Тема №2.

Жидкие лекарственные формы. Эмульсии.

Изготовление, оформление, оценка качества, хранение и отпуск в аптеках семенных и масляных эмульсий .

**Цель:** Формирование теоритических знаний об эмульсиях как лекарственной формы.

**Студент должен знать:**

1. Характеристику эмульсий как лекарственной формы .
2. Классификацию эмульсий.
3. Требования, предъявляемые к эмульсиям.
4. Эмульгаторы: характеристика, механизм эмульгирующего действия.
5. Требования, предъявляемые к эмульгаторам.
6. Типы масляных эмульсий. Стадии технологии масляных эмульсий.
7. Приготовление эмульсий из семян .
8. Введение лекарственных веществ с различными химико-фармацевтическими свойствами в масляные и семенные эмульсии.
9. Упаковка и оформление к отпуску эмульсий. Хранение.
10. Оценка качества эмульсий.
11. Совершенствование технологии эмульсий.

**Студент должен уметь:**

1. Пользоваться НД для поиска необходимой информации по приготовлению и оценке качества эмульсий.
2. Рассчитывать количество лекарственных веществ и воды для приготовления эмульсий.
3. Готовить эмульсии с последовательным выполнением технологических операций.
4. Готовить семенные эмульсии.
5. Проводить контроль качества и оформлять лекарственную форму к отпуску.

**План лекции:**

1.Эмульсия , как ЛФ. Классификация.

2.Преимущества и недостатки.

3.Эмульгаторы.

1.Особенности технологии семенных эмульсий.

2.Образование первичной эмульсии и разбавление.

3.Особенности технологии маслянных эмульсий.

4. Оформление, оценка качества, хранение и отпуск в аптеках семенных и масляных эмульсий .

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Дайте определение эмульсий как лекарственной форме?
2. Назовите виды эмульсий?
3. Приведите примеры ПАВ, применяемых для повышения стабильности эмульсий?,
4. Каков (схематично) механизм стабилизирующего действия ПАВ?
5. Какие факторы влияют на устойчивость эмульсии?
6. Как приготовит из семян тыквы? Нужен ли в этом случае стабилизатор?
7. Что такое корпус эмульсии, или первичная эмульсия?
8. Как вводят в состав эмульсий камфору, фенилсалицилат, натрия бромид?
9. Как вводят в состав эмульсий эфирные масла, экстракт белладонны, висмута нитрат основной?
10. Каковы условия хранения эмульсий?
11. Как оценивают устойчивость эмульсий?

**Литература:**

1.ГФ СССР ХI.издания., 1 и 2 выпуск.

2.Фармацевтическая технология .Изготовление лекарственных препаратов ,

учебник, под редакцией А.С.Гаврилова.-М., Издательская группа ГЭОТАР- Медиа, 2010,с 405-415.

**РОт:** знает и владеет знаниями об эмульсиях, как лекарственной формы.

**ЭМУЛЬСИИ**

**Эмульсии**- термодинамически неустойчивые, однородные по внешнему виду лекарственные формы, состоящие из взаимно нерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенные для внутреннего, наружного или парентерального применения.

Изготовление масляных эмульсий регламентируется общей статьей *Emulsia,*которая впервые введена в ГФ.

Существует 2 типа эмульсий: прямые (масло в воде) и обратные (вода в масле). Для изготовления эмульсий используют масла персиковое, оливковое, подсолнечное, касторовое, вазелиновое, эфирные масла, а также бальзамы и другие не смешивающиеся с водой жидкости.

**Прямые эмульсии**в основном применяются в фармацевтике для получения относительно устойчивой смеси несмешивающихся жидкостей. При этом достигается: улучшение биодоступности, маскирование вкуса (если лекарственное средство растворимо в масле). Эмульгирование масла позволяет получать препараты парентерального питания (внутривенное введение масла), наружного применения в виде жидких кремов, лосьонов и т.д. В фармации в качестве системы доставки лекарственных средств применяются эмульсии:

- диазепама - устраняет боль из-за кристаллизации растворенного лекарственного средства после растворения в кровотоке;

- амфотерицина Б - уменьшает токсичность и боль при вливании;

- барбитуратов - осуществляет пролонгирование анестезирующего эффекта из-за замедленного высвобождения лекарственного средства из масляной фазы;

- 5-фторурацила - улучшение доставки лекарственного средства к региональным лимфатическим узлам;

- фторзамещенных углеводородов: используются в качестве искусственного заменителя крови

