



Технология жидких лекарственных форм

Лекция для студентов V курса
Института Фармации



ГФ XV

**Нестерильные лекарственные препараты
аптечного изготовления в виде жидких
лекарственных форм ОФС.1.8.0003**

Вводится впервые

К жидким лекарственным формам, в виде которых наиболее часто изготавливают нестерильные лекарственные препараты в аптечных организациях, относят такие лекарственные формы, как растворы, капли, суспензии, эмульсии, настои, отвары, слизи.

Согласно дисперсологической классификации

- ***Жидкие лекарственные формы*** представляют собой дисперсную систему, состоящую из дисперсной фазы, которая распределена в жидкой дисперсионной среде.
- Дисперсная фаза в жидких лекарственных формах лекарственных препаратов аптечного изготовления может быть представлена фармацевтическими субстанциями, лекарственными препаратами или вспомогательными веществами в различном агрегатном состоянии, дисперсионная среда – жидким вспомогательным веществом (растворителем, соразтворителями, экстрагентом и др.).

Дисперсологическая

классификация учитывает:

- ✓ физико-химические свойства ЛВ
- ✓ дисперсность (размер частиц)
- ✓ связь дисперсной фазы с дисперсионной средой
- ✓ характер дисперсионной среды

Оптические свойства:

- ✓ Поглощение света
- ✓ Рассеивание света
- ✓ Отражение света

Молекулярно - кинетические свойства:

- ✓ способность к броуновскому движению
- ✓ осмотические свойства
- ✓ способность к диффузии
- ✓ седиментационно-диффузионное равновесие (физико-химическая и термодинамическая стабильность)

ЖЛФ

- ✓ однофазные (гомогенные)

не имеющие границы раздела фаз
истинные растворы НМС и ВМС

- ✓ двухфазные и более (гетерогенные)

имеющие границу раздела фаз
коллоидные растворы - ультрагетерогенные
суспензии, эмульсии - микрогетерогенные

Сравнительная характеристика **ЖЛФ**

по типу дисперсных систем

Система	ДФ	Раз-мер	Свойства	ЛФ
Истинные растворы НМС	Ионы, молекулы	1 нм	Гомогенные системы, диффундируют	Р-ры NaCl, глюкозы, MgSO ₄
Истинные растворы ВМС	Макро-ионы, макро-молекулы	1-100 нм	Молекулярно-дисперсные системы, движение молекул аналогично броуновскому, не способны к диализу, слабо диффундируют, образуют молекулярные комплексы	Растворы пепсина желатина крахмала

Система	ДФ	Раз- мер	Свойства	ЛФ
Коллоидные растворы	Мицел- лы	1-100 нм	Гетерогенные системы, задерживаются в ультрафильтрах, не способны к диализу, слабо диффундируют прозрачны в проходящем свете, частицы видны под электр. микроскопом	Растворы колларгола протаргола повиаргола
Суспензии	Твердые частицы	0,1-50 мкм и более	Гетерогенные грубодисперсные системы, частицы видимы, возможна седиментация, неспособны к диализу и диффузии	Суспензия серы, талька, MgO

Система	ДФ	Раз-мер	Свойства	ЛФ
Эмульсии	Капли	1-150 мкм	Гетерогенные грубодисперсные системы, белого цвета склонны к коацервации, возможно расслаивание, не фильтруются, неспособны к диализу и диффузии	Масленные и семенные эмульсии
Комбинирован- ные системы	все		Получаются в результате сочетания ЛВ, по-разному распределяющихся в жидкой среде	Настои, отвары из ЛРС

ЖЛФ классифицируют по способу применения:

- ✓ Для наружного применения - полоскания, компрессы, клизмы, глазные капли, спринцевания, обтирания
- ✓ Внутреннего - микстуры, растворы, капли
- ✓ Инъекционного – инфузии, инъекции
- ✓ Ингаляционного - масляные растворы, эмульсии эфирных масел

Требования к ЖЛФ

- ✓ Максимальная степень дисперсности частиц ДФ
- ✓ Равномерное распределение частиц в ДС
- ✓ Стабильность дисперсной системы в течение определенного времени

ЖЛФ в зависимости от характера дисперсионной среды:

✓ Водные

✓ Неводные

- в вязких дисперсионных средах
- в летучих дисперсионных средах

В качестве дисперсионных сред используют

- ✓ Воду очищенную (воду для инъекций)
- ✓ Спирт этиловый различной концентрации
- ✓ Эфир
- ✓ Хлороформ
- ✓ Глицерин
- ✓ Масла жирные и минеральные
- ✓ ПЭО-400
- ✓ ДМСО (диметилсульфоксид, димексид)
- ✓ Полиорганосилоксановые жидкости
и другие разрешенные к медицинскому применению жидкости

Требования, предъявляемые к ДС:

1. Приемлемая растворяющая способность
2. Обеспечение биологической доступности ЛВ
3. Химическая индифферентность
4. Биологическая безвредность
5. Оптимальные органолептические свойства
6. Устойчивость к микробной контаминации
7. Экономическая доступность

Тип дисперсной системы жидкой лекарственной формы (гомогенный, гетерогенный или комбинированный), физико-химические свойства веществ, входящих в состав лекарственного препарата и некоторые другие факторы определяют основные особенности технологии изготовления нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм.

