

Жидкие лекарственные формы Лекция № 9

Тема: Растворы ВМВ

Растворы ВМВ – истинные растворы, структурной единицей которых являются макромолекулы (макроионы) размером 1 – 100 нм.

Макромолекулы имеют форму длинных вытянутых или свернутых в клубки цепей или сферических глобул.

Свойства ВМВ 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 ВМВ определяемые химическим строением

1. Молекулы дифильны, т.е. содержат:
полярные группы (гидрофильные) –ОН, –СООН, –NH₂ и т.д. – хорошо взаимодействуют с водой, гидратируются и неполярные группы (гидрофобные) –СН₃ – сольватируются неполярными жидкостями (бензол, петролейный эфир) и могут гидратироваться.
2. Попадая в воду молекулы ВМВ ведут себя как высокогидрофильные вещества, вследствие преобладания полярных групп

Свойства растворов ВМВ:

1. ~~Однофазные молекулярно-дисперсные~~
(гомогенные) системы
2. Высокая вязкость и способность к тиксотропии - структурированные системы
3. Обладают способностью светорассеивания, приводящей к опалесценции
4. Медленная диффузия
5. Не способны проникать через полупроницаемые мембраны
6. Обладают высоким осмотическим давлением

Растворы ВМВ занимают промежуточное положение между истинными и коллоидными растворами

Сходство в свойствах с истинными р-рами

1. Физико-химическая природа растворения
2. Самопроизвольность процесса растворения
3. Агрегативная и термодинамическая устойчивость

Сходство в свойствах с коллоидными растворами

1. слабая степень диффузии
2. непрозрачность в отраженном свете
3. большая молекулярная масса

Отличия в свойствах от коллоидных растворов

1. представляют собой однофазную, гомогенную систему
2. растворению всегда предшествует набухание

Классификация

Способ получения

Синтетические и полусинтетические

- ✓ поливинилпирролидон (ПВП)
- ✓ поливиниловый спирт (ПВС)
- ✓ метилцеллюлоза (МЦ)
- ✓ натрий карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ)
- ✓ полигликоли, полиамиды

Природные

- ✓ белки — (желатин, желатоза, коллаген, ферменты: пепсин, трипсин и др.)
- ✓ высшие полисахариды (крахмал, целлюлоза, декстрины, пектиновые вещества, слизи, камеди)

По особенностям растворения

ВМВ

**неограниченно
набухающие**

стадия набухания
самопроизвольно переходит
в стадию собственно
растворения без изменения
внешних условий

Глобулярные белки (пепсин и др.), растительные экстракты (белладонны, солодки и др.), дубильные вещества, танин.

**ограниченно
набухающие**

для перехода стадии
набухания в стадию
собственно растворения
требуется изменение условий
растворения

желатин, крахмал,
производные целлюлозы,
ПВП, ПВС и др.

По применению

- ✓ **ЛВ** – белки (пепсин, трипсин, желатин, крахмал и т.д.)
- ✓ **ВВ** - компоненты основ для мазей и суппозиториев, эмульгаторы (эмульсии), стабилизаторы (суспензии), пролонгаторы (глазные капли), покрытия дозированных форм (например, крахмал, желатин, МЦ и ее производные, РАП, ПВС, ПАА и др.)
- ✓ **Материалы тары и упаковки**

Процесс растворения ВМВ идет в две стадии:

- Набухание;
- Собственно растворение

Процесс растворения ВМВ зависит:

- структуры ВМВ
- расположения молекул в пространстве
- взаимодействия

Набухание — самопроизвольный процесс увеличения объема ВМВ за счет поглощения низкомолекулярного растворителя.

Первая стадия — гидратация (сольватация) макромолекул ВМВ молекулами растворителя, сопровождается выделением теплоты набухания

Вторая стадия - проникновение растворителя между макромолекулами ВМВ и заполнения свободных пространств по следующему механизму:

1. за счет капиллярных сил и гидратации полярных групп ВМВ,
2. гидратация ослабляет межмолекулярные связи, образующиеся просветы заполняются новыми молекулами растворителя,
3. макромолекулы, получив способность к тепловому движению, начинают медленно диффундировать в фазу растворителя.

