



МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
(ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России)

Кафедра технологии лекарственных форм

Т.П. Зюбр, Г.И. Аксенова, И.Б. Васильев

ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ
РАЗДЕЛ 2. СУСПЕНЗИИ И ЭМУЛЬСИИ

Учебное пособие

Иркутск, 2011 г.

УДК 615.453.2 (075.8)
ББК 52.8.я.73
396

- Составители: Т.П. Зюбр - зав. кафедрой технологии лекарственных форм ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России, кандидат фармацевтических наук, доцент,
Г.И. Аксенова - ст. преподаватель кафедры технологии лекарственных форм ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России, кандидат фармацевтических наук.
И.Б. Васильев – ассистент кафедры технологии лекарственных форм ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России, кандидат фармацевтических наук.
- Рецензенты: Г.М. Федосеева – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России.
Г.В. Пахолков - кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России.

Утверждено на заседании ФМС фармацевтического факультета ИГМУ, протокол № 6 от 11 декабря 2010 г.

Жидкие лекарственные формы. Раздел 2. Суспензии и эмульсии: учебное пособие / сост.: Т.П. Зюбр, Г.И. Аксенова, И.Б. Васильев – ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России. – Иркутск, 2011.- 51 с.

Учебное пособие предназначено для самостоятельной работы студентов очного отделения фармацевтического факультета при изучении фармацевтической технологии.

УДК 615.453.2 (075.8)
ББК 52.8.я.73

© Зюбр Т.П., Аксенова Г.И., Васильев И.Б.
Фармацевтическая технология, 2011
© ГОУ ВПО ИГМУ Минздравсоцразвития России

Содержание

1. Фармацевтические суспензии.....	4
1.1. Биофармацевтические и физико-химические аспекты суспензий	4
1.2. Приготовление суспензий.....	7
1.3. Оценка качества и усовершенствование суспензий.....	10
Примеры технологии суспензий	11
Занятие № 1	17
Занятие № 2	20
Тесты для самоконтроля знаний и умений	23
2. Фармацевтические эмульсии.....	26
2.1. Эмульсии как дисперсные системы	26
2.2. Эмульсии как лекарственная форма.....	33
2.3. Высвобождение и биодоступность лекарственных веществ из эмульсий... ..	35
2.4. Приготовление эмульсий	37
Примеры описания рецептов:.....	40
Занятие 3	45
Тесты для самоконтроля знаний и умений	48
Ответы к тестам для самоконтроля знаний и умений	50
Использованная литература:	50

1. Фармацевтические суспензии

Фармацевтические суспензии - жидкие лекарственные формы, представляющие собой дисперсные системы с твердой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой, предназначенные для внутреннего (микстуры-суспензии), наружного (смазывания, полоскания, спринцевания) и парентерального (внутримышечного) применения. Последние должны соответствовать требованиям, изложенным в статье "Инъекции" ГФ XI, если нет других указаний в частных статьях.

Суспензии могут быть готовыми к применению, а также в виде порошков и гранул для суспензий, к которым перед применением прибавляют определенное количество воды или другой жидкости, указанной в частных статьях.

Суспензии образуются при наличии нерастворимых лекарственных веществ (цинка оксид, сера); превышении их растворимости (метилурацил, стрептоцид); при ухудшении условий растворимости, смешивании экстракционных спиртовых растворов с водой или водными растворами (добавление нашатырно-анисовых капель к водным растворам), а также взаимодействии лекарственных веществ, отдельно растворимых или при взаимном смешивании веществ, образующих нерастворимые соединения. Например, при добавлении грудного эликсира к растворам кальция хлорида образуется кальциевая соль кислоты глицеризиновой.

Суспензии, как и другие лекарства, имеют положительные и отрицательные свойства. К положительным следует отнести: удобство приема, возможность исправления вкуса и запаха, что имеет особое значение при их использовании в детской практике, а также возможность их отпуска в виде сухого полуфабриката (гранул), который суспендируют добавлением воды непосредственно перед применением. Это позволяет хранить лекарственные вещества длительное время. Недостатком суспензий можно считать возможность гидролитического разложения лекарственных веществ в результате длительного взаимодействия с дисперсионной средой (водой).

1.1. Биофармацевтические и физико-химические аспекты суспензий

С биофармацевтической точки зрения суспензии имеют существенные преимущества перед порошками и таблетками, поскольку позволяют (путем введения нерастворимых веществ в мелкоизмельченном состоянии в жидкую дисперсионную среду) получить большую суммарную поверхность твердой фазы и обеспечить тем самым лучший терапевтический эффект. Так, уровень сульфадиметоксина в крови почти в 2 раза выше при применении в виде тонкоизмельченной суспензии 10% (63,9% частиц размером 4 - 10 мкм, остальные – не более 30 мкм), чем в случае применения торгового препарата в виде таблеток, где размер частиц колеблется от 10 до 180 мкм.

В некоторых случаях при применении суспензий наблюдается снижение отрицательного воздействия желудочного сока на лекарственные вещества, находящиеся в виде мелких частиц, по сравнению с истинными растворами, где лекарственные вещества находятся в виде ионов и молекул.

Суспензии позволяют обеспечить пролонгированное действие и регули-

ровать его продолжительность путем изменения величины частиц лекарственного вещества. Например, суспензия аморфного цинк-инсулина с размером частиц около 2 мкм вызывает кратковременное понижение сахара в крови, в то время как суспензия с размером частиц 10-40 мкм оказывает длительное терапевтическое действие. Смесь аморфного и кристаллического цинк-инсулина обеспечивает раннее наступление терапевтического эффекта и его продолжительность.

Суспензии, обладающие быстрым терапевтическим действием, должны иметь частицы размером около 10 мкм (отдельные частицы могут быть не более 20 мкм), а обладающие пролонгированным действием - до 40 мкм. Чем меньше размер частиц дисперсной фазы в суспензии, тем при прочих равных условиях более выражено ее терапевтическое действие.

Фармакопейная статья "Суспензии" не регламентирует величину частиц, поэтому готовые для применения суспензии существенно отличаются по качественным показателям. Так, согласно ФС, суспензия салазопиридазина 5% должна иметь частицы или их скопления размером не более 15 мкм; суспензия цинк-инсулина аморфного для инъекций должна иметь частицы размером не более 2 мкм; суспензия цинк-инсулина кристаллического - размером 10-40 мкм, а суспензия цинк-инсулина для инъекций - в пределах 10-20 мкм кристаллических и до 2 мкм аморфных частиц.

Экстемпорально приготовленные суспензии представляют собой полидисперсные системы. Монодисперсные системы в условиях аптек приготовить практически невозможно.

Суспензии как гетерогенные системы характеризуются кинетической и агрегативной неустойчивостью.

Кинетическая (седиментационная) устойчивость является одной из важнейших особенностей суспензий, которая влияет на способы их приготовления, отпуска, хранения и применения. Она характеризует способность дисперсной системы сохранять равномерное распределение частиц во всем объеме препарата. Поэтому основным требованием к суспензии (при разработке ее состава или приготовлении) является устойчивость. В приближенном виде устойчивость полидисперсных систем можно охарактеризовать с помощью формулы Стокса (закон Стокса применим для монодисперсных систем, в которых частицы имеют сферическую форму):

$$V = 2r^2 (d_1 - d_2) \cdot g / g\eta,$$

где V - скорость оседания частиц, см/с; r - радиус частиц, см; d_1 плотность фазы, г/см³, d_2 - плотность дисперсионной среды, г/см³, η - вязкость среды, Па • с; g - ускорение свободного падения, см/с².

Согласно формуле Стокса скорость седиментации прямо пропорциональна разности плотности фазы и среды. В зависимости от этого показателя частицы дисперсной фазы могут оседать ($d_1 - d_2$) или всплывать ($d_2 - d_1$). Система будет устойчива при $d_1 = d_2$.

Скорость оседания частиц обратно пропорциональна вязкости среды.

Следовательно, лекарственная система будет устойчивой, если в ее состав будут входить вязкие жидкости (сиропы, глицерин и др.), что необходимо учитывать при разработке состава лекарства.

Скорость седиментации прямо пропорциональна размеру частиц. Чтобы повысить устойчивость системы, необходимо уменьшить размер частиц. Путем диспергирования частиц дисперсной фазы достигается большая удельная поверхность, что приводит к увеличению свободной поверхностной энергии

$$\Delta F = \Delta \cdot Q,$$

где ΔF - изменение свободной поверхностной энергии, н/см; ΔS - изменение поверхности, см², Q - поверхностное натяжение, н/см.

Механическое измельчение частиц вещества до бесконечно малых размеров невозможно. Измельчение всегда приводит к увеличению свободной поверхностной энергии. Согласно второму закону термодинамики свободная поверхностная энергия стремится к минимуму, что приводит к агрегации частиц.

Способность частиц дисперсной фазы противостоять слипанию, агрегации принято называть агрегативной устойчивостью. Частицы могут оседать сами по себе, не слипаясь, в этом случае говорят об агрегативной устойчивости суспензии. Если частицы слипаются под воздействием молекулярных сил сцепления и образуют агрегаты, то говорят об агрегативной неустойчивости суспензии.

Таким образом, седиментационно неустойчивые суспензии могут быть агрегативно устойчивыми и неустойчивыми.

Устойчивость суспензии будет тем больше, чем меньше радиус частиц дисперсной фазы, чем ближе разность плотности фазы и среды, чем больше вязкость дисперсной среды.

Следовательно, важнейшей задачей технолога при приготовлении суспензии является максимальное диспергирование твердых частиц дисперсной фазы и повышение вязкости дисперсионной среды (достигается введением ПАВ, вязких жидкостей, гидрофильных коллоидов), что обеспечивает максимальную поверхность контакта лекарственного вещества с тканями организма, а значит, и ее максимальное терапевтическое действие.



Рис. 1. Классификация лекарственных веществ по их отношению к воде

1.2. Приготовление суспензий

Существует два метода приготовления суспензий: дисперсионный и конденсационный.

Техника приготовления суспензий дисперсионным методом предопределяется физико-химическими свойствами лекарственных веществ, входящих в ее состав, которые по отношению к воде разделяют на две группы: гидрофильные и гидрофобные (см. рис. 14.1).

Приготовление суспензий гидрофильных веществ не требует введения стабилизаторов, так как на поверхности частиц, имеющих сродство к дисперсионной среде, образуется гидратный (сольватный) слой, обеспечивающий устойчивость системы.

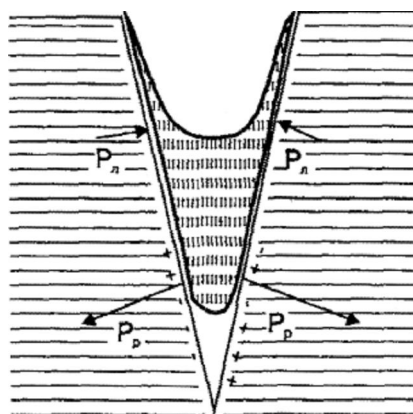


Рис. 2. Расклинивающее действие вспомогательной жидкости

Для получения тонкоизмельченных лекарственных веществ рекомендуется при их растирании применять воду или другую вспомогательную жидкость, которая снижает твердость вещества и способствует процессу диспергирования, доводя размер частиц до 0,1-5 мкм. Это объясняется расклинивающим действием жидкостей, которые, проникая в микротрещины, образующиеся при дроблении вещества, создают расклинивающее действие P_p , которое действует противоположно стягивающему действию вогнутого мениска - так называемому лапласовскому давлению P_d и значительно больше P_d . Микротрещины расширяются, и происходит дальнейшее измельчение вещества (эффект Ребиндера, рис. 2). Чем выше энергия смачивания, тем более выражен расклинивающий эффект, тем лучше диспергируется вещество. Академик Б.В. Дерягин установил, что максимальный эффект диспергирования в присутствии жидкости наблюдается при добавлении 0,4-0,6 мл жидкости на 1 г твердого вещества (40-60%). Гидрофильные лекарственные вещества легче диспергируются в присутствии воды, а гидрофобные - спирта.

Суспензии, в которых частички дисперсной фазы хорошо диспергированы и покрыты сольватными оболочками, состоящими из молекул дисперсионной среды, характеризуются большей агрегативной устойчивостью, ибо образовавшиеся оболочки на поверхности частиц препятствуют их агрегации.

Для получения более тонких и устойчивых водных суспензий гидрофильных набухающих веществ (висмута нитрата основного, цинка оксида, магния оксида, кальция фосфата, карбоната и глицерофосфата, коалина, натрия гидро-

карбоната, железа глицерофосфата) наиболее целесообразно использовать прием взмучивания, который является разновидностью дисперсионного метода. Сущность приема заключается в том, что вещество диспергируют сначала в сухом виде, затем — с учетом правила Дерягина. Полученную тонкую пульпу разбавляют примерно в 10 раз водой (раствором), растирают и сливают верхний слой суспензии в склянку для отпуска. Операцию взмучивания повторяют до тех пор, пока все вещество не будет диспергировано и получено в виде тонкой взвеси.