Классификации дисперсионных сред

По происхождению:

1. Природные

- Неорганические (вода очищенная, вода для инъекций)
- Органические (этанол, глицерин, масла жирные и минеральные).

2. Синтетические и полусинтетические

- Органические (димексид, ПЭО-400)
- Элементорганические
(полиорганосилоксановые жидкости)

По величине молекул ДС :

- Низкомолекулярные вещества
(вода, глицерин, этанол);
- Высокомолекулярные вещества и олигомеры
(полиэтиленоксиды)

По степени гидрофильности ДС :

- Гидрофильные (вода, глицерин)
- Липофильные (жирные и минеральные масла, хлороформ, полиорганосилоксановые жидкости, эфир)
- Дифильные (этанол, димексид)

По назначению:

- ✓ Собственно дисперсионные среды
(в р-рах защищенных коллоидов, суспензиях, эмульсиях, сложных микстурах);
- ✓ Растворители (в р-рах НМС и ВМС);
- ✓ Экстрагенты (для получения водных извлечений, экстракционных препаратов)

Дисперсионные среды

Растворители — индивидуальные химические соединения или их смеси, способные растворять различные вещества, т.е. образовывать растворы, состоящие из одного или нескольких компонентов

Экстрагенты — растворители, используемые для растительного сырья

- Если в рецепте или требовании не указан растворитель, то изготавливают водный раствор, используя воду очищенную.
- Под названием «спирт» в рецепте или требовании понимают спирт этиловый. При отсутствии указания о концентрации спирта этилового, используют спирт этиловый 90 %. При необходимости использования других концентраций, спирт этиловый более высокой концентрации разводят водой очищенной до требуемой концентрации, используя соответствующие алкоголеметрические таблицы Государственной фармакопеи Российской Федерации.
- Под названием «эфир» в рецепте или требовании понимают эфир диэтиловый;
- под названием «глицерин» понимают глицерол (глицерин) 85 % (плотность 1,223–1,233 г/см³).

- Нестерильные лекарственные препараты в виде жидких лекарственных форм в аптечных организациях могут быть изготовлены следующими методами: массо-объёмным, по массе и по объёму.
- **Массо-объёмным методом (м/об)** изготавливают водные и водно-спиртовые растворы твёрдых веществ.
- **Методом по массе (м/м)** изготавливают растворы твёрдых и жидких веществ в вязких и летучих растворителях, дозируемых по массе, а также суспензии и эмульсии независимо от их концентрации.
- **Методом по объёму (об/об)** изготавливают растворы спирта этилового различной концентрации, растворы кислоты хлористоводородной, растворы жидких стандартных фармакопейных растворов (кроме пергидроля).

жидкости, дозируемые по объёму

- вода очищенная и вода для инъекций;
- водные растворы веществ (в том числе, сироп сахарный, сироп алтейный и др.);
- лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья (настойки, экстракты жидкие и др.).

Жидкости, дозируемые по массе

- жидкости вязкие (глицерол, жирные и минеральные масла, полиэтиленгликоли (полиэтиленоксиды), силиконовые жидкости и др.;
- жидкости летучие (диметилсульфоксид, эфир медицинский, хлороформ, метилсалицилат, масла эфирные, терпентинное масло эфирное очищенное (скипидар) и др.);
- жидкости с плотностью, значительно отличающейся от плотности воды очищенной (бензилбензоат, левоментола раствор в ментилизовалерате, поливинокс, ихтаммол, дёготь берёзовый, нитроглицерин, пероксид водорода, молочная кислота, эфирные масла, терпентинное масло эфирное очищенное, метилсалицилат, нитроглицерин и др.).

Обозначение концентрации

Обозначение концентрации фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов и вспомогательных веществ в прописях рецептов и требований на лекарственные препараты в виде жидких лекарственных форм может быть различным:

- в процентах;
- отдельное перечисление компонентов (веществ и растворителя);
- с указанием растворителя до заданного объёма или массы;
- с указанием соотношения массы или объёма растворяемого вещества (веществ) и объёма или массы раствора.