По форме молекул ВМВ

линейная

(МЦ, крахмал) 400-500 нм

ограниченно набухающие

Две стадии: набухание и растворение. Набухая ВМВ увеличиваются в V в 10 -15 раз. ВМС поглощает растворитель, а само в нем не растворяется (образуется студень), т.к. сохраняются прочные мостики, которые растворитель не в состоянии разорвать. Для образования раствора необходима тепловая энергия.

сферическая

(белки)

неограниченно набухающие

стадия набухания переходит в стадию растворения очень просто, молекулы легко гидратируются и переходят в раствор. ВМС поглощает растворитель, а затем при той же температуре переходит в раствор

-
- ✓ При ограниченном набухании ВМВ поглощает растворитель, но не растворяется, несмотря на продолжительность контакта.
 - ✓ В результате ограниченного набухания ВМВ всегда образуется гель.
 - ✓ Набухание ВМВ происходит в жидкостях, близких по химическому строению.

Биофармацевтические аспекты

- ✓ Высаливающая активность анионов: SO_4^{-2} > цитрат > ацетат > Cl^- > NO_3^-
- ✓ Высаливающая активность катионов: Li^+ > Na^+ > K^+
- ✓ Под действием низких температур возможно **застудневание или желирование** р-ров ВМС, т. е. переход раствора из свободнодисперсного состояния в связнодисперсное (гель), которое сопровождается полной утратой текучести.
- ✓ **Застудневание** может продолжаться и в самом геле, явление "**синерезиса**" (разделением геля на две фазы и выделением из студня воды).

При добавлении этанола, глицерина, электролитов к растворам ВМВ возможно:

- ✓ **Высаливание**, обусловленное снижением растворимости ВМВ, которое выделяется в виде хлопьев, осадка.
Высаливание возможно и при изменении температуры.
- ✓ **Коацервация** – расслоение раствора ВМВ на два слоя – один слой (концентрированный раствор ВМВ в растворителе) и второй слой (разбавленный раствор того же полимера).

Изготовление растворов неограниченно набухающих ВМВ

- ✓ *Пепсин* – протеолитический фермент, глобулярный белок, получаемый из слизистой оболочки желудка свиньи.
- ✓ Применяют **2%, 3% и 4%** растворы в сочетании с раствором HCl.
- ✓ Растворение практически не отличается от растворения НМВ. Молекулы легко гидратируются и переходят в раствор.
Стадия набухания непосредственно переходит в стадию растворения **без изменения внешних условий.**

При изготовлении растворов пепсина следует помнить:

✓ **Пепсин термолабильный белок** (растворы пепсина не нагревают)

✓ **Пепсин инактивируется в сильно кислой среде** (пепсин растворяют в максимально разбавленных растворах HCl)

✓ **В кислой среде заряжается положительно** (как амфотерное соединение за счет наличия карбоксильных и амино- групп аминокислот);

✓ Растворы пепсина, во избежание адсорбции фермента, никогда **не фильтруют через фильтровальную бумагу**, которая в водной среде гидролизуетсся с образованием

Изготовление растворов неограниченно набухающих ВМВ

Растворы камедей (абрикосовая, аравийская камеди)

Растворы камедей замедляют всасывание введенных с ними ЛВ. В виде макромолекул камеди не всасываются в ЖКТ или всасываются очень медленно в полуразрушенном виде.

Слизи (крахмальная) Уменьшают местное раздражающее действие ЛВ (например, хлоралгидрата). Вкусовые ощущения (кислого) уменьшаются, если эти вкусовые вещества введены вместе со слизью. Слизи уменьшают воспалительные явления слизистых оболочек (боль, спазмы).

Растворы экстрактов

В составе густых и сухих экстрактов находятся в большем или меньшем количестве камеди, слизистые вещества, растительные белки и т.д.