Если диспергированное вещество способно набухать в растворителе, его растирают очень тщательно в сухом виде, так как добавление жидкости понижает и затрудняет диспергирование.

Суспензии могут быть стабилизированы электролитами, создающими в пограничном слое дзета-потенциал определенного знака и величины за счет адсорбции ионов из раствора и диссоциации или гидролиза поверхностного слоя твердой фазы. Однако электролиты, добавленные к суспензии, стабилизируют последние лишь при определенных концентрациях. При превышении концентрации электролита стабилизирующее действие переходит в коагулирующее.

Наиболее сильно проявляют стабилизирующее действие в суспензиях ВМС, которые образуют защитные гидратные слои на поверхности частиц дисперсной фазы или охватывают частицы длинными цепочечноподобными макромолекулами (рис. 3).

Устойчивость суспензий с гидрофильными веществами значительно повышается в присутствии вязких веществ (сахарный сироп, фруктовые сиропы). В этом случае вещества тщательно растираются с небольшим количеством сиропа и полученную пульпу разбавляют оставшимся сиропом, а затем - водой.

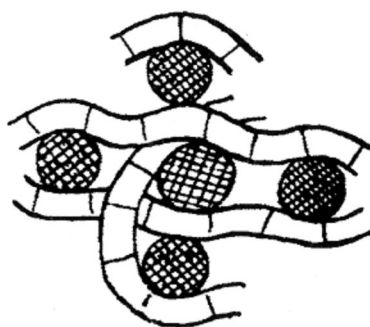


Рис. 3. Стабилизация суспензии с помощью ВМС

Стабилизированные суспензии дозируются более точно.

Для получения устойчивых суспензий гидротропных веществ необходимо введение стабилизаторов, лиофилизирующих (увеличивающих сродство к воде) поверхность частиц и способствующих образованию сольватных оболочек.

В качестве стабилизаторов используют природные или синтетические ВМС: камеди (аравийскую и абрикосовую), белки, желатозу, слизи (алтея, льняного семени, салепы), природные полисахариды и комплексы, метилцеллю-

лозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, полиглюкин, твины, спены и другие ПАВ, способные уменьшать поверхностную энергию в системе. При использовании стабилизаторов целесообразно применять их растворы, с которыми растирают суспендируемое вещество. Не следует использовать излишне большие количества стабилизаторов, значительно увеличивающих вязкость суспензии. Соотношение между твердой фазой суспензии и ВМС зависит от степени гидрофобности и гидрофилизующих свойств вещества. Количество стабилизатора, необходимое для стабилизации суспензии, определяется преимущественно эмпирически. В общем случае его количество не должно превышать количество суспендируемого вещества.

При приготовлении суспензий гидротропных веществ с нерезко выраженными свойствами - бензонафтол, терпингидрат, сульфаниламиды (сульфадимезин, сульфадиметоксин, сульфамонометоксин, салазопиридазин, фталазол, этазол и др.) - на 1 г вещества берут 0,25 г абрикосовой камеди или 0,5 г желатозы, или 1 г 5% раствора метилцеллюлозы, или 0,1 г твина-80. Суспензии сульфаниламидов и антибиотиков часто готовят с применением в качестве стабилизаторов метилцеллюлозы или твина-80.

Одновременно следует учитывать, что твины и спены нельзя использовать в суспензиях салицилатов, производных параоксибензойной кислоты, фенола и других веществ, с которыми они несовместимы, а также отрицательное действие концентрированных растворов электролитов на защитные свойства растворов камедей и желатозы.

Для приготовления суспензий гидрофобных веществ с резко выраженными свойствами (камфора, ментол и др.) количество гидрофилизующих веществ увеличивается в 2 раза по отношению к их массе.

Особого подхода требует приготовление суспензии серы, где применение общепринятых стабилизаторов нецелесообразно ввиду уменьшения ее фармакологического действия. В качестве стабилизатора суспензии серы для наружного применения рекомендуется мыло медицинское в количестве 0,1-0,2 г на 1 г серы. Являясь ПАВ, мыло медицинское разрыхляет поры кожи, способствует проникновению серы, что целесообразно при лечении чесотки и других кожных заболеваний. Мыло медицинское в качестве стабилизатора необходимо применять только по согласованию с врачом. Для получения стабильной суспензии серы в сочетании с кислотами, солями щелочноземельных и тяжелых металлов количество мыла следует увеличить до 0,3-0,4 г на 1 г серы, так как мыло с указанными веществами образует нерастворимые соли.

При приготовлении суспензии с серой в качестве стабилизатора можно использовать также натрий-карбоксицеллюлозу.

Конденсационный метод используют в аптечной практике с целью получения высокодисперсных (тонких) суспензий (мутных микстур) путем:

- химического взаимодействия веществ, порознь растворимых, но реагирующих при сливании растворов с образованием взвеси. Например, при сливании растворов натрия гидрокарбоната и кальция хлорида образуется тонкая суспензия кальция карбоната;

- разведения водой или водными растворами солей жидких экстрактов или настоек. В результате значительного понижения концентрации спирта выпадают вещества, нерастворимые в спиртоводных растворах (концентрация спирта менее 20%), с образованием мутных микстур.

Во избежание получения грубодисперсных систем необходимо настойки и экстракты добавлять к разбавленным водным растворам солей, т.е. в конце процесса приготовления микстуры в соответствии с требованиями ГФ.

В мутных микстурах осадки, как правило, образуются достаточно тонкими и хорошо распределяются в жидкой среде при взбалтывании. Но иногда выпавший осадок склонен к агрегации и оседанию или флокуляции, может прилипать к стенкам склянки для отпуска. В таких случаях рекомендуется использовать стабилизатор, который добавляют либо к водной микстуре, либо к настойке или жидкому экстракту, а затем жидкости смешивают.

Во всех случаях, когда в микстуру входят сиропы, слизи или вещества, содержащие слизь, которые могут стабилизировать гидрофобные компоненты суспензии, целесообразно их смешивать с настойками, жидкими экстрактами, нашатырно-анисовыми каплями и т.д., а затем добавлять к водным растворам солей.

Следует отметить, что используют лишь разрешенные к медицинскому применению загустители, ПАВ, корригенты и другие вспомогательные вещества.

Не допускается приготовление суспензий, содержащих ядовитые вещества (ГФ XI).

Все виды суспензий отпускают в склянках из бесцветного стекла (чтобы можно было видеть результаты взбалтывания) с предупредительной этикеткой "Перед употреблением взбалтывать". Микстуры-суспензии хранят в прохладном, защищенном от света месте.

1.3. Оценка качества и усовершенствование суспензий

Основным критерием оценки качества суспензий является степень дисперсности лекарственных веществ. Для характеристики степени дисперсности веществ применяют различные методы (микроскопический, седиментометрический, фильтрации, нефелометрический, центрофугирования, вискозиметрический, весовой и др.).

Определяются также однородность частиц дисперсной фазы, время седиментационной устойчивости, ресуспендирование, сухой остаток и другие показатели, указанные в частных статьях.

Отклонение в содержании действующих веществ в 1 г (мл) суспензии не должно превышать $\pm 10\%$ (ГФ XI).

В настоящее время перспективным является приготовление сухих суспензий, наиболее часто в виде гранул, которые представляют собой смеси лекарственных веществ со стабилизатором, иногда с добавлением консерванта или корригента. Готовят такие суспензии в заводских условиях, непосредственно перед применением к сухой суспензии добавляется растворитель (чаще - во-

да).

Сухие суспензии удобны для транспортировки, могут сохраняться продолжительное время. После разбавления водой суспензии имеют ограниченное время хранения.

Перспективным направлением является также поиск новых стабилизаторов и внедрение инструментальных методов оценки качества суспензий.

Примеры технологии суспензий

Изготовление суспензий из смеси гидрофильных и гидрофобных веществ.

Пример

Rp.: Zinci oxydi Amyli

Talci ana 3,0

Glycerini 5,0

Aquae purificatae 150 ml

Misce. Da. Signa. Примочка.

В прописи выписана высококонцентрированная суспензия. Прием дробного фракционирования в этом случае из-за недостаточного объема воды не применим. Вода очищенная свежеполученная, прокипяченная, охлажденная.

Суспензию готовят в концентрации по массе. Флакон тарируют, добавляют в него 5 г глицерина. В ступке измельчают цинка оксид, крахмал, осторожно добавляют тальк и растирают с 5 т глицерина из флакона. Глицерин обеспечивает расклинивающее действие и гидрофилизацию нерезко гидрофобного талька. В подставку отмеривают 150 мл воды очищенной. Пульпу разбавляют 50 мл воды очищенной, сливают во флакон. Порошки из ступки еще раз смывают оставшимся объемом воды очищенной во флакон.

Дата _ . ППК № ____

Zinci oxydi 3,0

Amyli 3,0

Talci 3,0

Glycerini 5,0

Aquae purificatae 50 ml

Aquae purificatae 100 ml (97,0)

M = 164,0

Подписи: _

Суспензии с цинка оксидом могут быть стабилизированы добавлением 3—5 % аэросила (оксила).

Изготовление суспензий гидрофобных веществ (с резко и нерезко выраженными гидрофобными свойствами).

Стабильность суспензий веществ, ограниченно смачивающихся или не смачивающихся дисперсионной средой (водой), может быть достигнута лиофилизацией (гидрофилизацией) поверхности частиц путем добавления ПАВ, обеспечивающих структурно-механический слой на поверхности частиц.

Стабилизаторы выбирают с учетом степени гидрофобности и физико-химических свойств лекарственных веществ. Для предварительного измельчения гидрофобных трудно измельчаемых веществ: ментола, тимола, камфоры — при изготовлении водных суспензий применяют 90 % этанол в соотношении 1:1.

Суспензию талька (нерезко гидрофобное вещество) удастся получить без добавления стабилизаторов, благодаря высокой дисперсности исходного вещества и сочетания его в высококонцентрированных суспензиях с такими гидрофильными веществами, как крахмал, цинка оксид, а также путем гидрофилизации поверхности частиц глицерином и др.

Изготовление суспензий нерезко гидрофобных веществ.

Гидрофилизующие свойства стабилизаторов, в частности желатозы, проявляются в присутствии воды очищенной. В ступке измельчают лекарственное вещество, вводимое по типу суспензии, сдвигают его из центра ступки. В центре ступки растирают желатозу с рассчитанным для получения первичной пульпы количеством воды очищенной, постепенно при растирании добавляют предварительно измельченное вещество до получения однородной густоватой кашицы. Затем малыми порциями добавляют остальное количество воды очищенной или раствор солей, изготовленный путем растворения веществ или разведения концентрированных растворов. Полученную взвесь сливают во флакон для отпуска.

Суспензии нерезко гидрофобных веществ могут быть стабилизированы комбинированными стабилизаторами; гелем МЦ в сочетании с твинами, гелями ПВС с твинами и др.

Пример

Rp.: Sulfadimetoxini 2,0

Natrii benzoatis 0,5

Aquae purificatae 100 ml

M.D.S. По 1 десертной ложке 3 раза в день.

Общая масса сульфадиметоксина на всю суспензию не превышает высшей разовой дозы. Суспензию изготовить можно. Концентрация сульфадиметоксина в суспензии — менее 3%, суспензию изготавливают в массообъемной концентрации. Можно использовать концентрированный раствор натрия бензоата (1:10) -5 мл.

Стабилизатор суспензии: 0,2 г твина-80 (используют в качестве диспергатора и лиофилизатора поверхности частиц). Из 0,2 г твина-80 готовят 10 мл 2 % раствора (растворяют в воде очищенной при взбалтывании). В ступке измельчают сульфадиметоксин, добавляют 1 мл 2 % раствора твина-80, измельчают в течение 3—5 мин, добавляют остальное количество раствора твина-80 и сливают в отпускной флакон, оставшееся количество измельченных частиц смывают в отпускной флакон водой очищенной, добавляют 5 мл концентрированного раствора натрия бензоата, взбалтывают, укупоривают, оформляют к отпуску, заполняя лицевую сторону ППК.

Дата __ ППК № __
 Sulfadimetoxini 2.0
 Solutio Tvini-80 1 мл
 Solutio Tvini-80 9 мл
 Aquae purificatae 85 мл
 Solutinis Natrii benzoatis 1:10 5 мл

V = 100 мл

Изготовление суспензии серы.

