разлагается с образованием **водорода хлорида** и высокотоксичного **фосгена**, который в свою очередь разлагается до **хлора и оксида углерода**. Поэтому хлороформ необходимо хранить во флаконах темного стекла, наполненных доверху и плотно закрытых в прохладном, защищенном от света месте. **список Б**.
- **Дозируется по массе.**

■ Эфир медицинский (Aether medicinalis)

Эфир диэтиловый $C_2H_5 - O - C_2H_5$ — бесцветная, 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

- **Пары эфира токсичны** (ПДК = 300 мг/м³), стелются по полу и могут накапливаться на дальнем расстоянии от источника испарения.
- Пары эфира с воздухом, кислородом и закисью азота образуют **взрывоопасную смесь**.
- **При хранении** на свету образует нестойкие взрывчатые пероксиды, которые могут быть причиной самовоспламенения при комнатной температуре.
- **Хранение:** **список Б**.
В хорошо укупоренных емкостях, в прохладном, защищенном от света месте.

Глицерин (Glycerinum) $C_3H_5(OH)_3$

(1,2,3, - пропантриол)

Глицерин относится к растворителям:

- ✓ **ВЫСОКОКИПЯЩИМ** (Т кип. = 290 °С со слабым разложением);
- ✓ **ВЫСОКОВЯЗКИМ** (вязкость при 20 °С - 1450 мПа·с; при 40°С - 280 мПа·с);
- ✓ **нелетучим** (характеризуется по температуре испарения);
- ✓ **ПРОТОННЫМ** (является хорошим донором протонов и обладает высокой диэлектрической проницаемостью), т.е. имеет сродство к полярным веществам (например, кислота борная, натрия тетраборат, кислота карболовая (фенол), хлоралгидрат и др.).

Используется в аптеке 86-90% водный раствор плотностью 1,224-1,235 г/мл.

Глицерин - бесцветная, сиропообразная жидкость, сладкого вкуса, без запаха.

Высоко гигроскопичен, во всех соотношениях смешивается с водой, не растворяется в эфире и жирных маслах.

- В концентрации 25 % и выше не подвергается микробной контаминации, более разбавленные растворы являются хорошей питательной средой для микроорганизмов.

Дозируется по массе.

- **Хранение:** в хорошо закупоренных емкостях.

- **Наиболее часто в аптеках изготавливают** глицериновые растворы натрия тетрабората и растворы Люголя для наружного применения.
- Натрия тетраборат в глицерине растворяется в соотношении 1:1,5 с образованием глицероборной кислоты и ее натриевой соли.

При изготовлении растворов Люголя

йод растворяют в насыщенном водном растворе калия иодида.

Насыщенный раствор KI может быть получен:

- а) растворением KI в нескольких каплях воды (растворимость 1:0,75)
- б) при нагревании KI в небольшом количестве глицерина, содержащего 10 - 16 % воды.

Масла жирные (Olea pinguis)

смесь глицеридов высших жирных кислот, содержат фосфатиды, свободные жирные кислоты, токоферолы, пигменты и др. в-ва.

Масла жирные - прозрачные, обычно слегка окрашенные маслянистые жидкости без запаха 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).

Масла жирные - высоковязкие, нелетучие, неполярные растворители (диэлектрическая проницаемость менее 15)

- Растворяют вещества неполярного характера (ментол, тимол, камфору, фенол, кислоту бензойную, жирорастворимые витамины и др.)
 - Практически нерастворимы в воде, мало растворимы в этаноле (исключение - масло касторовое). Легко растворяются в диэтиловом эфире и хлороформе.
 - Биологически безвредны, фармакологически индифферентны.
 - **Дозируют по массе**
-

-
- **Химически нестабильны** – окисляются с образованием пероксидов и альдегидов – масла прогоркают, приобретают неприятные вкус и запах.

Свет, кислород воздуха, а также влага и микроорганизмы усиливают эти процессы.

- **Хранение:** в хорошо закрытых, наполненных доверху емкостях, в прохладном, защищенном от света месте.

Требования: (согласно ГФ Х ст. 472)

- определенная плотность,
 - показатель преломления,
 - кислотное число,
 - йодное число,
-
- число омыления.

Масло вазелиновое - парафин жидкий

(Oleum Vaselini, Paraffinum liquidum)

продукт переработки нефти, смесь предельных углеводородов от $C_{10}H_{22}$ до $C_{15}H_{32}$.

- Бесцветная, прозрачная, маслянистая жидкость, без вкуса и запаха.
- Масло вазелиновое химически инертно,
- Микробиологически стабилено.
- Нерастворимо 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
 $\text{SO}-(\text{CH}_3)_2$ сероорганическое соединение.