**Обратные эмульсии**(вода в масле) обычно хорошо совместимы с кожей. Их образуют эмульгаторы, растворимые в масляной фазе и

нерастворимые в воде. Для получения обратных эмульсий иногда используют эмульгаторы: лецитин и холестерол, эфиры пентаэритрита, сорбита, производные ланолина. Одним из достоинств обратных эмульсий является их относительная устойчивость к бактериальной порче. Существенным недостатком обратных эмульсий на основе традиционных эмульгаторов являются их чрезмерная жирность и липкость, содержание масляной фазы в них зачастую достигает 60-70%. Обратные эмульсии используют в качестве основы эмульсионных мазей и линиментов

 **ПРЕИМУЩЕСТВА ЭМУЛЬСИЙ**

**Преимуществами эмульсий**перед другими лекарственными формами являются:

- удобство применения лекарственной формы для пациентов (детей), которые не могут глотать таблетки или капсулы;

- коррекция вкуса лекарств;

- относительная стабильность лекарственных средств по сравнению с растворами. Это особенно важно при изготовлении лекарственных форм с жирорастворимыми веществами. Кроме того, в данном случае достигается некоторое пролонгирование действия в сравнении с растворами.

 **НЕДОСТАТКИ ЭМУЛЬСИЙ**

**Недостатками эмульсии**являются:

- физическая неустойчивость (агрегативная и конденсационная), поэтому пациент должен перед применением сильно перемешивать эмульсии для восстановления однородного состояния;

- микробиологическая неустойчивость и, следовательно, неудовлетворительно малый срок годности - 3 сут .

**ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭМУЛЬСИЙ**

В результате агрегативной неустойчивости эмульсий при хранении липофильная фаза отделяется от гидрофильной. Утрачиваются однородность лекарственной формы и точность дозирования. Поэтому вещества списков А и Б в составе эмульсий не отпускают.

Неблагоприятное влияние на стабильность оказывают повышенная температура и присутствие в растворе электролитов и спирта. Кроме того, природные жиры в составе эмульсии быстро гидролизуются и прогоркают.

 **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ТЕХНОЛОГИИ ЭМУЛЬСИЙ**

Термодинамическая устойчивость эмульсий обеспечивается введением в их состав эмульгаторов.

**Эмульгаторы**- вещества, молекулы которых состоят из липофильной и гидрофильной частей. Распределяясь на границе раздела фаз, эмульгаторы снижают поверхностное натяжение капель жидкости, тем самым стабилизируют эмульсии от расслоения.

Наиболее часто в технологии эмульсий используются следующие эмульгаторы:

- природные: желатоза, камеди, сухое молоко, яичный порошок, трагакант;

- синтетические: лаурилсульфат натрия, натрия додецилсульфосукцинат и производные сорбитана олеата: Span и Tween;

- полусинтетические: натрия КMЦ, MЦ (табл.). Свойства эмульгаторов представлены в главе 4 «Вспомогательные

вещества».

**Таблица** Соотношение количества эмульгатора и масляной фазы для получения эмульсий

|  |  |
| --- | --- |
| **Эмульгатор** | **Количество эмульгатора (г) на 10,0 г масляной фазы** |
| Желатоза | 5,0 |
| Эмульгатор Т-2 | 1,5 |
| Твин-80 | 2,0 |
| Mетилцеллюлоза | 1,0 (в виде 2% раствора) |
| Крахмал | 5,0 (в виде 10% клейстера) |
| Сухое молоко | 10,0 |
| Бентониты | 1,75 |
| Камеди, в том числе: акации, гуары | 3,0-5,0 |
| Яичный желток (порошок) | 5,0 |

 **ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭМУЛЬСИЙ**

Технологическая схема получения эмульсий состоит из следующих стадий:

1. Подготовительная, в том числе:

- подготовка рабочего места;

- материалов, оборудования;

- расчеты, оформление обратной стороны ППК;

- приготовление растворов;

2. Эмульгирование, в том числе:

- получение концентрированной эмульсии (корпуса);

- получение разбавленной эмульсии;

- процеживание.

3. Фасовка и упаковка.

4. Анализ качества.

**Стадия 1. *Подготовительная***

Целью стадии являются проведение необходимых расчетов, подготовка рабочего места, растворов, тары и упаковки. Для расчетов используют следующие правила:

***Правило 1***

Эмульсии готовят по массе. При отсутствии обозначения масла в эмульсии используют персиковое, оливковое или подсолнечное.