В аптечной практике в качестве гидрофилизаторов и с целью снижения электризации поверхности частиц серы используют глицерин и этанол, которые часто выписывают в прописи рецепта. Серу в ступке растирают (2—3 мин) с частью глицерина по правилу проф. Б.В. Дерягина для предварительного измельчения и гидрофилизации ее поверхности, сдвигают из центра ступки. В центре ступки растирают рассчитанное количество мыла калийного (медицинского) с несколькими каплями теплой воды. Постепенно при перемешивании добавляют измельченную серу, затем к полученной пульпе добавляют остальное количество глицерина, тщательно перемешивают и смывают водой очищенной или предварительно изготовленным раствором солей (других растворимых веществ, выписанных в рецепте) во флакон для отпуска.

Стабилизирующее действие мыла проявляется и при его добавлении непосредственно к готовой суспензии, и при сильном взбалтывании.

Изготовление суспензий резко гидрофобных веществ.

В ступку помещают гидрофобное вещество (ментол, тимол или камфору) и добавляют равное количество 90% этанола (с учетом растворимости), поскольку эти вещества относятся к трудноизмельчаемым. После неполного испарения этанола смесь сдвигают из центра ступки. В ступке растирают желатозу с рассчитанным количеством йоды для получения первичной пульпы и постепенно, постоянно перемешивая, добавляют вязкую массу измельченного вещества.

Смесь тщательно растирают до получения кашицы и смывают ее малыми порциями воды очищенной или микстуры (раствора солей и других лекарственных веществ) во флакон для отпуска.

При отсутствии в аптеке желатозы суспензии резко гидрофобных веществ могут быть стабилизированы другими разрешенными к применению стабилизаторами, например, равным количеством МЦ, из которой готовят 5 % раствор.

Пример

Rp.: Camphorae 2,0

Aquae purificatae 100 ml

M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

На специальных весах взвешивают 2 г камфоры (пахучее вещество), помещают в ступку, добавляют 2 г 90 % спирта этилового, растирают. После час-

точного испарения этанола, растирая и перемешивая, добавляют 2 г МЦ (в виде 5 % раствора в количестве 40 г).

5 - 100

2-X

X=40г

Первичную суспензию, стабилизированную гелем МЦ, смывают 60 мл воды очищенной (100—40 ml) во флакон для отпуска, Контролируют полученный объем суспензии (100 ml). Оформляют лицевую сторону ППК.

Дата __. ППК № 20.5.

Camphorae 2,0

Solutionis Methylcellulosae 5 % 40,0

Aquae purificatae ad 100 ml (~60 ml)

V = 100 ml

Подписи: _

Эта же суспензия может быть стабилизирована 2 г крахмала, из которого также изготавливают 5 % гель (40 г).

При отсутствии в аптеке стабилизатора суспензию ментола (температура плавления оптически активного ментола составляет 43-44°C, рацемата - 38 °C), фенилсалицилата (42-43°C), тимола (49-51 °C) можно изготовить в нагретой ступке. К примеру, ступку нагревают до 40-45°C, помещают в нее ментол, расплавляют, добавляют теплую воду очищенную (или раствор других вещества) 50 % от массы вещества, растирают, быстро добавляя по каплям при растирании остальную воду (или раствор) и следя за тем, чтобы ментол не затвердевал и в то же время ступка не была слит ком горячей. Полученную суспензию разбавляют и сливают во флакон, добавляя концентрированные растворы и другие жидкости. Суспензии резко гидрофобных веществ могут быть получены! конденсационным способом, если их предварительно растворит к этаноле или настойках, выписанных в прописи рецепта, а затем добавить к водному раствору.

Изготовление суспензий конденсационным способом

Конденсационным способом суспензии могут быть получены при замене растворителя — добавлении настоек, жидких экстрактов, спиртов (камфорного, салицилового и др.), при изменении рН раствора, высаливающим действием избытка одноименных ионов.

В случае смены растворителя, например, из этанольного раствора начинают выделяться вещества, нерастворимые в воде и более разбавленных растворах этанола, и, наоборот, из водного раствора - вещества, нерастворимые в этаноле и водно-этанольных растворах. Это объясняется тем, что по отношению к изменившейся дисперсионной среде концентрация веществ становится насыщенной и даже пересыщенной. Пересыщенные растворы неустойчивы, и при малейших изменениях условий (наличие центров кристаллизации в том числе механических включений, изменение температуры начинается процесс кристаллизации.

Образование осадка в пересыщенных растворах обусловлен скоростью

протекания двух взаимосвязанных процессов: скоростью образования центров кристаллизации и скоростью роста кристаллов.

Для образования мелкодисперсного осадка необходимо, чтобы скорость образования центров кристаллизации превышала скорость роста кристаллов. Это достигается добавлением к большему объему жидкости меньшего объема с дисперсионной средой, обладающей иной растворяющей способностью в сравнении с основной дисперсионной средой. Кроме того, жидкости, содержащий этанол, добавляют к водному раствору для постепенного увеличения концентрации этанола в системе, что позволяет достигнуть превышения скорости образования центров кристаллизации над скоростью роста кристаллов. Образуется сразу много точечных центров кристаллизации, процесс идет быстро.

В большом водном объеме центры кристаллизации разобщены что препятствует их укрупнению (особенно если они гидратированы). Образуется мелкодисперсная микро- или ультрагетерогенная система.

При добавлении большего водного раствора к спиртовым или иным растворителям скорость образования центров кристаллизации меньше скорости роста кристаллов. Возникает небольшое количество «зародышей», которые имеют тенденцию к быстрому росту не только в момент изготовления, но и при хранении

Образуется грубодисперсная взвесь, часто хлопьевидные, прилипающие к стенкам флакона осадки, которые могут адсорбировать на себе другие лекарственные вещества, извлекая их из раствора.

Характер кристаллообразования в значительной степени зависит от чистоты сливаемых растворов. В растворах, тщательно очищенных от взвешенных частиц, в течение долгого времени, даже при значительном пересыщении, не образуются кристаллы, поскольку образование центров кристаллизации и рост кристаллов идут, как правило, более активно уже на готовых поверхностях раздел; (механические включения, осадки других веществ и т.п.).

Как показывает практика, осадки при смене растворителя образуются в этанольных растворах:

- 2 или 10 % раствора камфоры при снижении крепости этанола до 26 или 47 %, соответственно;
- анестезина 5 % при снижении концентрации этанола до 39%;
- кислоты салициловой 3 % при снижении концентрации этанола до 22%;
- ментола 1% при снижении концентрации этанола до 33%
- ментола 2% при снижении концентрации этанола до 41%

Осадки могут не образоваться при разбавлении водой спиртовых растворов:

- кислоты салициловой, борной, левомицетина при концентрации веществ менее 2%;
- стрептоцида при его концентрации менее 3 %;
- эритромицина при концентрации в растворе менее 5 %

Пример

Rp.: Acidi salicylici

Resorcini ana 1,5

Sulfuris 5,0

Spiriti aethylici 80 %

Aquae purificatae ana 50 ml

Misce. Da. Signa. Втирать в кожу головы.

В данной прописи присутствует 3 % раствор кислоты салициловой в 50 мл спирта. После разбавления водой концентрация спирта этилового снижается до 40%. При такой концентрации образования суспензии кислоты салициловой конденсационным методом не происходит. Имеет место только суспензия серы, получаем методом диспергирования.

С целью снижения вероятности выделения грубодисперсных осадков слабых оснований из их солей все другие компоненты препарата следует добавлять в порядке постепенного возрастания и, наоборот, для слабых кислот — постепенного снижения pH.

Занятие № 1

Тема: Суспензии. Приготовление суспензий дисперсионным методом. Оценка качества суспензий.

Объем занятий: 5 часов.

Цель занятия: На основании теоретических положений, свойств лекарственных и вспомогательных веществ и в соответствии с требованиями нормативной документации научиться готовить суспензии и оценивать их качество.

Воспитательная цель: Уяснить, что получение качественных препаратов возможно только при правильном проведении всех технологических операций, соблюдении требований нормативной документации, а также использовании средств малой механизации.

Задание для самостоятельной подготовки к занятию:

По аптечной технологии лекарств изучить:

- Суспензии. Определение. Общая характеристика фармацевтических суспензий. Требования, предъявляемые к ним. Характеристика лекарственных веществ, используемых в технологии суспензий.
- Методы получения суспензий. Стадии дисперсионного метода приготовления.
- Технология суспензий гидрофильных веществ: использование правила Дерягина, приема взмучивания.
- Суспензии гидрофобных веществ. Стабилизаторы, их качественный и количественный подбор.
- Показатели качества фармацевтических суспензий.

Произвести необходимые расчеты, описать в рабочих тетрадях условия и технологию изготовления суспензий, с подробным теоретическим обоснованием, по следующим прописям:

1986:

Группа:

1. № 1, 5, 10, 12
2. № 2, 6, 1, 13
3. № 3, 7, 11, 12
4. № 4, 8, 10, 13
5. № 1, 9, 11, 14
6. № 2, 5, 10, 12

Литература:

1. Фармацевтическая технология лекарственных форм под ред. И.И. Краснюка И.И. изд. Академия, 2006, 970 с.
2. Практикум по технологии лекарственных форм. / под ред. И.И. Краснюка, - М., Академия, 2006.- 426 с.
3. ГФ XI, XII изд.
4. Приказы МЗ РФ № 110, 308, 309, 305.

Рецепты:

1. Возьми: Раствора кофеина-натрия бензоата 0,5% 90 мл
Висмута нитрата основного 1,0
Сиропа сахарного 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 2 раза в день
2. Возьми: Гексаметиленetetрамина 1,0
Цинка оксида 1,5
Воды очищенной 120 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Для обработки кожи ног
3. Возьми: Раствора натрия гидрокарбоната 1% 100 мл
Магния оксида 2,0
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке при изжоге
4. Возьми: Магния оксида 1,5
Висмута нитрата основного 0,75
Воды очищенной 100 мл
Смешай. Дай, Обозначь. По 1 чайной ложке 4 раза в день
5. Возьми: Терпингидрата 1,2
Натрия бензоата
Натрия гидрокарбоната поровну по 1,0
Воды очищенной 120 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
6. Возьми: Сульфадиметоксина 2,0
Воды очищенной 100 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 чайной ложке 4 раза в день
7. Возьми: Сульфамометоксина 1,0
Воды очищенной 150 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 чайной ложке 3 раза в день
8. Возьми: Раствора натрия бензоата 1% 80 мл
Фенилсалицилата 1,5
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 десертной ложке 2 раза в день
9. Возьми: Фенилсалицилата 2,0
Воды мятной 100 мл
Смешай. Дай. Обозначь, по 1 столовой ложке 2 раза в день
10. Возьми: Ментола 0,2
Натрия гидрокарбоната
Натрия хлорида поровну по 0,5
Воды очищенной 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Полоскание
11. Возьми: Раствора натрия бромиды 0,5% 120 мл
Камфоры 1,0
Кофеина-натрия бензоата 0,5
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день

12. Возьми: Серы осажденной 1,0
Глицерина 2,0
Воды очищенной 60 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Протирать кожу лица
13. Возьми: Серы осажденной 1,5
Глицерина 2,0
Спирта камфорного 3 мл
Воды очищенной 60 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Протирать кожу лица
14. Возьми: Серы осажденной 1,5
Этанола 70% 30 мл
Глицерина 2,0
Воды очищенной 90 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Протирать кожу лица

Занятие № 2

Тема: Суспензии. Приготовление суспензий конденсационным методом.

Объем занятий: 5 часов.

Цель занятия: На основании теоретических положений, свойств лекарственных и вспомогательных веществ и в соответствии с требованиями нормативной документации научиться готовить суспензии и оценивать их качество.

Воспитательная цель: Уяснить, что получение качественных препаратов возможно только при правильном проведении всех технологических операций, соблюдении требований нормативной документации.

Задание для самостоятельной подготовки к занятию:

По аптечной технологии лекарств изучить:

- Суспензии. Определение. Характеристика.
- Требования, предъявляемые к суспензиям.
- Характеристика лекарственных веществ, используемых в технологии суспензий.
- Конденсационный метод получения суспензий (заменой растворителя, высаливанием, химическим взаимодействием).
- Факторы, обеспечивающие стабильность суспензий.
- Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных веществ в суспензиях.
- Показатели качества фармацевтических суспензий.

Произвести необходимые расчеты, описать в рабочих тетрадях условия и технологию изготовления суспензий, с подробным теоретическим обоснованием, по следующим прописям:

Группа: 1. № 2, 8, 11, 12

Группа: 2 № 3, 9, 11, 12

Группа: 3 № 4, 10, 11, 12

Группа: 4 № 5, 9, 11, 12

Группа: 5 № 6, 8, 11, 12

Группа: 6 № 7, 9, 11, 12

Литература:

1. Фармацевтическая технология лекарственных форм под ред. И.И. Краснюка И.И. изд. Академия, 2006, 970 с.
2. Практикум по технологии лекарственных форм. / под ред. И.И. Краснюка, - М., Академия, 2006.- 426 с.
3. ГФ XI, XII изд.
4. Приказы МЗ РФ № 110, 308, 309, 305.