Способы выписывания ЖЛФ

1. С указанием концентрации

- ✓ **Массо-объемная** Rp.: Solutionis Natrii bromidi 2% - 200 ml
- ✓ **По массе** Rp.: Solutionis Camphorae oleosae 2% - 50,0
- ✓ **По объему** Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 2% - 200 ml

2. Раздельным перечислением ЛВ и дисперсионной среды (растворителя)

- ✓ **Массо-объемная** Rp.: Natrii bromidi 4,0
Aquae purificatae 200 ml
- ✓ **По массе** Rp.: Camphorae 1,0
Olei Helianthi 49,0
- ✓ **По объему** Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml
Aquae purificatae 196 ml

Способы выписывания ЖЛФ

3. С указанием растворителя до заданного объема или массы

✓ Массо-объемная

Rp.: Natrii bromidi 4,0

Aquae purificatae ad 200 ml

✓ По массе

Rp.: Camphorae 1,0

Olei Helianthi ad 50,0

✓ По объему

Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml

Aquae purificatae ad 200 ml

Способы выписывания ЖЛФ

4. С указанием соотношения массы или объема растворяемого ЛВ и объема или массы раствора

- ✓ **Массо-объемная** Rp.: Solutionis Natrii bromidi ex 4,0 - 200 ml
(seu 1:50 - 200 ml)
- ✓ **По массе** Rp.: Solutionis Camphorae oleosae ex 1,0 - 50,0
- ✓ **По объему** Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici ex 4 ml - 200 ml (seu 1:50 - 200 ml)

В асептических условиях изготавливают:

- ✓ Растворы для инъекций и инфузий
- ✓ Капли глазные, офтальмологические растворы для орошений, примочки
- ✓ Растворы для введения в полости организма, не содержащие микроорганизмов
- ✓ ЖЛФ для новорожденных и детей до 1 года
- ✓ Растворы для нанесения на раны и ожоговые поверхности
- ✓ ЖЛФ содержащие антибиотики и другие антимикробные вещества
- ✓ Концентрированные растворы (в том числе гомеопатические разведения)
- ✓ ВАЗ

Растворы

- ***Раствор*** –жидкая лекарственная форма, получаемая путём растворения твёрдых, жидких или газообразных веществ в соответствующем растворителе или смеси взаимосмешивающихся растворителей. Общие требования к лекарственной форме «Растворы» указаны в ОФС «Растворы».

Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде растворов по составу могут быть **простыми**, состоящими из одной растворенной фармацевтической субстанции или **сложными**, состоящими из двух и более растворённых фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов и вспомогательных веществ.

По природе растворителя (растворителей) различают водные и неводные растворы аптечного изготовления: спиртовые, масляные, глицериновые и другие. По типу дисперсной системы нестерильные растворы аптечного изготовления могут быть истинными (растворы низкомолекулярных и высокомолекулярных веществ) и коллоидными.

- По способу применения нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде растворов могут быть в виде растворов для приёма внутрь (*Solutionis ad usum internum*), растворов для наружного применения (*Solutionis ad usum externum*) и растворов для местного применения.
- Для обозначения некоторых лекарственных форм аптечного изготовления, представляющих собой растворы, применяют специальные термины, например, жидкие лекарственные формы для приёма внутрь называют микстурами; водные или водно-спиртовые растворы эфирных масел – ароматными водами; растворы, представляющие собой жидкое вещество или смесь жидких веществ без растворителя, называют жидкостями. Лекарственные препараты в виде таких лекарственных форм, как «Капли», «Сиропа» также могут представлять собой растворы.

Характеристика растворов

- ✓ Жидкая дисперсная система, в которой растворенное вещество находится в ионном или молекулярном виде
- ✓ Однофазная гомогенная система
- ✓ Растворы прозрачны, свободно проходят через ультрафильтры и сохраняют однородность в течение длительного времени
- ✓ Диффундируют
- ✓ Образуются самопроизвольно

Достоинства растворов

- ✓ Высокая БД (ЛВ быстрее всасывается и оказывает более выраженное фармакологическое действие)
- ✓ Отсутствие раздражающего действия на слизистые оболочки растворов бромидов и иодидов калия, аммония и других ЛВ, которые имеют место в виде порошков
- ✓ Удобство приема
- ✓ Простота технологии изготовления
- ✓ Возможность улучшения органолептических свойств (вкуса, цвета, запаха), что особенно важно в педиатрии

Недостатки растворов

- Большой объем
- Неустойчивость при хранении → ограничение сроков хранения.
- Необходима специальная тара для отпуска, обеспечивающая герметичность и светозащитные свойства.
- Неточность дозирования при приеме
- В растворе более отчетливо ощущается неприятный вкус ЛВ.
- Неудобство транспортировки хранения.