***Правило 2***

При отсутствии указаний о концентрации для изготовления 100,0 г эмульсии берут 10,0 г масла, желатозы 5,0 г, т.е. 1/2 от массы масла.

***Правило 3***

Воды для образования первичной эмульсии берут в количестве, равном 1/2 от суммы массы масла и желатозы. Возможно применение других эмульгаторов (см. табл. 21.1).

***Правило 4***

Лекарственные вещества вводят в состав эмульсии с учетом их физико-химических свойств.

Вещества, растворимые в воде, растворяют в части воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии. Если для изготовления эмульсии выписаны вещества, растворимые в маслах (камфора, ментол, тимол, жирорастворимые витамины, гормоны, за исключением фенилсалицилата), то их следует растворять в масле до изготовления первичной эмульсии, увеличивая количество стабилизатора-эмульгатора до 1/2 от массы масляного раствора.

Например, в рецепте выписано 12,0 г масла подсолнечного и 2,0 г камфоры. Количество желатозы должно быть равно 1/2 массы масляного раствора, т.е. 7,0 г (2 + 12) : 2.

Введение фенилсалицилата в эмульсию в виде мельчайшего порошка объясняется тем, что его масляный раствор труднее гидро- лизуется в кишечнике, в связи с чем ослабляется его терапевтическое действие. Дополнительно для стабилизации фенилсалицилата, вводимого по типу суспензии, добавляют 1/2 от его массы стабилизатора (желатозы).

Нерастворимые в воде и масле вещества, а также фенилсалицилат прибавляют в виде мельчайших порошков путем тщательного растирания с частью готовой эмульсии, причем гидрофобные вещества вводят с добавлением того же стабилизатора, используемого для приготовления эмульсии.

***Пример 1***

*Rp.: Emulsii ex oleis 200,0*

*D.S. По 1 чайной ложке 3 раза в день*

*Масла персикового 20,0 г, т.е. 1/10 от массы эмульсии (ГФ ). Желатозы 10,0 г, т. е. 1/2 от массы масла.*

*Воды для образования первичной эмульсии - 15 мл, т.е. 1/2 от суммы массы масла и желатозы: (20 + 10) : 2=15 мл.*

*Воды для разбавления первичной эмульсии: 200 - (20 + 10 + 15) = 165 мл. Общая масса эмульсии - 200,0 г.*

*В большой ступке с носиком смешивают 10,0 г желатозы с 20,0 г масла и 15 мл воды для образования первичной эмульсии. Перемешивают до характерного потрескивания или растекания капли воды по поверхности эмульсии, что свидетельствует о полном эмульгировании и получении первичной эмульсии. Затем частями при тщательном перемешивании добавляют 165 мл воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии. Процеживают через предварительно промытый двойной слой марли в тарированный флакон для отпуска. Определяют качество. Оформляют к отпуску.*

***Правило 5***

Если в состав эмульсии входят лекарственные вещества, нерастворимые в маслах, то гидрофильные вещества измельчают с готовой эмульсией (1/2 от их массы), добавляя затем всю эмульсию по частям.

***Пример 2***

*Rp.: Emulsii ex oleis Ricini 160,0*

*Bismuthi subnitratis 1,0*

*Sirupi simplicis 20 ml*

*Olei Menthae piperitae guttas V*

*M.D.S. По 1 чайной ложке 3 раза в день.*

*В ступку помещают 8,0 г желатозы, 12 мл воды, 16,0 г масла касторового, 5 капель масла мяты перечной. Эмульгируют первичную эмульсию до характерного потрескивания. Затем добавляют 124 мл воды для разбавления первичной эмульсии. В ступку помещают 1,0 г висмута нитрата основного и 26,0 г сиропа сахарного. Затем добавляют эмульсию. Общая масса эмульсии (160 + 1 + 26) = 187,0 г.*

***Примечание:****расчетное количество желатозы на эмульгирование масла мяты приравнено к нулю.*

***Правило 6***

Сиропы, настойки, жидкие экстракты добавляют к готовой эмульсии непосредственно в отпускной флакон.

***Правило 7***

Эмульсии теряют устойчивость в присутствии спирта, растворов сильных электролитов. Поэтому концентрированные растворы и спирт в состав эмульсий не вводят.

**Стадия 2. *Эмульгирование***

Существует 4 способа получения эмульсий: 1. **Классический**- растиранием

В ступке смешивают 1-2 части эмульгатора с 4 частями масла. 3атем добавляют 2 части воды. Перемешивают до характерного по- трескивания и образования концентрированной (корпуса) эмульсии (обычно 3-4 мин). Жирорастворимые ингредиенты растворяют в

маслах; водорастворимые - в воде, которую добавляют в расчетном количестве для разбавления корпуса эмульсии.