Рецепты:

1. Возьми: Натрия гидрокарбоната
Натрия салицилата поровну по 1,0
Капель нашатырно-анисовых
Настойки валерианы поровну по 3 мл
Сиропа сахарного 5 мл
Воды очищенной 200 мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
2. Возьми: Раствора калия бромиды 2% 200 мл
Натрия бромиды 3,0
Настойки ландыша 6 мл
Адонизида 5 мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
3. Возьми: Кодеина 0,2
Раствора натрия бромиды 2% 200 мл
Настойки валерианы
Настойки ландыша поровну по 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
4. Возьми: * Антипирина 2,0
Натрия бромиды 6,0
Настойки валерианы
Экстракта боярышника поровну по 6 мл
Воды очищенной 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
5. Возьми: Калия бромиды 3,0
* Глюкозы 5,0
Настойки пустырника
Настойки ландыша поровну по 4 мл
Воды очищенной 180 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
6. Возьми: * Хлоралгидрата 1,0
Раствора калия бромиды 1% 200 мл
Адонизида 5 мл
Настойки ландыша 6 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
7. Возьми: Натрия гидрокарбоната
Натрия бензоата поровну по 0,5
Капель нашатырно-анисовых 4 мл
Сиропа сахарного 10 мл
Воды мятной до 100 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день

8. Возьми: Барбитала натрия 1,0
Антипирина 2,0
Натрия бромиды 6,0
Настойки валерианы по 6 мл
Воды мятной 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По I столовой ложке 3 раза в день
9. Возьми: Натрия гидрокарбоната
Натрия салицилата поровну по 2,0
Настойки валерианы 6 мл
Сиропа сахарного 10 мл
Воды мятной 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
10. Возьми: Адонизиды 3 мл
Калия йодида 3,0
Настойки валерианы
Экстракта боярышника поровну по 6 мл
Воды мятной 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По I столовой ложке 3 раза в день
11. Возьми: Раствора аммиака 20 мл
Спирта камфорного 10 мл
Натрия хлорида 0,5
Воды очищенной 70 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Примочка
12. Возьми: Свинца ацетата
Аммония хлорида поровну по 1,0
Глицерина 5,0
Этанола 5 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Втирать в кожу головы

Тесты для самоконтроля знаний и умений

Тест 1. Для коллоидных растворов, суспензий и эмульсий характерны:

- А — относительно большой размер частиц дисперсной фазы;
- Б — рассеивание света (феномен Тендаля);
- В — агрегативная и термодинамическая неустойчивость;
- Г — выраженное осмотическое давление;
- Д — отсутствие явления диффузии;
- Е — слабое броуновское движение частиц.

Тест 2. Важнейшими особенностями коллоидных растворов являются:

- А — ультрамикрогетерогенность;
- Б — агрегативная неустойчивость;
- В — термодинамическая неустойчивость;
- Г — наличие явления рассеивания света (феномен Тендаля);
- Д — активное броуновское движение частиц.

Тест 3. Устойчивость зелей обусловлена:

- А — силами поверхностной энергии;
- Б — зарядом частиц;
- В — лиофильностью частиц;
- Г — процессами аутокоагуляции частиц.

Тест 4. Растворы протаргола разрушаются:

- А — при действии света;
- Б — при действии температуры;
- В — в присутствии солей металлов;
- Г — при длительном хранении;
- Д — при механическом воздействии;
- Е — в присутствии ВМС.

Тест 5. Растворы коллоидов используются в:

- А — урологии;
- Б — офтальмологии;
- В — гинекологии;
- Г — хирургии.

Тест 6. Доброкачественность колларгола в порошке характеризуют следующие внешние признаки:

- А — однородность серой окраски с характерным металлическим блеском;
- Б — металлический блеск поверхности кристаллов с наличием вкраплений;
- В — серый цвет кристаллов без металлического блеска.

Тест 7. Лекарственная форма в виде суспензий предназначена для применения:

- А — наружно;
- Б — внутрь;
- В — парентерально.

Тест 8. Суспензии образуются при:

- А — наличии нерастворимых лекарственных веществ;
- Б — превышении растворимости вещества;
- В — ухудшении условий растворимости;
- Г — смешивании экстракционных спиртовых растворов с водными;
- Д — взаимодействии веществ порознь растворимых, но взаимодействующих при смешивании их растворов с образованием осадков.

Тест 9. Суспензии характеризуются следующими положительными сторонами:

- А — удобство дозирования;
- Б — возможность исправления вкуса;
- В — возможность их отпуска в виде сухого полуфабриката (гранул);
- Г — обеспечение пролонгированного действия
- Д;— седиментационная устойчивость.

Тест 10. На устойчивость дисперсной системы в виде суспензии положительно влияют:

- А — максимальное диспергирование частиц;
- Б — различная плотность фазы и среды;
- В — оптимальная вязкость дисперсионной среды.

Тест 11. К гидрофильным лекарственным веществам относятся:

- А — висмута нитрат основной;
- Б — цинка оксид;
- В — магнезия оксид;
- Г — магнезия карбонат основной;
- Д — коалин;
- Е — тимол.

Тест 12. К веществам с невыраженными гидрофобными свойствами относятся:

- А — фенилсалицилат;
- Б — сульфадиметоксин;
- В — сульфамонометоксин;
- Г — тергашгвдрат;
- Д — тальк.

Тест 13. Для получения суспензий гидрофобных веществ в качестве стабилизаторов используют:

- А — аравийскую камедь;
- Б — абрикосовую камедь;
- В — желатозу;
- Г — слизи;
- Д — твин-80;
- Е — эмульгатор Т-2.

Тест 14. К веществам с выраженными гидрофобными свойствами относятся:

- А — камфора;
- Б — ментол;
- В — сера;
- Г — терпингидрат.

Тест 15. Для получения суспензий серы в качестве стабилизатора рекомендуется использовать:

- А — медицинское мыло;
- Б — натрий-карбоксиметилцеллюлозу;
- В — твин-80;
- Г — слизи.

Тест 16. Для оценки качества суспензий используют такие показатели:

- А — степень дисперсности частиц дисперсной фазы;
- Б — время седиментационной устойчивости;
- В — сухой остаток;
- Г — рН среды.

Ответы к тестам для самоконтроля знаний и умений

Тест 1.	А, Б, В, Д, Е	Тест 9.	Б, В, Г
Тест 2.	А, Б, В, Г	Тест 10.	А, В
Тест 3.	А, Б, В	Тест 11.	А, Б, В, Г, Д
Тест 4.	А, Б, В, Г, Д	Тест 12.	Б, В, Г
Тест 5.	А, Б, В	Тест 13.	А, Б, В, Г, Д
Тест 6.	А, Б	Тест 14.	А, Б
Тест 7.	А, Б, В	Тест 15.	А, Б
Тест 8.	А, Б, В, Г	Тест 16.	А, Б, В

2. Фармацевтические эмульсии

В настоящее время фармацевтические эмульсии привлекают все более пристальное внимание специалистов, так как они нашли широкое применение в медицинской практике. Кроме перорального употребления, эмульсионные системы интенсивно используются для местного применения в форме мазей, кремов, линиментов, пенообразующих аэрозолей, а также парентерального введения (жировые эмульсии для парентерального питания и эмульсии перфторуглеродов), выступающих в роли кровезаменителей. Это стало возможным в связи с качественно новым уровнем научных исследований и достижений в области создания эмульсионных систем, а также расширением ассортимента вспомогательных веществ, используемых для этих целей.

2.1. Эмульсии как дисперсные системы

Эмульсиями называются гетерогенные дисперсные системы, состоящие из взаимно нерастворимых, тонко диспергированных жидкостей, чаще всего воды и масла.

Эмульсии, как правило, стабилизированы эмульгаторами. Существует два основных типа эмульсий — дисперсии масла в воде (м/в) — эмульсии первого рода и воды в масле (в/м) — эмульсии второго рода. Кроме того, существуют "множественные" эмульсии, в которых в каплях дисперсной фазы диспергирована жидкость, являющаяся дисперсионной средой, например, в/м/в или м/в/м (рис. 15.1).

Основной проблемой в технологии эмульсий является их физическая стабилизация. Эмульсиям свойственна неустойчивость, как дисперсным системам с развитой поверхностью раздела фаз и обладающим избытком свободной поверхностной энергии. Различают следующие виды нестабильности:

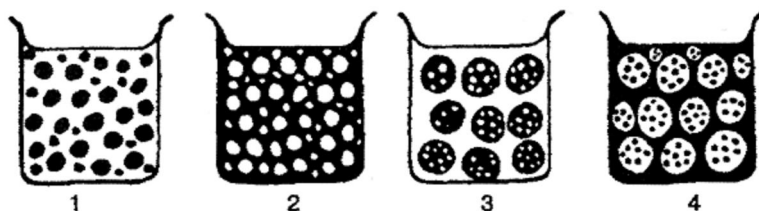


Рис. 3. Типы эмульсий: 1 — эмульсия м/в; 2 — эмульсия в/м; 3 — множественная эмульсия в/м/в; 4 — множественная эмульсия м/в/м; □ — вода; - ■ — масло.

- термодинамическую, или агрегативную, которая проявляется в виде коалесценции (слияния) капелек. Коалесценция протекает в две стадии: первая флокуляция (слипание), когда капельки дисперсной фазы образуют агрегаты; вторая — собственно коалесценция, когда агрегировавшие капли соединяются в одну большую (рис. 4);
- кинетическую, которая проявляется вследствие осаждения (седиментации) или всплывания (кремаж) частиц дисперсной фазы под влиянием силы тяжести, согласно закону Стокса;
- обращение фаз (инверсия) — изменение типа эмульсии от в/м к м/в и наоборот. На инверсию влияют объемное соотношение фаз, природа, концентрация и гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) эмульгаторов, способ приго-

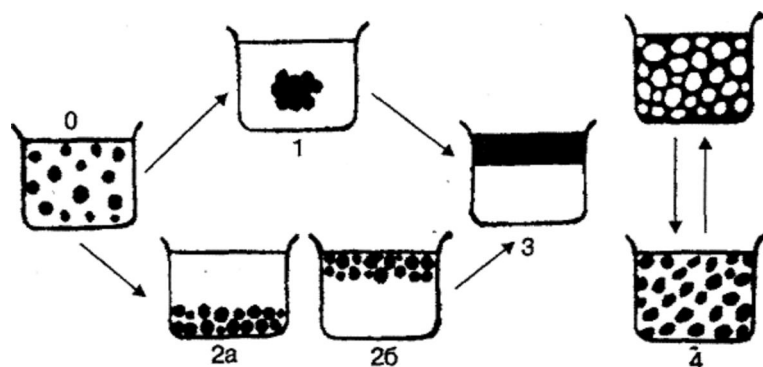


Рис. 4. Виды неустойчивости эмульсий: 1 - флоркуляция (слипание); 2 - кинетическая неустойчивость (расслоение): 2а - седиментация; 2б - кремаж; 3 - коалесценция (разрушение); 4 - обращение (инверсия)

Теориям стабилизации эмульсий посвящено большое количество работ, но для фармацевтической технологии практический интерес представляют труды академика П.А. Ребиндера и его школы. Он выдвинул и разработал теорию о влиянии двух факторов на стабильность системы структурно-механического барьера и термодинамической устойчивости.

При получении эмульсий резко возрастает поверхность раздела м/в и свободная межфазная энергия, что увеличивает агрегативную неустойчивость эмульсий. Однако с повышением дисперсности возрастает энтропия (превращение фаз) системы. Согласно второму закону термодинамики процессы, при которых энтропия системы возрастает, могут проходить самопроизвольно. Поэтому характер процессов, протекающих в эмульсиях (диспергирование или коалесценция), будет зависеть от сбалансированности прироста удельной свободной межфазной энергии и энтропии.

Существует некоторое граничное значение межфазного натяжения (σ), ниже которого повышение межфазной энергии, происходящее при диспергировании капель, полностью компенсируется повышением энтропии системы. Такие эмульсии термодинамически устойчивы, диспергирование в них протекает самопроизвольно, без внешних механических сил за счет теплового движения молекул (при комнатной температуре) $\sigma_m \approx 10^{-4}$ Дж/м. В соответствии с этим все дисперсные системы были разделены на две группы: лиофильные, для которых $\sigma < \sigma_m$, и лиофобные, для которых $\sigma > \sigma_m$.

Леофобные эмульсии агрегативно неустойчивы. Их стабильность следует понимать как время существования самих эмульсий. Их неустойчивость возрастает с уменьшением размеров частиц дисперсной фазы и с увеличением их числа в единице объема. Для придания агрегативной устойчивости лиофильным эмульсиям необходимо введение дополнительного стабилизирующего фактора. Значительная стабилизация, предотвращающая флоркуляцию, коалесценцию и кинетическую неустойчивость, может быть достигнута, если в объеме дисперсионной среды и на границе раздела фаз возникает структурно-механический барьер, характеризующийся высокими значениями структурной вязкости.