Изготовление растворов ограниченно набухающих ВМВ

✓ **Желатин** — белок, линейные молекулы которого, переплетаясь, в пространстве образуют сетчатый каркас, поэтому для процесса растворения желатина характерна выраженность стадии набухания.

Стадия набухания желатина переходит в собственно стадию растворения только при нагревании на водяной бане **через 30 – 40 минут набухания при комнатной температуре.**

✓ При хранении в условиях комнатной температуры и холодильника растворы застудневают.

Биофармацевтические аспекты:

Желатин повышает свертываемость крови (применяется как кровоостанавливающее средство внутрь, парентерально и наружно в составе суппозиторий и мазей)

В качестве основ для мазей применяют желатин-глицериновые гели, которые содержат от 1 до 3% желатина, до 30% глицерина, 70 – 80% воды очищенной.

Изготовление растворов ограниченно набухающих ВМВ

- ✓ **Крахмал** - полисахарид, состоящий из не растворимого в воде, но набухающего в ней амилопектина (разветвленная структура) – 80% и растворимой в воде амилозы (линейная структура) – 15%, белков (до 1,5%), клетчатки (0,2%) и минеральных веществ (0,3-0,62%).
В холодной воде крахмал нерастворим, а в горячей воде крахмальные зерна набухают, разрываются и образуют вязкий гидрозоль (крахмальный клейстер).
- ✓ **Растворы крахмала готовят по массе.**
- ✓ Если концентрация раствора не указана, то готовят **2% раствор крахмала** по прописи ГФ VII издания

✓ **ВВ** (для стабилизации эмульсий) - 10% раствор крахмала.

(для стабилизации суспензий) - 5% раствор

✓ **С лечебно-профилактической целью** (гель) и в качестве ВВ (склеивающее средство при изготовлении пилюль) - 7% раствор крахмала в глицерине

Состав:	2% р-р	5%р-р	10% р-р	7% р-р в глицерине
Крахмал	2 ч.	2,5 ч.	5 ч.	7,0
Вода очищенная холодная	8 ч.	5 ч.	10 ч.	7,0
Вода очищенная горячая	90 ч.	42,5 ч	35 ч.	
Глицерин				93,0

Изготовление растворов ограниченно набухающих ВМВ

✓ **Эфиры целлюлозы** - порошки или волокнистые материалы, без вкуса, запаха. Гели целлюлозы бесцветны, фармакологически безвредны. Применяют 0,5 – 8% гели **МЦ** (150 000-300 000), 1-6% гели **NaКМЦ** (75 000-85 000). Используются как пролонгаторы глазных капель, эмульгаторы и стабилизаторы суспензий и эмульсий

✓ **Регенкур** – сшитая форма натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Гранулированный порошок кремового цвета, аморфный, без запаха. Набухает в воде с образованием полупрозрачного геля.

РАП

(редкосшитые акриловые полимеры)

0,25-2,0% - гели (загустители и стабилизаторы жидких и вязких дисперсных систем)

НН4 САКАП (аммонийная соль редкосшитого сополимера акриловой кислоты с аллиловым эфиром пентаэритрита) – аморфный порошок белого цвета, набухает и растворяется в воде, этаноле и других гидрофильных растворителях.

В качестве основы для мазей применяют водные 2% гели в смеси с ПЭО – 400 (от 20 до 60%).

Поливиниловый спирт (ПВС)

Порошок белого или желтоватого цвета, нерастворимые в этаноле.

В воде и глицерине ПВС растворим при нагревании. Водные растворы ПВС обладают высокой вязкостью. Для изготовления мазей можно применять в концентрации до 15%.

Используется как эмульгатор, загуститель и стабилизатор суспензий.

✓ **Полиакриламид (ПАА)**

растворим в воде и глицерине, 1% раствор пролонгатор глазных капель (совместим со многими консервантами и ПАВ)

✓ **Поливинилпирролидон (ПВП)**

(м.м. 12 600-35 000) - растворим в воде, спирте, глицерине, легко образует комплексы с ЛВ (витамины, антибиотики), используется как стабилизатор эмульсий и суспензий, пролонгатор.