- **Апротонный диполярный растворитель** (диэлектрическая проницаемость при 20 °С - 48,9), обладает способностью растворять полярные, диполярные и некоторые неполярные вещества.
- Относится к **маловязким растворителям**
- Димексид - бесцветная прозрачная гигроскопичная жидкость со специфическим запахом.
- **Хорошо смешивается** с этанолом, ацетоном, глицерином, хлороформом, эфиром, маслом касторовым. С водой смешивается во всех пропорциях.

- Учитывая высокую растворяющую способность димексида, растворы многих веществ могут быть получены **без нагревания**.

Например, йод, анестезин, ментол растворяются в димексиде в соотношении 1:1, кислота салициловая 1:4, новокаин 1:10 при комнатной температуре.

- ДМСО способен быстро проникать через здоровые и поврежденные ткани, усиливая всасывание ЛВ. Оказывает обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, обладает антимикробной активностью.

- **Хранение:** в плотно закрытых емкостях, в защищенном от света месте.

- **Дозируют по массе**

Полиэтиленоксид - 400

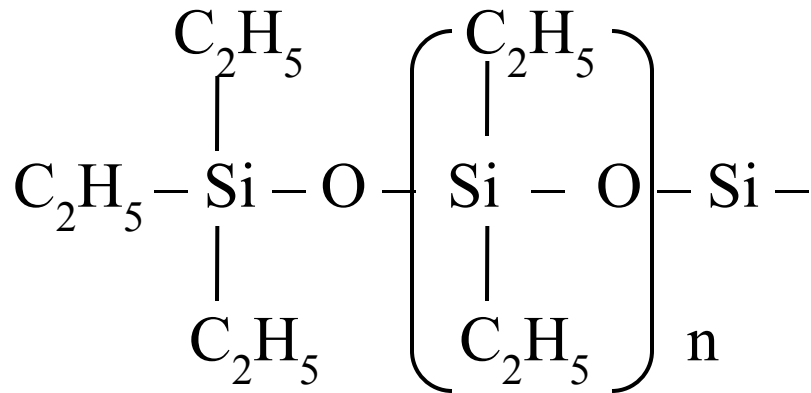
(Polyaethylenoxidum- 400) $\text{H}(\text{OCH}_2 - \text{CH}_2)_n\text{OH}$ ($n = 10$)

ПЭО-400 – продукт полимеризации этиленоксида в присутствии воды. Бесцветная, прозрачная, вязкая, гигроскопичная жидкость со слабым характерным запахом и сладковатым вкусом.

- **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)

полимерные соединения, цепи молекул которых состоят из чередующихся атомов кремния и кислорода, а свободные валентности у кремния замещены органическими радикалами.



эсилон – 4 (n = 5)

эсилон – 5 (n = 12)

-
- **Силиконовые жидкости 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. По структуре они могут быть: линейные, сетчатые и циклические.
 - **Дозируются по массе**
-

Бензилбензоат (Benzyl benzoate)

Бензиловый эфир бензойной кислоты.

- Маслянистая жидкость светло-желтого цвета, с ароматным запахом и резким вкусом.
 - Растворяет вещества нерастворимые в воде. Применяется как сорастворитель с жирными маслами.
 - Фармакологически активен.
 - Микробиологически стабилен.
-

Пропиленгликоль (Propylenglycol).

Полимерный растворитель.

- Прозрачная, вязкая, бесцветная, гигроскопичная жидкость, сладковатого вкуса, без запаха.
 - Смешивается с водой, спиртом, не смешивается с жирными маслами.
 - Микробиологически стабилен.
-

Водно-спиртовые растворы

- Выписанное в рецепте количество спирта соответствует объемным единицам измерения.
- При разведении спирта используют таблицы, приведенные в ГФ и в пр.№308 (Прил. 10, 11).
- **Норма отпуска спирта учетной концентрации** в пересчете на массу составляет **50 г**.
В случае указания в рецепте "По специальному назначению" - не более **100 г**.
- Для учета спирта по массе используют таблицы (Прил.12 табл. 1-11).
- При изготовлении лекарственных форм спирт дозируют по объему, не уменьшая объем, указанный в рецепте, на величину его прироста при растворении лекарственных веществ.
- **Общий объем** учитывают при контроле качества лекарственной формы.

- Изменение объема при растворении ЛВ, учитываемое при контроле, рассчитывают ΔV , используя значения КУО лек. веществ (Прил. 9).

- При изготовлении стандартных спиртовых растворов используют спирт в концентрации, указанной в НД (Прил. 3).