Практически создать такой барьер можно за счет применения высокомолекулярных вспомогательных веществ, повышающих вязкость водной среды, например, различных производных целлюлозы, альгината натрия, а также посредством введения ПАВ. Вспомогательные вещества, стабилизирующие эмульсии, называют эмульгаторами (табл. 1).

Таблица 1

Наиболее перспективные эмульгаторы
для приготовления фармацевтических эмульсий

Эмульгатор	Характеристика	ГЛБ	Примечание
Лецитин	Амфолитный эмульгатор первого рода		Рекомендуется для стабилизации эмульсий типа м/в для парентерального введения
МГД (моноглицериды дистиллированные) и МД (смесь моно- и диглицеридов высших жирных кислот)	Эмульгаторы второго рода		Рекомендуются для получения вязкопластичных эмульсий типа в/м
Натрия додецил сульфат	Анионоактивный эмульгатор м/в	40	
Пентол	Эмульгатор второго рода	4,1	Совместно с эмульгатором первого рода рекомендуется для получения высокодисперсных самоэмульгирующихся систем типа м/в и в/м
Препарат ОС-20	Неионогенный эмульгатор первого рода	13,4	
Спирты синтетические жирные фракции C ₁₆ -C ₂₁	Эмульгатор второго рода	0,21	Совместно с эмульгатором первого рода рекомендуется для получения вязкопластичных систем типа м/в в производстве мягких лекарственных форм
Твин-80	Неионогенный эмульгатор первого рода	14,6	
Эмульгатор Т-2	Эмульгатор второго рода	5,5	Совместно с эмульгатором первого рода рекомендуется для получения высокодисперсных самоэмульгирующихся и вязкопластичных эмульсий типа м/в и в/м
Эмульгатор №1	Комплексный эмульгатор		Рекомендуется для получения вязкопластичных эмульсий типа м/в
Эмульсионные воски	Комплексный эмульгатор		Рекомендуется для получения вязкопластичных эмульсий типа м/в

При выборе эмульгаторов для фармацевтических эмульсий рекомендуется учитывать механизм их стабилизации, токсичность, величину рН, химическую совместимость с лекарственными веществами.

Для приготовления эмульсий надо использовать эмульгаторы, не обладающие неприятным вкусом, что ограничивает применение большинства синтетических ПАВ. Эмульгаторы, используемые для получения парентеральных эмульсий, не должны обладать гемолитическими свойствами.

Для стабилизации эмульсий эмульгаторы используют в широком диапазоне концентраций (0,1-25%).

По способности стабилизировать эмульсии м/в или в/м их можно разделить на эмульгаторы первого (м/в) и второго (в/м) рода. По химической природе эмульгаторы делятся на три класса: вещества с дифильным строением молекул, высокомолекулярные соединения, неорганические вещества. По способу получения выделяют синтетические, полусинтетические и природные (животного и растительного происхождения) эмульгаторы. Их можно разделить также на низкомолекулярные и высокомолекулярные. К высокомолекулярным относятся желатин, белки, поливиниловые спирты, полисахариды растительного и микробного происхождения и др. На поверхности раздела фаз они образуют трехмерную сетку с определенными параметрами и стабилизируют эмульсии за счет создания структурно-механического барьера в объеме дисперсионной среды.

Наибольшее значение в качестве эмульгаторов имеют низкомолекулярные ПАВ. По способности к ионизации в воде их можно разделить на четыре класса: анионные, катионные, неионогенные и амфолитные.

Анионные ПАВ содержат в молекуле полярные группы и диссоциируют в воде с образованием отрицательно заряженных длинноцепочечных органических ионов, определяющих их поверхностную активность. Из анионных ПАВ для стабилизации фармацевтических эмульсий рекомендуются как наиболее перспективные мыла (соли высших жирных кислот) и натриевые соли сульфатов высших жирных спиртов, например натрия лаурилсульфат. Свойства анионных ПАВ зависят от природы катиона. Натриевые, аммониевые и триэтаноламинные соли растворимы в воде и служат эмульгаторами м/в, а мыла с такими катионами, как кальций, магний, алюминий и железо в воде не растворимы и являются эмульгаторами в/м.

Катионные ПАВ диссоциируют в воде с образованием положительно заряженных органических ионов, определяющих их поверхностную активность. Катионоактивные ПАВ, особенно соли четвертичных аммониевых и пиридиниевых соединений, обладают сильным бактерицидным действием. Их рекомендуется включать в лекарственные препараты в качестве консервантов и антисептиков. Наибольшее применение в фармации из этого класса ПАВ нашли бензалконий хлорид, цетилпиридиний хлорид, этоний,

Неионогенные ПАВ не образуют ионов. Растворимость их в воде определяется наличием полярных групп с сильным сродством к воде. К этому классу ПАВ относятся высшие жирные спирты и кислоты, сложные эфиры глико-

лей и жирных кислот, спены (эфиры высших жирных кислот и сорбита). Наиболее распространены такие неионогенные эмульгаторы м/в, как полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, кислот и пенев. К неионогенным ПАВ относятся также жирсахара, которые в зависимости от строения молекул могут выполнять роль эмульгаторов с образованием эмульсий типа м/в или в/м.

Среди синтетических ПАВ менее токсичны неионогенные ПАВ, а катионные - самые токсичные; анионные ПАВ в целом занимают между ними промежуточное положение.

Амфолитные ПАВ содержат несколько полярных групп; в воде в зависимости от рН они могут ионизироваться с образованием либо длинноцепочечных анионов, либо катионов, что придает им свойства анионных или катионных ПАВ. Амфолитные ПАВ обычно содержат одновременно аминогруппу с сульфозфирной, карбоксильной или сульфонатной группами. Типичными представителями этого класса ПАВ являются бетаин и лецитин.

ПАВ содержат в молекуле гидрофильные и гидрофобные группы, т.е. обладают амфифильным строением. Полярная (гидрофильная) группа - это функциональная группа с дипольным моментом, имеющая сродство к полярным средам и обуславливающая растворимость ПАВ в воде.

При попадании ПАВ в воду полярные группы сольватируются, а неполярные алкильные цепи окружаются льдоподобной структурой воды. Изменение структуры воды в сторону увеличения ее кристалличности приводит к уменьшению энтропии системы. Поэтому возникает движущая сила, вытесняющая неполярную часть молекул ПАВ из воды. Этим обусловлены эффект адсорбции ПАВ на границе раздела фаз с понижением межфазной энергии и мицеллообразование — фазовый переход из молекулярного в коллоидно-мицеллярное состояние, который происходит при критической концентрации мицеллообразования (ККМ). В зависимости от концентрации ПАВ форма мицелл меняется.

Свойства ПАВ зависят не только от общей величины гидрофильной и липофильной частей их молекул, но и от соотношения частей между ними, которое выражается через ГЛБ. ГЛБ был введен для характеристики неионогенных ПАВ (продуктов присоединения окиси этилена) и показывает для них 1/5 массового процентного содержания гидрофильной части в молекуле. ГЛБ 0 имеют неионные полностью липофильные вещества, а ГЛБ 20 присущ неионным полностью гидрофильным продуктам, например ПЭО. ПАВ с различной степенью оксиэтилирования имеют промежуточные значения ГЛБ, которые могут быть вычислены по формуле: $ГЛБ = E/5$, где E — процентное массовое содержание гидрофильной части.

Величина ГЛБ тесно связана со свойствами ПАВ и областью их применения. ПАВ с ГЛБ 1,5-3 — пеногасители, 3-6 — эмульгаторы в/м, 7-9 — смачиватели, 8-18 — эмульгаторы м/в, 13-15 — пенообразователи, 15-18 — солубилизаторы.

Все методы определения ГЛБ можно разделить на расчетные, базирую-

щиеся на молекулярной структуре ПАВ, и экспериментальные, основанные на измерении каких-либо свойств ПАВ, связанных с их ГЛБ, позволяющих его вычислить.

По системе ГЛБ для выбора оптимального состава эмульгирующей смеси рекомендуется использовать два ПАВ, одно из них с высоким значением ГЛБ — эмульгатор м/в, а другое с низкой величиной ГЛБ — эмульгатор в/м. Готовится ряд эмульсий, в котором при одинаковом содержании масляной фазы и суммарной концентрации двух эмульгаторов варьируется соотношение ПАВ, выражаемое через суммарную величину ГЛБ их смеси. При этом свойства эмульсий в ряду и их стабильность зависят от величины ГЛБ и строения молекул эмульгаторов.

Для получения стабильных эмульсий со сроком годности два года и более рекомендуется применять ПАВ, содержащие алкильные цепочки не менее чем с 16-18 атомами углерода. При этом необходимо соответствие длины алкильных радикалов эмульгаторов м/в и в/м.

Сильный стабилизирующий эффект при использовании двух эмульгаторов м/в и в/м вызван формированием в эмульсиях из молекул лиотропных жидких кристаллов.

Жидкокристаллическим (мезоморфным) называется такое состояние веществ, когда оно обладает структурными свойствами, промежуточными между свойствами твердого кристалла и жидкости. В кристаллах упорядочено как положение, так и ориентация молекул. В жидких кристаллах остается упорядоченная ориентация молекул, но отсутствует корреляция их положений. Молекулы могут взаимно перемещаться, но в мезофазах сохраняется анизотропия (характеризующая различие физических свойств по разным направлениям).

Если использовать одно гидрофильное ПАВ, то мезофазы образуются при достаточно высоких его концентрациях (свыше 30-50%), что мало приемлемо в технологии лекарств. Поэтому рекомендуется в систему с эмульгатором м/в ввести липофильный эмульгатор в/м. Они образуют совместные ассоциаты, в которых плотность упаковки алкильных цепей и анизотропия резко возрастают и увеличиваются с уменьшением суммарного ГЛБ ПАВ, т.е. с понижением ГЛБ возрастает тенденция к образованию жидкокристаллических ассоциатов, которые при достаточной концентрации образуют в объеме дисперсионной среды эмульсий м/в пространственную сетку. Причем эта концентрация гораздо меньше, чем таковая при использовании только одного гидрофильного ПАВ.

Явление критического ГЛБ представляет собой частный случай образования на поверхности масляных глобул жидкокристаллического молекулярного слоя ПАВ, отделяющего их от водного окружения. Адсорбционный слой при этом является мезофазой, сложенной в глобулярную структуру, которая возможна только при определенных соотношениях ПАВ и при условии высокого ГЛБ эмульгатора в/м.

В лиофобные вязкопластичные эмульсии типа м/в рекомендуется включать в концентрациях 10-50% полярные гидрофильные растворители: пропиленгликоль, ПЭО-400, глицерин и др. Они разрыхляют мезофазы, уменьшая

плотность упаковки молекул ПАВ. В результате объем, занимаемый мезофазой, увеличивается и структурная вязкость лиофобных вязкопластических эмульсий возрастает. В случае же эмульсий при критическом ГЛБ эти растворители рекомендуется включать в концентрации не более 10%. Уменьшение плотности упаковки адсорбционного слоя приводит к снижению критического ГЛБ, понижению сольватации, разрыву жидкокристаллического адсорбционного слоя и дестабилизации эмульсий. Гидрофобные растворители не только повышают структурную вязкость, но и понижают высыхание эмульсий м/в, увеличивают их термостабильность, снижают температуру кристаллизации дисперсионной среды. Дестабилизирующий эффект возрастает с увеличением неполярной части растворителя.

Способность эмульгаторов м/в стабилизировать эмульсии первого рода в смеси с высшими жирными спиртами за счет создания структурно-механического барьера была использована при создании таких эмульгаторов, как эмульсионные воски, представляющие собой сплав спиртов синтетических жирных первичных фракций C_{16} - C_{21} с калиевыми солями фосфорнокислых эфиров указанных спиртов, а также эмульгатор №1 - сплав спиртов фракции C_{16} - C_{21} с натриевыми солями сульфэфиров этих же спиртов в соотношении примерно 30:70. Эти эмульгаторы рекомендуются для стабилизации эмульсионных мазей, кремов, пенообразующих аэрозолей. Однако они имеют ряд недостатков: при их получении не удается добиться строго определенного соотношения между спиртами и гидрофильными ПАВ, это соотношение не всегда оптимально для различных масляных фаз и эмульсий с различными лекарственными веществами; анионоактивные ПАВ несовместимы со многими лекарственными веществами. Поэтому при разработке фармацевтических эмульсий рациональнее пользоваться двумя эмульгаторами м/в и в/м, подбирая для них нужное соотношение и концентрацию применительно к конкретному лекарственному препарату. Причем, чем длиннее алкильные цепи эмульгаторов, тем больше вязкость и стабильность эмульсий м/в.