Изготовление растворов желатина

- ✓ Растворы желатина изготавливают в массо-объемной концентрации.
- ✓ В выпарительной фарфоровой чашке желатин заливают 10-кратным количеством воды очищенной комнатной температуры и оставляют для набухания в течение 30 – 40 минут.
- ✓ Затем добавляют остальной объем воды и нагревают на водяной бане (t 40 – 50°C) до полного растворения желатина.
- ✓ После фильтрования, если необходимо (испарение воды при нагревании), объем раствора доводят водой до заданного.

Изготовление растворов крахмала

- ✓ В выпарительной чашке на металлической сетке нагревают до кипения воду очищенную. Выливают в нее изготовленную суспензию (взвесь) крахмала. Смесь вновь доводят до кипения и кипятят 1-2 минуты. (**не перегревать**, так это приведет к гидролизу крахмала и последующей деструкции)
- ✓ Раствор натрия бромиды и хлоралгидрата добавляют к охлажденному раствору крахмала.
- ✓ В случае необходимости (испарение воды при нагревании), добавляют воду очищенную до требуемой массы.

-
- ✓ Растворы МЦ, NaКМЦ, поливинола в концентрации до 3% изготавливают **в массо-объемной концентрации**
 - ✓ Растворы МЦ, NaКМЦ, поливинола в концентрации 3 и более % изготавливают **в концентрации по массе**

Изготовление растворов метилцеллюлозы

- ✓ МЦ заливают $\frac{1}{2}$ количеством воды очищенной, нагревают (t 50 – 70°C). Охлаждают до комнатной температуры, добавляют остальную воду и размешивают механической мешалкой до полного растворения.
- ✓ При отсутствии мешалки (при перемешивании в ступке) процесс растворения проходит значительно медленнее.

Изготовление растворов натрий карбоксиметилцеллюлозы

NaКМЦ заливают $\frac{1}{2}$ количеством воды очищенной, тщательно размешивают. Через 30 – 60 минут добавляют остальную воду, нагретую (t 50 – 70°С) до полного растворения.

Изготовление гелей регенкура

Гели регенкура необходимо изготавливать в асептических условиях, т.к. они применяются на раны и ожоговые поверхности.

Регенкур, предварительно стерилизованный горячим воздухом, заливают рассчитанным количеством стерильной воды очищенной и оставляют для набухания на 30 – 40 минут, добавляют глицерин, перемешивают до получения вязкого прозрачного геля.

Изготовление растворов поливинилового спирта (ПВС)

Навеску поливинилового спирта заливают холодной водой, оставляют для набухания на сутки, затем нагревают на водяной бане (t 80 – 90 °С), периодически помешивая до полного растворения.

Изготовление растворов NH₄ САКАПа

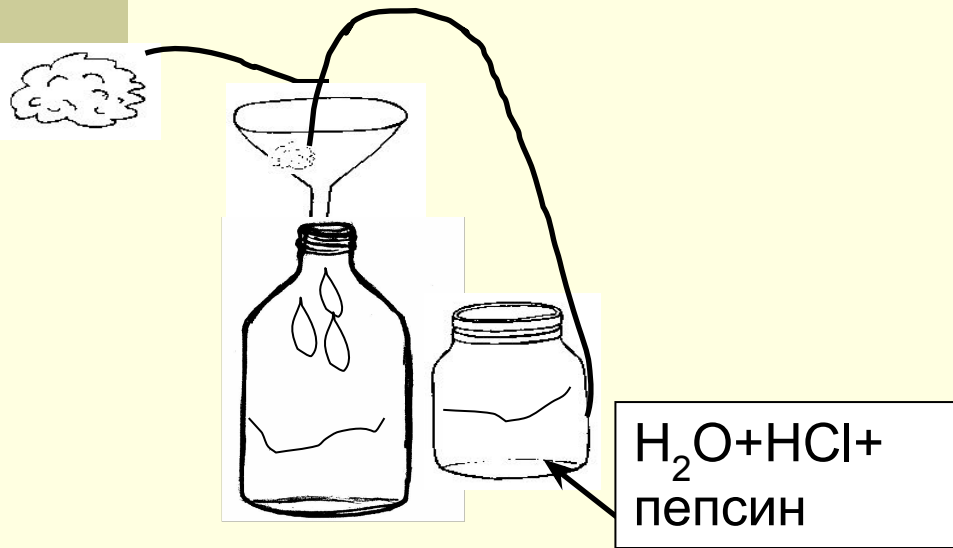
Порошок **NH₄ САКАП** тонким слоем насыпают на поверхность рассчитанного количества воды очищенной и оставляют для набухания в течение часа.