***Пример 3***

*Rp.: Olei O1iviarum 12,5*

*Gum Acacia 5,0*

*Aq. pur. ad 100,0*

*M.D.S. Протирать кожу лица.*

*В ступку помещают 12,5 г масла оливкового, добавляют 5,0 г смолы акации, растирают до однородного состояния и добавляют порциями из цилиндра, содержащего 82,5 мл воды, сначала около 8 мл воды. Эмульгируют до характерного потрескивания. Добавляют оставшуюся воду. Процеживают через марлю во флакон для отпуска.*

2. **Английский**

Соотношение масла, воды, эмульгатора - 4:2:1, но технология получения эмульсии - другая. К одной части эмульгатора добавляют 2 части воды, растирают до образования раствора; затем добавляют 4 части масла. Добавляют расчетное количество воды для разведения эмульсии. Английский метод более труден в исполнении, особенно при эмульгировании больших количеств вязких масел. Преимуществом метода является получение более стабильных эмульсий.

***Пример 4***

*Rp.: O1ei Ricini 30,0 Gum Acacia 7,5 Aq. pur. ad 100,0*

*M.D.S. Слабительное. По 30-60 мл.*

*К 7,5 г смолы акации добавляют около 21 мл воды из цилиндра, содержащего 62,5 мл воды; растирают до образования раствора, затем добавляют 30,0 касторового масла. Эмульгируют. Добавляют остаток воды, процеживают через марлю.*

3. **Метод встряхивания**

Используется для эмульгирования маловязких масел.

Одну часть эмульгатора загружают во флакон для отпуска; добавляют 4 части масла, закрывают пробкой и энергично встряхивают. 3атем добавляют расчетный объем воды. Этот метод используется для получения эмульсии масла оливкового с маслом лимона или линимента аммиачного, для чего навески ингредиентов (ГФ Х) загружают во флакон для отпуска. Энергично встряхивают. Эмульгирование происходит за счет образования аммиачной соли стеариновой кислоты.

4. **С помощью гомогенизаторов**(рис.)

Используется для эмульсий на основе синтетических ПАВ и вязких масел. Жирорастворимые компоненты растворяют в масле;

водорастворимые - в воде.

Для снижения вязкости растворы нагревают до 70 ?С. Соединяют и эмульгируют с помощью миксера или гомогенизируют продавливанием через иглу шприца.

***Пример 5****Rp.: 01ei Ricini 10,0 Aquae pur. ad 100,0 ut f. emulsium D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.*

*Крахмал берут в количестве 1/2 от массы масла - 5,0г, из него готовят 10% раствор, который оказывает оптимальное эмульгирующее действие. К 50,0 г 10% раствора крахмала, нагретого до 70 "C, добавляют 10,0 г масла касторового и 50 мл воды - по частям; эмульгируют с помощью миксера.*

**Оборудование для изготовления эмульсий**

В зависимости от изготавливаемого количества применяют ступки , миксеры или гомогенизаторы .

**Стадия 3. *Оформление и упаковка***

Эмульсии упаковывают аналогично жидким лекарственным формам в тару, обеспечивающую сохранность качества препарата в течение срока годности. Наиболее удобной является упаковка в шприцы, снабженные переходниками и дозаторами .

**Маркировка эмульсий**

При маркировке эмульсий дополнительно указывают: «Хранить в прохладном темном месте, не допуская замораживания», «Перед употреблением взбалтывать», «Срок годности 3 сут», если нет других указаний в частных фармакопейных статьях.

**Стадия 4. *Оценка качества эмульсий***

Оценка качества эмульсий проводится так же, как и всех жидких лекарственных форм по следующим показателям: однородность частиц дисперсной фазы,



**Рис. 21.1.**Миксер и гомогенизатор для получения эмульсий

время расслаивания (отстаивания); для эмульсий - термостойкость, вязкость.

Однородность частиц дисперсной фазы определяют при микроскопировании. В эмульсиях не должно быть неоднородных, крупных частиц дисперсной фазы. Размер частиц не должен превышать показателей, указанных в частных статьях на эмульсии отдельных лекарственных веществ.

**Термостойкость.**Эмульсия считается устойчивой, если выдерживает температуру нагревания без расслаивания - 50 С.

**Вязкость.**В эмульсиях определяют вязкость, как правило, с помощью специальных приборов - вискозиметров и др.