Кроме природы эмульгаторов, на стабильность эмульсий влияет ряд других факторов. В первую очередь, это природа дисперсионной среды и масляной фазы. Природа и полярность масляной фазы влияет на эмульгирующую способность ПАВ и стабильность эмульсий. Так, эмульсии, дисперсная фаза которых состоит из длинноцепочечных алканов или хотя бы содержит их в небольшом количестве, более устойчивы, чем эмульсии, содержащие короткоцепочечные алканы. Эмульсии с растительными маслами менее стабильны, чем с минеральными.

Соотношение между маслом, водой и ПАВ сильно влияет на свойства эмульсий: их тип, реологические параметры и стабильность. При определенных соотношениях между ингредиентами эмульсий образуются так называемые микроэмульсии. Это прозрачные системы, содержащие сферические агрегаты масла или воды, диспергированные в другой жидкости и стабилизированные поверхностным натяжением пленок ПАВ, причем диаметры капель находятся в интервале от 10 до 200 нм. Микроэмульсии в отличие от обычных эмульсий яв-

ляются термодинамическими стабильными системами и могут храниться годами без расслоения.

На стабильность эмульсий м/в влияет способ их приготовления. Для повышения их стабильности рекомендуется метод инверсии фаз. Оба эмульгатора при 70-75°C сплавляют с масляной фазой, добавляют часть горячей воды и эмульгируют, получая при этом эмульсию в/м. Затем приливают остальную воду, происходит инверсия фаз; эмульгирование продолжают, охлаждая эмульсию до 25°C.

Из технологических приемов, влияющих на структурно-механические параметры лиофобных вязкопластичных эмульсий, можно рекомендовать способ введения эмульгаторов. Наиболее вязкие и структурированные эмульсии получают при диспергировании эмульгатора м/в и высших жирных спиртов в водной среде при 70-75°C с последующим введением масляной фазы при 60°C, эмульгированием и охлаждением эмульсии при перемешивании до 20-25°C.

2.2. Эмульсии как лекарственная форма

Эмульсии перспективны для применения в медицине, так как в них можно совмещать несмешивающиеся жидкости, маскировать неприятный вкус, регулировать биодоступность лекарственных веществ, устранять раздражающее действие на кожу и слизистые, свойственное отдельным лекарственным веществам. Жирорастворимые лекарственные вещества в составе эмульсий м/в легко усваиваются в организме. Эмульсии можно рекомендовать как основу для создания комбинированных препаратов, поскольку в их состав можно вводить гидрофильные и липофильные лекарственные вещества.

По способу применения их можно разделить на эмульсии для местного, перорального применения и для парентерального введения.

Экстемпоральные эмульсии подробно описаны в учебниках по технологии лекарств и в Государственной фармакопее. Для их приготовления применяют эмульгаторы животного и растительного происхождения. Эти эмульсии быстро расслаиваются и имеют ограниченный срок хранения.

Последние достижения науки в области поиска новых эмульгаторов и теории стабилизации создают предпосылки для развития эмульсий как готовых лекарственных препаратов. Согласно требованиям НТД они должны иметь определенный срок годности (обычно не менее двух лет), сохранять стабильность (устойчивость), предусмотренные показатели качества, а также потребительские свойства.

Стабильность эмульсий можно подразделить на три вида: физическую, химическую и микробиологическую. Рассмотрим химическую и микробиологическую устойчивость.

Под химической стабильностью понимают как стабильность лекарственного вещества, так и отсутствие химических реакций между ингредиентами эмульсии. Химическая неустойчивость может отражаться на физической стабильности эмульсий, которые могут разрушаться вследствие омыления, окисления, гидролиза составных компонентов, их взаимодействия между собой и с

материалом упаковки.

Используемые в составе эмульсий масла и углеводы часто представляют собой природные вещества животного или растительного происхождения. Они могут быть легко разрушены при окислении и гидролизе. Масла, за исключением вазелинового, представляют собой триглицериды с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот, подверженных аутоокислению. Окисление протекает в виде цепной реакции, катализируемой светом, теплом, следами тяжелых металлов. При этом образуются перекиси, гидроперекиси, альдегиды, кетоны с неприятным запахом и вкусом. Жиры прогорают. На скорость окисления масляной фазы влияет степень растворения кислорода, который может попадать из воздуха при эмульгировании.

С целью химической стабилизации эмульсии рекомендуется хранить при низких температурах, защищать от воздействия воздуха и света и вводить антиоксиданты: бутилокситолуол, бутилоксианизол, пропилгаллат, аскорбиллальмитат и др. Важно также предусмотреть такие технологические процессы, которые предупреждают завоздушивание эмульсий.

Гидролитическому расщеплению препятствует выбор соответствующего рН среды, а легкоокисляемые или омыляемые вещества можно защитить солюбилизацией мицеллами эмульгатора. Во избежание реакций между ингредиентами эмульсий и материалами упаковки последняя должна быть изготовлена из инертного материала, желательно из нейтрального стекла.

Важным требованием, определяющим качество фармацевтических эмульсий, является микробшлогмическая стабильность, зависящая от их микробной чистоты. Как и для других лекарств, для эмульсий она зависит от загрязнения микробами вспомогательных веществ и упаковки, от условий получения, от гигиены обслуживающего персонала. Следует предъявлять повышенные требования к микробной чистоте таких эмульгаторов, как альгинаты, желатин и желатоза, которые могут служить носителями различных микроорганизмов. В настоящее время нет законодательной НТД в отношении требований к микробиологической чистоте нестерильных эмульсий. Однако существуют определенные рекомендации: не более 100-1000 аэробных непатогенных бактерий на 1 мл, не более 100 дрожжевых и плесневых грибов и отсутствие патогенных микробов. Общее количество их не должно превышать 1000.

Эмульсии содержат воду, являющуюся благоприятной средой для развития микробов. Поэтому в эмульсии вводят консерванты и антисептики: эфиры п-оксибензойной кислоты (парабены), кислоты, фенолы и др. Их антибактериальный эффект зависит от гидрофобных свойств консервантов, определяющих сродство их молекул к мембранам микробных тел, и концентрации консервантов в водной среде. Однако с увеличением их гидрофобных свойств консервирующий эффект понижается вследствие перераспределения консервантов в масляную фазу, в мицеллы ПАВ, т.е. за счет их взаимодействия со вспомогательными веществами. Поэтому и рекомендуется смесь хорошо растворимого в воде нипагина и более активного, но менее растворимого в воде нипазола. Необходимо также учитывать, что в щелочной среде ларабены гидролизуются с

потерей консервирующих свойств.

Кислоты (бензойную и сорбиновую) рекомендуется применять при pH менее 5, так как их активность снижается с увеличением степени диссоциации. С понижением pH увеличивается процент более активной недиссоциированной формы, однако, как и в случае парабенов, консервирующий эффект при этом снижается за счет повышения солубилизации в мицеллах ПАВ и растворимости в маслах. Причем растительные масла — лучшие растворители для консервантов, чем минеральные.

Из новых консервантов можно рекомендовать соли четвертичных аммониевых и пиридиниевых соединений. Эффективным считается консервант, который обеспечивает гибель 99% бактерий за 3 недели и не увеличивает количества грибов в течение 6 недель.

При разработке составов эмульсий и их производстве применение консервантов ни в коей мере не должно заменять все меры по обеспечению микробной чистоты вспомогательных веществ и эмульсии в целом.

2.3. Высвобождение и биодоступность лекарственных веществ из эмульсий

Биодоступность - это относительное количество лекарственного вещества, достигающее системного кровотока (степень и скорость всасывания, с которой этот процесс происходит). Чтобы лекарственное вещество попало в кровь, должно произойти его высвобождение из лекарственной формы, взаимодействие с биообъектом и транспорт через биомембраны.

Эмульсии в зависимости от поставленных задач должны способствовать либо быстрому и полному высвобождению лекарственного вещества, либо обеспечивать пролонгацию их действия. Поскольку эмульсии — многофазные дисперсные системы, в которые могут входить различные вспомогательные вещества, то они позволяют регулировать высвобождение и всасывание лекарственных веществ.

Чтобы целенаправленно влиять на БД лекарственного вещества из эмульсий, необходимо учитывать:

- липофильность лекарственного вещества;
- состояние, в котором находится лекарственное вещество в эмульсии (в виде раствора, суспензии или заэмульгировано);
- место локализации лекарственного вещества (вода, масло, а также жидкокристаллическая фаза ПАВ).

В зависимости от этих моментов следует подбирать технологические приемы, регулирующие БД лекарственного вещества.

Тип эмульсии и свойства дисперсионной среды оказывают существенное влияние на высвобождение гидрофильных и липофильных лекарственных веществ. Для высвобождения лекарственного вещества из внутренней фазы эмульсий существует энергетический барьер в виде дисперсионной среды, которой вещество плохо смачивается или в которой оно не растворимо. При этом проявляется эффект замедления скорости высвобождения лекарственного вещества. Поэтому для пролонгации действия гидрофильных лекарственных ве-

ществ рекомендуются эмульсии в/м и наоборот. Однако этот эффект проявляется неодинаково для эмульсий м/в и в/м. Масляная среда - более существенный барьер для транспорта гидрофильных лекарственных веществ, чем водная для липофильных. Это обусловлено наличием в водной среде ПАВ, которые в силу смачивающих и солубилизирующих свойств обеспечивают транспорт липофильных лекарственных веществ к биомембранам.

Так, при ректальном введении таких липофильных лекарственных веществ, как кортикостероиды, андрогены и эстрогены, они лучше всасываются в системный кровоток из эмульсий в/м. Концентрация препаратов в крови быстро нарастает и проходит через выраженный максимум. При использовании же эмульсий м/в уровень стероидов в крови оказывается ниже.

При высвобождении антибактериальных гидрофильных лекарственных веществ в агар изменение типа эмульсий с м/в на в/м приводит к уменьшению либо потере бактериостатического действия (растворимых сульфаниламидов, антибиотиков, солей четвертичных аммониевых соединений). Их рекомендуется включать только в эмульсии м/в. Что касается липофильных антисептиков, то они активны в эмульсиях обоих типов.

Поскольку чужеродная фаза способна задерживать высвобождение лекарственных веществ, то для создания пролонгированных лекарственных форм в качестве основ можно рекомендовать множественные эмульсии. Лекарственное вещество, локализованное в наиболее глубокой фазе этих эмульсий, вынуждено проходить через несколько фаз, прежде чем достигнет биообъекта.

Рекомендуемая технология множественных эмульсий состоит в получении эмульсии в/м с последующим диспергированием ее в жидкости, служащей дисперсионной средой. Для стабилизации эмульсий в/м можно использовать два эмульгатора м/в и в/м, образующих жидкокристаллическую пленку на поверхности раздела фаз. На этапе получения множественной эмульсии в/м/в рекомендуется использовать те же ПАВ и высокомолекулярные эмульгаторы, вызывающие гелеобразование в водной среде: производные целлюлозы и альгиновой кислоты, желатин и др. Множественные эмульсии находят применение в качестве носителей антиканцерогенных лекарственных веществ, в частности 5-фторурацила, блеомицина, поскольку пролонгируют их действие, снижают токсичность и способствуют накоплению этих препаратов в региональных лимфатических узлах.

Эмульгаторы влияют на высвобождение лекарственных веществ. Это можно рассмотреть на примере диффузии антибактериальных лекарственных веществ в агар. В первую очередь, на зоны задержки роста влияет класс эмульгатора м/в, т.е. знак заряда на мезофазе. В отличие от неионогенных и анионоактивных ПАВ катионные ПАВ уменьшают бактериостатическое действие липофильных лекарственных веществ с нитрогруппой (нитрофураны, циминаль, нитазол и др.), что, видимо, связано с ион-дипольным взаимодействием между ними.

Мицеллярная фаза эмульгаторов м/в взаимодействует с лекарственным веществом посредством гидрофобных либо ион-дипольных связей, уменьшая

их высвобождение. Антибактериальное действие как гидрофильных, так и липофильных лекарственных веществ ингибируется тем сильнее, чем выше концентрация эмульгатора м/в. С понижением суммарного ГЛБ эмульгаторов м/в и в/м происходит структурный переход от мицеллярной к жидкокристаллической фазе, в результате чего зоны задержки роста микробов возрастают. Максимальное высвобождение растворимых сульфаниламидов наблюдается при критическом ГЛБ, а для липофильных лекарственных веществ, включенных в вязкопластичные эмульсии, на максимуме структурообразования структурный переход мицелл в мезофазу способствует не только повышению стабильности эмульсий, но и увеличивает высвобождение лекарственных веществ.

Дисперсность влияет на биодоступность и терапевтическую эффективность эмульсий для парентерального питания и внутреннего применения, которые с уменьшением размеров частиц масляной фазы легче усваиваются. Для эмульсий полностью фторированных углеродных соединений, выполняющих роль кровезаменителей, повышение дисперсности приводит к снижению токсичности и увеличению периода полувыведения полностью фторированных углеродных соединений из крови.