Физико-химическая характеристика растворов

Истинные растворы:

- ✓ молекулярно-дисперсные системы, в которых растворенное ЛВ — **неэлектролит** (сахар, глюкоза и т.д.) распадается на отдельные кинетические самостоятельные молекулы (размер частиц меньше 1 нм).

✓ ионно-дисперсные системы, в которых ЛВ — **электролит** (NaCl, MgSO₄ и т.д.) имеет размер частиц порядка 10^{-8} см (0,1 нм).

Растворенное вещество в растворе находится в виде отдельных гидратированных ионов и молекул в равновесных количествах.

Теория растворения

Растворение – это не простое механическое раздробление вещества, а сложный физико-химический процесс, при котором взаимодействуют молекулы растворителя и растворяемого вещества с образованием сольватов (для воды – гидратов) за счет довольно слабых ван-дер-ваальсовых сил и водородных связей

Д.И. Менделеев

Признаками физико-химического взаимодействия являются:

1.Изменение объема при растворении веществ:

- ✓ Уменьшение объема

(в случае образования спиртогидратов);

- ✓ Увеличение объема

(при растворении большинства твердых веществ).

2. **Тепловой эффект растворения** (количество теплоты (Q), выделенное или поглощенное в процессе растворения) или изменение энтальпии (ΔH) (запаса внутренней энергии).

- ✓ Выделение тепла ($Q > 0$, $\Delta H < 0$) – признак экзотермической реакции (энергия сольватации выше энергии, затрачиваемой на разрушение ассоциатов молекул и кристаллической решетки);
- ✓ Поглощение тепла ($Q < 0$, $\Delta H > 0$) – признак эндотермической реакции (энергия, затрачиваемая на разрушение ассоциатов молекул и кристаллической решетки выше, чем энергия сольватации).

ОСНОВНОЙ ЗАКОН РАСТВОРЕНИЯ: «ПОДОБНОЕ РАСТВОРЯЕТСЯ В ПОДОБНОМ»

ПОЛЯРНЫЕ вещества и растворители - это диполи с ярко выраженными противоположными полюсами, с дипольным моментом, характеризующим полярность молекул (вода, электролиты: кислоты, щелочи, соли)

Чем больше диэлектрическая проницаемость растворителя, тем лучше его растворяющая способность (у воды она самая высокая)

БИПОЛЯРНЫЕ вещества и растворители сочетают свойства полярных и неполярных, т.е. они содержат неполярные углеводородные радикалы $-R$ и полярные группы $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-COONa$ и т.д. (этанол, глицерин, мыла).

Их растворимость зависит от соотношения полярных и неполярных групп

НЕПОЛЯРНЫЕ вещества и растворители имеют строго симметричную структуру без электрических полюсов (углеводы, камфора);
Дисперсионные силы у них примерно равны

Для сравнения растворяющей способности растворителей используют понятие диэлектрической проницаемости (ϵ).

Чем выше диэлектрическая проницаемость, тем лучшим растворителем является жидкость для полярных веществ.

Значения диэлектрической проницаемости дисперсионных сред

Дисперсионная среда	Диэлектрическая проницаемость, ϵ	Растворимость аммония хлорида, г/100 г жидкости
Вода очищенная	80,4	27,3
Глицерин	56,2	9,0
Димексид	46,6	10,0
Масло оливковое	3,00	0
Хлороформ	4,79	0
Этанол	25,7	3,4
Эфир медицинский	4,22	0

Вода очищенная (Aqua purificata)

«+»

1. Фармакологически индифферентна
2. Доступна, экономически выгодна
3. Хорошо растворяет многие ЛВ
4. Физиологична

«-»

1. Не устойчива к микробной контаминации
2. Водные растворы многих ЛВ не устойчивы

Требования, предъявляемые к воде очищенной

- ✓ Бесцветна, прозрачна, без запаха и вкуса, pH 5,0-7,0
- ✓ сухой остаток не более 0,001%,
- ✓ не должна содержать восстанавливающих веществ, NO_3^- NO_2^- Cl^- SO_4^{2-} солей кальция, тяжелых металлов, CO_2
- ✓ NH_3 не более 0,00002%
- ✓ В 1 мл не более 100 микроорганизмов

Вода очищенная должна соответствовать требованиям фармакопейной статьи

Физические свойства воды :

- $T_{\text{кип.}} = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Плотность при $20\text{ }^{\circ}\text{C} = 0,998\text{ г/мл}$
- Диэлектрическая проницаемость ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$) = 78,3
- Показатель преломления = 1,3333 (при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Вопросы для самоподготовки

- Характеристика жидких лекарственных форм
- Классификация ЖЛФ
- Требования к растворителям
- Характеристика воды как растворителя

Успехов в освоении материала!