Затем перемешивают с помощью механической мешалки со скоростью 100 об/мин, до получения гомогенного раствора (геля).

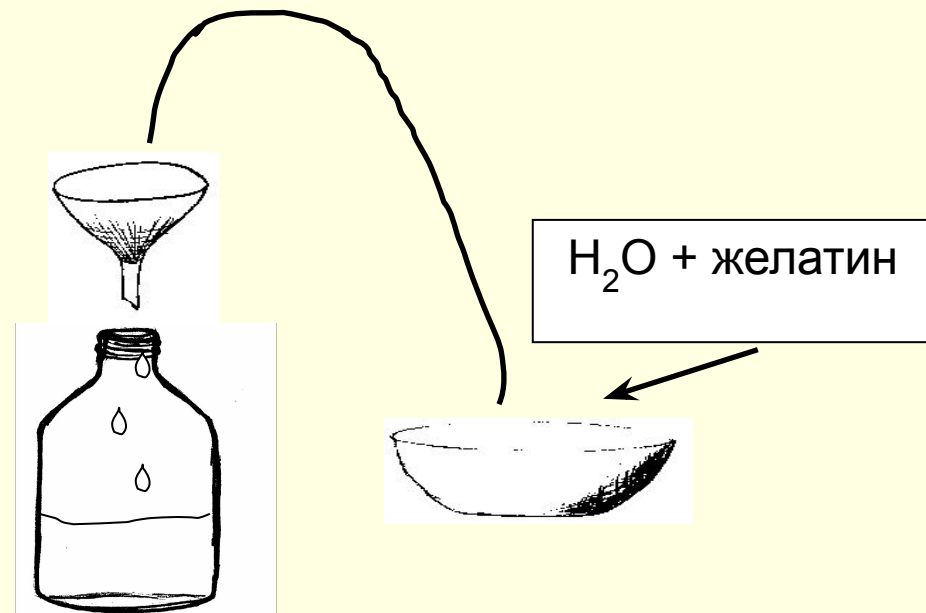
Фильтрация растворов высокомолекулярных веществ

Растворы пепсина

фильтруют через
небольшой тампон ваты,
промытый водой
очищенной, или
стеклянные или
мембранные фильтры.



Растворы желатина,
фильтруют через двойной слой
марли, фильтруют в теплом
виде. 2% раствор крахмала
фильтруют после охлаждения.



УПАКОВКА. ОФОРМЛЕНИЕ.

- ✓ Растворы упаковывают во флаконы с учетом объема (массы) раствора и свойств, входящих ингредиентов.
 - ✓ Вязкие растворы высоких концентраций помещают в предварительно взвешенные стеклянные или фарфоровые банки.
 - ✓ Упаковку закрывают пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышкой.
- Снабжают основной этикеткой: **«Внутреннее»** или **«Наружное»**; предупредительной этикеткой **«Сохранять в прохладном месте»**. Для растворов желатина необходима дополнительная надпись **«Перед употреблением подогреть»**.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

- ✓ Качество изготовленных растворов ВМВ оценивается так же, как и других ЛФ с жидкой дисперсионной средой.
- ✓ Растворы ВМВ, как правило, прозрачные бесцветные или светло-желтого цвета (раствор желатина); бурого цвета (растворы танина, растительных экстрактов) жидкости или гели.
- ✓ В растворах пепсина и желатина допускается легкая опалесценция.
- ✓ В зависимости от метода получения контролируют объем или массу раствора.
- ✓ В случае необходимости контролируется