Для достижения необходимой скорости всасывания лекарственных веществ могут быть рекомендованы и другие технологические приемы, которые связаны не столько с особенностями эмульсионных лекарственных форм, сколько со свойствами конкретных лекарственных веществ. Это введение в состав эмульсий комплексообразователей, увеличение дисперсности лекарственных веществ, включенных в эмульсии в виде суспензий, и др. Однако ведущая роль принадлежит фармацевтическим факторам, специфичным для эмульсионных лекарственных форм. Они могут быть рекомендованы как основной инструмент достижения необходимой БД лекарственных веществ.

Наиболее перспективными путями пролонгации действия лекарственных веществ, включенных в состав эмульсий, является разработка лекарственных препаратов на основе множественных эмульсий, а также модификация физико-химических свойств дисперсионной среды посредством введения гидрофильных растворителей и других приемов.

2.4. Приготовление эмульсий

Эмульсии в условиях аптеки готовят по массе независимо от их концентрации. Для приготовления масляных эмульсий ГФ XI рекомендует использовать персиковое, подсолнечное, касторовое, вазелиновое и эфирные масла, а также рыбий жир, винилин и другие несмешивающиеся с водой жидкости. При отсутствии обозначения масла в прописи эмульсию готовят с использованием персикового, оливкового или подсолнечного масла. При отсутствии указаний о его концентрации для приготовления 100 г эмульсии берут 10 г масла. Если не указан эмульгатор, то право его выбора предоставляется фармацевту. Количество эмульгатора определяется его эмульгирующей способностью, а количество воды для получения "первичной" эмульсии — растворимостью эмульгатора в

воде. Так, на 10 г масла берут 5 г желатозы, а воды — половинное количество от суммарного количества масла и эмульгатора (7,5 мл).

При использовании других эмульгаторов на 10 г масла берут соответственно:

- 2 г твина-80 (в 2-3 мл воды, а затем каплями добавляют масло до полного эмульгирования);
- 1 г метилцеллюлозы (20 мл 5% геля);
- 0,5 г натрий-карбоксиметилцеллюлозы (10 мл 5% геля);
- 1,5 г эмульгатора Т-2, который расплавляют на водяной бане, выливают в подогретую ступку, где находится 10-кратное количество воды, нагретой до 60-70°C и тщательно смешивают. Полученная сметанообразная масса легко эмульгирует масло;
- 1,2 г лецитина;
- 1-1,5 г фосфатидов;
- 2 г мыла калийного (или 1 г калийного мыла в сочетании с 1 г эмульгатора Т-2 в виде геля, например, для получения эмульсии с бензилбензоатом);
- 5 г крахмала (50 мл 10% крахмального клейстера);
- 2 г полиоксил-40-стеарата (расплавляют и в теплой ступке смешивают с 10 г масла и 2-3 мл воды);
- 1 г полиоксил-40-стеарата с 1 г твина-8 (в теплой ступке смешивают, добавляют 10 г масла, растирают, добавляя 2-3 мл воды, получают "первичную" эмульсию, которую разбавляют водой до общей массы 100 г);
- 10 г сухого молока (эмульгатор смешивают с 10 г масла, добавляют 10 мл воды и растирают в ступке до получения "первичной" эмульсии, которую затем доводят водой до массы 100 г).

Масляные эмульсии можно приготовить одним из трех способов, которые отличаются некоторыми технологическими приемами.

1. В сухую ступку вносят эмульгатор и тщательно его растирают. Затем добавляют масло и смешивают его с эмульгатором. К полученному олеозолу добавляют половинное количество воды и равномерными движениями пестика продолжают растирать до характерного потрескивания и образования сметанообразной массы. Готовность "первичной" эмульсии проверяют путем добавления нескольких капель воды, которые должны не скатываться, а расплываться по масляной поверхности. Полученный олеогель собирают со стенок ступки и пестика, тщательно размешивают, вращая пестик по спирали в одном направлении и медленно частями прибавляют остальное количество воды или водный раствор лекарственного вещества до образования 100 г готовой эмульсии.

2. В ступке растирают эмульгатор, а затем смешивают с рассчитанным количеством воды. При тщательном и энергичном перемешивании добавляют каплями масло. Когда все масло будет заэмульгировано, к "первичной" эмульсии добавляют остальное количество воды.

3. В тарированный стаканчик отвешивают рассчитанное количество воды,

на которую наслаивают масло. Жидкости переносят в ступку, где находится тщательно растертый эмульгатор. Получают "первичную" эмульсию, которую разводят водой или водным раствором вещества.

В случае необходимости готовую эмульсию процеживают через двойной слой марли. Чтобы эмульсии были однородными их пропускают через гомогенизаторы.

При использовании различных эмульгаторов, получаются эмульсии с различными качественными показателями. Эмульсии, приготовленные с эмульгатором Т-2, отличаются более высоким качеством по сравнению с эмульсиями, где использовались другие эмульгаторы (табл. 2).

Эмульсии часто используются как своеобразная основа для введения в организм лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами. Одни из них растворяются в воде, другие - в маслах, третьи - не растворяются ни в одной из дисперсных фаз. В зависимости от этих и некоторых других свойств лекарственных веществ определяется и технология эмульсий.

Лекарственные вещества, растворимые в воде, вводят в виде водного раствора, для приготовления которого используют часть воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии. Настойки и другие жидкости добавляют к готовой эмульсии.

Лекарственные вещества, растворимые в маслах (за исключением фенилсалицилата и бензонафтола, масляные растворы которых не оказывают антисептического действия в кишечнике), предварительно растворяют в масле, после чего масляный раствор подвергают Эмульгированию. Количество эмульгатора рассчитывают исходя из количества масляного раствора, а не масла.

Таблица 2

Качественные показатели эмульсии
персикового масла, полученного с помощью эмульгаторов
(по О.А.Огородновой и П.Э.Розенцвейгу)

Эмульгатор	Количество эмульгатора на 100 г эмульсии, г	Диаметр капель, мкм	Стабильность, дни	Термическая стабильность, ч	Механическая стабильность, мин.
Аравийская камедь	5	2,85	6-8	3	5
Абрикосовая камедь	3	2,85	8	5	40
Желатоза	5	2,85	3-4	2	5
Крахмальный клейстер	5	10,0	10	1,5	2-2,5
Сухое молоко	10	2,85	5	4	10
Эмульгатор Т-2	1,5	2,85	90	6	60

Лекарственные вещества, нерастворимые в воде и маслах, суспендируют с готовой эмульсией.

При введении фенилсалицилата, бензонафтола и других гидрофобных веществ необходимо добавлять дополнительное количество эмульгатора (половинное количество к массе взятых веществ). При эмульгировании экстракта мужского папоротника добавляют равное количество абрикосовой камеди, а при эмульгировании четыреххло-ристого углерода количество эмульгатора увеличивают в 2-2,5 раза.

Эмульсии хранят в прохладном месте, не допуская замораживания. Перед употреблением их следует тщательно взбалтывать.

Несомненно, что применение фармацевтических эмульсий в медицинской практике весьма перспективно, а исследования в этой области, направленные на создание новых эмульсионных лекарственных препаратов, носят актуальный характер.

Примеры описания рецептов:

1. Rp.: Emulsi ex oleis 100,0

Da. Signa: по 1 ст. ложке 3 раза в день

Эмульсию изготавливают в концентрации по массе. Так как в рецепте не указана концентрация масла – готовим 10% эмульсию.

Соблюдаем требования санитарного режима.

Стадии изготовления эмульсии:

- ☐ фармацевтическая экспертиза рецепта
- ☐ расчеты
- ☐ изготовление первичной эмульсии
- ☐ разбавление первичной эмульсии
- ☐ процеживание
- ☐ упаковка
- ☐ оформление
- ☐ маркировка

Эмульгатор желатоза

Расчеты:

Масса эмульсии 100,0

Масса масла подсолнечного 10,0

Масса желатозы 5,0 (1/2 от массы масла)

Воды очищенной для получения первичной эмульсии 7,5 мл

Воды очищенной для разбавления первичной эмульсии 77,5 мл

Общая масса эмульсии: $10+5+7,5+77,5=100,0$

Технология изготовления:

В ступку № 5 или 6 на весах ВР-5 отвешивают 5,0 желатозы, отмеривают 7,5 мл воды очищенной, диспергируют, на тарирных весах в отпускной флакон

вместимостью 100 мл отвешивают 10,0 масла подсолнечного и добавляют его по каплям в ступку к раствору желатозы, диспергируют до характерного потрескивания. Полученную первичную эмульсию разбавляют 77,5 мл воды очищенной и процеживают через марлевую салфетку в отпускной флакон. Укупоривают полиэтиленовой прокладкой, навинчивают крышку. Оформляют этикеткой «Внутреннее».

Emulsum ad usum internun

Дата _____ ППК № _____

Gelatosa 5,0

Aqua purificata 7,5 ml

Oleum Helianthi 10,0

Aqua purificata 77,5 ml

m=100,0

подписи изготавившего
 проверившего
 отпустившего

Эмульгатор 10% раствор крахмала

Расчеты:

Масса эмульсии 100,0

Масса масла подсолнечного 10,0

Масса крахмала 5,0

Воды очищенной холодной 10 мл

Воды очищенной кипящей 35 мл

Воды очищенной для разбавления первичной эмульсии 40 мл

Общая масса эмульсии: $10+5+10+35+40=100,0$

Технология изготовления:

Во взвешенную на тарирных весах выпарительную чашку отмеривают 35 мл воды очищенной и на плитке доводят до кипения. В пенициллиновый флакон на весах ВР-5 отвешивают 5,0 крахмала, отмеривают 10 мл воды очищенной, с помощью стеклянной палочки получают взвесь, которую вливают в кипящую воду при постоянном перемешивании и доводят до кипения. После охлаждения геля доводят его массу до 50,0. Гель крахмала переносят в ступку № 5 или 6. На тарирных весах в отпускной флакон вместимостью 100 мл отвешивают 10,0 масла подсолнечного и добавляют его по каплям в ступку к гелю крахмала и перемешивают до характерного потрескивания.

Полученную первичную эмульсию разбавляют 77,5 мл воды очищенной и процеживают через марлевую салфетку в отпускной флакон. Укупоривают полиэтиленовой прокладкой, навинчивают крышку. Оформляют этикеткой «Внутреннее».

Emulsum ad usum internun

Дата _____	ППК № _____
Amyli	5,0
Aquae purificatae	10 ml
Aquae purificatae buliensis	35 ml
Oleui Helianthi	10,0
Aquae purificatae	40,0 ml

m=100,0

подписи	изготовившего
	проверившего
	отпустившего

Эмульгатор Т-2

(Используют для стабилизации эмульсии в количестве 2-6%)

Расчеты:

Масса эмульсии 100,0

Масса масла подсолнечного 10,0

Эмульгатора Т-2 2,0

Воды очищенной 70⁰С 20 мл

Воды очищенной для разбавления первичной эмульсии 68 мл

Общая масса эмульсии: 10+2+20+68=100,0

Технология изготовления:

В фарфоровый стакан на весах ВР-5 отвешивают 2,0 эмульгатора Т-2 и расплавляют его на водяной бане, добавляют 10-кратное количество воды (20 мл) и перемешивают до получения сметанообразной консистенции (с использованием мешалки или в прогретой ступке пестиком). На тарирных весах в отпускной флакон вместимостью 100 мл отвешивают 10,0 масла подсолнечного и добавляют его тонкой струйкой к полученному эмульгатору. Полученную первичную эмульсию разбавляют 68,5 мл водой очищенной и процеживают через марлевую салфетку в отпускной флакон. Укупоривают полиэтиленовой прокладкой, навинчивают крышку. Оформляют этикеткой «Внутреннее».

Emulsum ad usum internun

Дата _____	ППК № _____
Emulgator T-2	2,0
Aquae purificatae 70 ⁰ С	20 ml
Oleui Helianthi	10,0
Aquae purificatae	68 ml

m=100,0

подписи	изготовившего
	проверившего
	отпустившего

Эмульгатор метилцеллюлоза

Расчеты:

Масса эмульсии 100,0

Масса масла подсолнечного 10,0

Метилцеллюлозы 2,0

Воды очищенной 70⁰С 40 мл

Воды очищенной для разбавления первичной эмульсии 48 мл

Общая масса эмульсии: 10+2+40+48=100,0

Технология изготовления:

В ступку № 5 или 6 на весах ВР-5 отвешивают 2,0 метилцеллюлозы, добавляют 40 мл горячей очищенной воды и оставляют для набухания на 30 минут, после чего перемешивают. На тарирных весах в отпускной флакон вместимостью 100 мл отвешивают 10,0 масла подсолнечного и добавляют его по каплям к полученному гелю метилцеллюлозы и перемешивают до характерного потрескивания. Полученную первичную эмульсию разбавляют 48 мл воды очищенной и процеживают через марлевую салфетку в отпускной флакон. Укупоривают полиэтиленовой прокладкой, навинчивают крышку. Оформляют этикеткой «Внутреннее».