- Если в прописи рецепта без указания концентрации выписан раствор, представленный в НД несколькими концентрациями лекарственного вещества, отпускают раствор с меньшей концентрацией, т. е. растворы:

левомицетина - 0,25%,

бриллиантового зеленого, йода, кислоты борной, ментола, кислоты салициловой,

резорцина - 1%,

камфоры - 2%

Rp: Mentholi 1,5

Novocaini 2,0

Anaesthesini 2,0

Spiriti aethylici 70% - 70 ml

Misce. Da. Signa: протирать пораженные участки
кожи

- Раствор для наружного применения
 - ЛФ представляет собой раствор ЛВ в этаноле;
 - Несовместимостей не выявлено.
 - Проверка доз не проводится т.к. наружное применение,
 - Норма отпуска спирта этилового не завышена.
-

■ **Novocainum** – б/ц кристаллы или белый кристаллический порошок, б/з, горького вкуса, олр в воде, лр в спирте, мр в хлф, пнр в эфире. **Список Б.**

■ **Anaesthesinum** – белый кристаллический порошок б/з, слабо горького вкуса, вызывает чувство онемения на языке, омр в воде, лр в спирте, эфире, хлф, тр в жирных маслах и разведенной соляной кислоте, разлагается на свету. **Список Б.**

■ **Mentholum** – б/ц кристаллы с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом, летуч при комнатной температуре и перегоняется с водяным паром, образует эвтектические смеси с камфорой, хлоралгидратом, фенолом, резорцином, тимолом, омр в воде, олр в 95 % спирте, эфире, уксусной кислоте, лр в жидком парафине, жидких маслах.

■ **Spiritus aethylicus** – прозрачная, б/ц, подвижная, летучая жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом, смешивается во всех соотношениях с водой, эфиром, глицерином, огнеопасна, при хранении выветривается

Оборотная сторона ППК

ментол 1,5	КУО 1,10
новокаин 2,0	КУО 0,81
анестезин 2,0	КУО 0,85

спирт этиловый

в рецепте указана концентрация 70%,
для получения его из 95% этанола по таблице ГФ Х1,
вып.1, с.318

спирта 95%	737 мл	- 1000 мл	
	x	- 70 мл	x = 51,59 мл

воды	288 мл	-1000 мл	
	x	- 70 мл	x = 20,16 мл

Общий объем $70 + 1,5 \times 1,1 + 2,0 \times 0,81 + 2,0 \times 0,85 =$
74,97 мл

ППК

Дата

рецепт №

Mentholum 1,5

Anaesthesinum 2,0

Novocainum 2,0

Spiritus aethylicus 95% - 51,59 ml

Aqua purificata 20,16 ml

Volume solutionis 75ml

Подписи:

Технология изготовления

1. Растворение

В отпускной флакон темного стекла на ВР5 последовательно отвешивают 1,5 г ментола, 2,0 г новокаина и 2,0 г анестезина, затем отмеривают 51,59 мл спирта этилового 95%, растворяют вещества, покачивая флакон, и добавляют 20,16 мл воды очищенной, перемешивают

2. Фильтрация

В случае необходимости фильтруют через сухой ватный тампон в сухой флакон.

3. Упаковка с укупоркой

укупоривают полиэтиленовой пробкой, проверяя герметичность укупорки (раствор не должен подтекать под края пробки)

Оформление к отпуску:

этикетка «Наружное», на которой указывается № аптеки, № рецепта, ФИО больного, способ применения, дату изготовления, срок годности и цену.

Дополнительно наклеиваем этикетку
«Сохранять в прохладном
защищенном от света месте»,
«Беречь от огня»

выписывается сигнатура т.к. этанол находится на ПКУ.

Контроль при отпуске:

1. Анализ документации: № препарата, рецепта, ППК соответствуют; расчеты сделаны верно, ППК выписан правильно, выписана сигнатура;
2. Оформление: этикетка и предупредительные надписи, препарат имеет товарный вид;
3. Упаковка: объем флакона соответствует объему лекарственной формы, цвет стекла соответствует физико-химическим свойствам входящих состав препарата ингредиентов, при переворачивании флакона раствор не подтекает под пробку;
4. Органолептический контроль: раствор прозрачен, бесцветен, без механических включений, со специфическим запахом входящих в состав ингредиентов, объем 75 мл в соответствии с рецептом;
5. отклонения в объеме соответствуют нормам допустимых отклонений для растворов:
 $75 \pm 3 \%$; 72,8 – 77,2 мл

Технология изготовления растворов на вязком растворителе

- Изготавливают растворы по массе, в сухом отпускном флаконе
- Тарируют отпускной флакон, отвешивают в него ЛВ, затем растворитель
- Обязательно взвешивают пустой флакон, в ППК отмечают $M_{\text{флак}}$ без крышки =
- При использовании растворов на вязких растворителях (глицерин, масла) применяют нагревание на водяной бане для ускорения процесса растворения (уменьшается прочность кристаллической решетки, увеличивается скорость диффузии и снижается вязкость растворителя).
- **Фильтруют** через двойной слой сухой марли

- Летучие - спирт, хлороформ, эфир, бензин – огнеопасны
 - Фенол кристаллический - вызывает ожоги, берут только пинцетом
-