Emulsum ad usum internun

Дата _____	ППК № _____
Methylcellulosi	2,0
Aquae purificatae 70 ⁰ С	40 ml
Oleui Helianthi	10,0
Aquae purificatae	48 ml

m=100,0

подписи	изготовившего
	проверившего
	отпустившего

Изготовление эмульсии бензилбензоата

Прописи 1, 2, 3. В ступке смешивают мыло калийное с соответствующим количеством горячей воды очищенной (I). Постепенно добавляют бензилбензоат, тщательно эмульгируя. Первичную эмульсию разбавляют остальным количеством горячей воды (II). Готовую эмульсию фильтруют через двойной слой марли и после охлаждения массу эмульсии доводят водой до 100,0 г.

Прописи 4, 5. Отдельно в ступке изготавливают раствор мыла калийного с 5,5 мл (10% эмульсия) или 10,5 мл (20% эмульсия) горячей воды очищенной. В фарфоровой чашке расплавляют 1,0 эмульгатора Т-2 и смешивают с 10 мл горячей воды. Оба эмульгатора смешивают в ступке и эмульгируют соответствующее количество бензилбензоата, добавляют оставшееся количество горячей воды очищенной (II) и далее поступают как описано выше (Прописи 1, 2, 3).

Прописи 6,7. Стружку 2 г мыла хозяйственного заливают 18 мл горячей

воды (I). Полученным 10% раствором мыла эмульгируют соответствующее количество бензилбензоата и далее поступают, как описано выше (Прописи 1, 2, 3).

СОСТАВ ЭМУЛЬСИИ БЕНЗИЛБЕНЗОАТА

N про- писи	Концент- рация, %	Эмульгаторы, г			Воды очищен- ной, мл		Масса бен- зилбензоа- та, г
		мыло	мыло хо-	эмуль-			
		калий- ное	зяйствен- ное	гатор Т-2	I	II	
1	10	5	-	-	7,5	77,5	10
2	20	5	-	-	12,5	62,5	20
3	20	10	-	-	15	55	20
4	10	1	-	1	5,5 и 10	72,5	10
5	20	1	-	1	10,5 и 10	72,5	20
6	10	-	2	-	18	70	10
7	20	-	2	-	18	60	20

Занятие 3

Тема: Эмульсии. Масляные эмульсии. Приготовление эмульсий с использованием различных эмульгаторов. Оценка качества.

Объем занятий: 5 часов.

Цель занятия: На основании теоретических положений, свойств лекарственных веществ в соответствии с требованиями нормативной документации научиться готовить эмульсии и оценивать их качество.

Воспитательная цель: Уяснить, что получение качественных препаратов возможно только при правильном проведении всех технологических операций и соблюдении требований нормативной документации.

Задание для самостоятельной подготовки к занятию:

По аптечной технологии лекарств изучить:

- Эмульсии. Определение. Характеристика. Номенклатура.
- Требования, предъявляемые к эмульсиям. Факторы, характеризующие стабильность эмульсий.
- Вспомогательные вещества в производстве эмульсий. Стабилизаторы, их качественный и количественный подбор.
- Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных веществ в эмульсиях.
- Изготовление эмульсий по индивидуальным прописям. Стадии технологии эмульсий. Введение в эмульсии лекарственных веществ.
- Оценка качества эмульсий, размер частиц дисперсной фазы, отсутствие посторонних механических включений, расслаивание.
- Упаковка и хранение эмульсий.

Произвести необходимые расчеты, описать в рабочих тетрадях условия и технологию изготовления эмульсий, с подробным теоретическим обоснованием, по следующим прописям:

Группа:

1. № 1, 2, 16
2. № 3, 4, 9
3. № 5, 8, 13
4. № 9, 7, 14
5. № 7, 9, 15
6. № 2, 4, 5

Рецепты

1. Возьми: Эмульсии из масла касторового 150,0
Висмута нитрата основного
Фенилсалицилата поровну по 1,0
Масла мяты перечной 10 капель
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
2. Возьми: Ментола 1,0
Масла миндального 20,0
Воды дистиллированной 120 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
3. Возьми: Эмульсии из масла подсолнечного 180,0
Камфоры 2,0
Сиропа сахарного 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
4. Возьми: Эмульсии из масла касторового 120,0
Висмута нитрата основного 1,0
Сиропа сахарного 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 2 раза в день
5. Возьми: Эмульсии из масла 100,0
Натрия бромид
Кофеина-натрия бензоата поровну по 1,0
Анестезина 0,5
Экстракта красавки 0,12
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
6. Возьми: Эмульсии из масла миндального 100,0
Камфоры 1,0
Масла мяты перечной 5 капель
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 2 раза в день
7. Возьми: Эмульсии из масла миндального 100,0
Фенилсалицилата 1,0
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
8. Rp.: Emulsi ex oleis 120,0
Phenolphthaleini 1,0
Sirupi simplicis 10 ml
Misce. Da. Signa. По 1 чайной ложке перед едой
9. Rp.: Emulsi ex oleis 200,0
Phenylii salicylatis
Bismuthi subnitratiss ana 2,0
Olei Menlhac piperitae guttas XX
Misce. Da Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день
10. Rp.: Emulsi ex oleis Persicorum 120,0
Mentholi 1,0
Misce. Da. Signa. По 1 столовой ;;ожкс 3 раза в день

11. Rp.: Emulsi ex oleis Helianthi 180,0
Camphorae 2,0
Sirupi simplicis 20 ml
Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день
12. Rp.: Emulsi ex oleis 200,0
Acidi benzoici 0,15
Olei Menthae piperitae guttas X
Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день
13. Rp.: Emulsi ex oleis Persicorum 120,0
Acidi benzoici 0,2
Olei Foeniculi guttas XX
Misce. Da. Signa. По 1 чайной ложке 2 — 3 раза в день
14. Rp.: Emulsi ex oleis 120,0
Acidi benzoici 0,2
Olei Menthae piperitae guttas V
Misce. Da. Signa. По 1 чайной ложке 3 раза в день
15. Rp.: Emulsi ex oleis Ricini 120,0
Bismuthi subnitratu 1,0
Sirupi simplicis 20 ml
Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день
16. Rp.: Emulsi ex oleis 120,0
Mentholi
Phenylii salicylatis ana 2,0
Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Литература:

1. Фармацевтическая технология лекарственных форм под ред. И.И. Краснюка И.И. изд. Академия, 2006, 970 с.
2. Практикум по технологии лекарственных форм / под ред. И.И. Краснюка, - М., Академия, 2006.- 426 с.
3. ГФ XI, XII изд.
4. Приказы МЗ РФ № 110, 308, 309, 305.

Тесты для самоконтроля знаний и умений

Тест 1. К химической устойчивости эмульсии относят:

- А — стабильность лекарственного вещества;
- Б — отсутствие химического взаимодействия между ингредиентами системы;
- В — отсутствие взаимодействия компонентов системы с материалом упаковки;
- Г — обращение или инверсию фаз.

Тест 2. К физическим видам неустойчивости эмульсий относят:

- А — флоркуляцию или слипание;
- Б — седиментацию;
- В — кремаж;
- Г — разрушение или коалесценцию;
- Д — обращение фаз;
- Е — нестабильность лекарственных веществ.

Тест 3. На изменение типа эмульсий от в/м к м/в и наоборот влияют:

- А — способ приготовления эмульсий;
- Б — количественное соотношение фаз системы;
- В — природа эмульгатора;
- Г — концентрация эмульгатора;
- Д — ГЛБ эмульгатора.

Тест 4. Эмульсию м/в можно получить, применяя эмульгатор:

- А — лецитин;
- Б — натрия додецил сульфат;
- В — препарат ОС-20;
- Г — твин-80;
- Д — триэтаноламиновые соли;
- Е — пентол.

Тест 5. Эмульсию в/м можно получить используя следующие эмульгаторы:

- А — МГД и МД;
- Б — пентол;
- В — спирты синтетические жирные фракции С16-С21;
- Г — эмульгатор Т-2;
- Д — триэтаноламиновые соли;
- Е — твин-80.

Тест 6. К комплексным эмульгаторам относятся:

- А — эмульгатор №1;
- Б — эмульсионные воски;
- В — лецитин;
- Г — твин-80.

Тест 7. К неионогенным ПАВ относятся:

- А — твин-80;
- Б — пены;
- В — жирсахара;
- Г — триэтаноламиновые соли;

Д — этоний.

Тест 8. Стабильность и свойства эмульсии зависят от:

А — строения молекулы используемого эмульгатора;

Б — величины ГЛБ ПАВ;

В — природы эмульгатора;

Г — концентрации эмульгатора;

Д — длины алкильной цепи эмульгатора.

Тест 9. Стабильность эмульсии типа м/в повышается при:

А — использовании полярных вязких растворителей типа ПЭО-400, ПГ, глицерин;

Б — использовании двух эмульгаторов м/в и в/м;

В — увеличении длины алкильных цепей эмульгаторов;

Г — оптимальном соотношении двух эмульгаторов м/в и в/м;

Д — повышении температуры;

Е — увеличении неполярной части растворителя;

Ж — увеличении содержания эмульгаторов с короткоцепочечными алкенами;

З — замене растительного масла минеральным.

Тест 10. Количественное соотношение между маслом, водой и ПАВ в эмульсии сказывается на:

А — свойстве эмульсии;

Б — ее типе;

В — стабильности;

Г — реологических свойствах.

Тест 11. Положительным в эмульсионных системах является возможность:

А — совмещать несмешивающиеся жидкости;

Б — маскировать неприятный вкус;

В — регулировать биодоступность лекарственных веществ;

Г — устранять раздражающее действие на слизистые и кожу, свойственные отдельным лекарственным веществам;

Д — вводить в их состав гидрофобные и гидрофильные лекарственные вещества.

Тест 12. На химическую стабильность эмульсии влияют следующие факторы:

А — способ приготовления;

Б — наличие кислорода воздуха в системе;

В — воздействие света;

Г — температура хранения эмульсии;

Д — материал упаковки;

Е — наличие антиоксиданта;

Ж — наличие следов тяжелых металлов.

Тест 13. Микробная стабильность эмульсии зависит от:

А — микробиологической системы субстанций;

Б — условий приготовления;

В — гигиены обслуживающего персонала;
Г — присутствия консервантов и антисептиков;
Д — рН среды.

Тест 14. Биодоступность лекарственного вещества из эмульсии зависит от:

А — свойств лекарственного вещества;
Б — состояния, в котором находится вещество в системе;
В — фазы локализации вещества в эмульсии;
Г — типа эмульсии;
Д — дисперсности.

Ответы к тестам для самоконтроля знаний и умений

Тест 1.	А, Б, В	Тест 8-	А, Б, В, Г
Тест 2.	А, Б, В, Г, Д	Тест 9.	В, Г
Тест 3.	А, Б, В, Г, Д	Тест 10.	А, Б, В, Г
Тест 4.	А, Б, В, Г, Д	Тест 11.	А, Б, В, Г, Д
Тест 5.	А, Б, В, Г	Тест 12.	А, Б, В, Г, Д, Е, Ж
Тест 6.	А, Б	Тест 13.	А, Б, В, Г, Д
Тест 7.	А, Б, В	Тест 14.	А, Б, В, Г, Д

Использованная литература:

1. Фармацевтическая технология лекарственных форм / под ред. И. И. Краснюка И. И. изд. Академия, 2006, 970 с.
2. Практикум по технологии лекарственных форм / под ред. И. И. Краснюка, - М., Академия, 2006.- 426 с.
3. Технология лекарственных форм в 2-х томах. Учебник для вузов. Т.1. / Под ред. Т. С. Кондратьевой, - М.: Медицина, 1991, с.496.: ил., т.2 /Под ред. Л. А. Ивановой - М.: Медицина, 1991, - 544 с.: ил.
4. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм. / Под ред. Т. С. Кондратьевой. - М.: - Медицина, 1986.-271 с.
5. ГФ XI, XII изд.
6. Приказы МЗ РФ № 308, 309, 305, 110.

УДК 615.451(075.8)
ББК 52.817.я.73
398

ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ
Раздел 2. Суспензии и эмульсии
Составители: Т.П. Зюбр, Г.И. Аксенова, И.Б. Васильев

Подписано в печать «___» _____ 2011 г.. Формат 60x84 1/16 5,45 печ. л.
Тираж 100 экз. Заказ № _____. Гарнитура Times New Roman. Бумага офсет-
ная. Печать ротاپринтная.