**Тема 3: Жидкие лекарственные формы**: ***Растворы, Сиропы, Суспензии, Эмульсии***

**Информационный блок**

**Растворы**

Растворы – жидкая лекарственная форма, получаемая растворением жидких, твердых или газообразных веществ в соответствующем растворителе или смеси взаимосмешивающихся растворителей с образованием гомогенных дисперсных систем.

К растворам относятся:

* собственно растворы
* капли
* микстуры
* ароматные воды
* сиропы
* концентраты для приготовления растворов
* порошки для приготовления растворов
* таблетки для приготовления растворов
* гранулы для приготовления растворов
* лиофилизаты для приготовления растворов

По применению различают растворы для внутреннего, наружного и местного применения.

Растворы могут быть в жидкой или твердой форме в виде порошков, таблеток, гранул или др., предназначенных для последующего приготовления раствора.

В зависимости от природы растворителя растворы разделяют на водные и неводные. Разновидностью неводных растворов является лаки для наружного применения. Лак представляет собой раствор действующих и вспомогательных веществ в неводном, чаще всего летучем, растворителе. Жидкость также является разновидностью растворов, так как она может быть раствором жидкой субстанции в неводном растворителе или представлять собой две и более взаимно-смешивающихся жидких субстанций.

***РАСТВОРЫ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ***– это растворы, содержащие одно или более действующих веществ в соответствующем растворителе или состоящие только из жидких веществ, предназначенные для приема внутрь.

***РАСТВОРЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ*** – это растворы, содержащие одно или более действующих веществ в соответствующем растворителе или состоящие только из жидких веществ, различные по вязкости и предназначенные для нанесения на кожные покровы.

***РАСТВОРЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ*** – это растворы, содержащие одно или более действующих веществ в соответствующем растворителе или состоящие только из жидких веществ и предназначенные для нанесения на слизистые оболочки, для орошения полостей тела или для диагностических целей.

***КАПЛИ*** – жидкая лекарственная форма, представляющая собой раствор, эмульсию или суспензию одного или нескольких действующих веществ в соответствующем растворителе и дозируемая каплями с помощью специального приспособления (капельница, пипетка и др.).

***СИРОПЫ*** – раздел «Сиропы»

***АРОМАТНЫЕ ВОДЫ*** – это водные или водноспиртовые растворы, насыщенные эфирными маслами или другими летучими веществами.

***МИКСТУРЫ*** – это жидкая лекарственная форма для приема внутрь, дозируемая ложками.

***КОНЦЕНТРАТЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ*** **–** жидкие лекарственные формы высокой концентрации, предназначенные для получения растворов путём последующего их разведения.

***ЛИОФИЛИЗАТЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ -***дозированные твёрдые лекарственные формы, полученные методом лиофилизации.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ. Водные растворы получают растворением лекарственных веществ в соответствующем растворителе, разбавлением концентратов или стандартных растворов. Содержание лекарственных веществ в растворе выражают в массо-объемной, массовой или объемной концентрации.

Воду и водные растворы лекарственных веществ, близкие по удельной массе к воде, отмеривают. Твердые лекарственные вещества для приготовления растворов, растворители и растворы, плотности которых больше или меньше 1,0, отвешивают. Растворы высокомолекулярных соединений и коллоидов готовят по общим правилам приготовления этих растворов.

Масляные растворы готовят при нагревании для увеличения скорости растворения лекарственных веществ.

Спиртовые растворы готовят без нагревания, используя спирт этиловый, который разводят водой очищенной до требуемой концентрации.

Ароматные воды готовят перегонкой эфирномасличного растительного сырья с водяным паром, растворением эфирного масла в воде или разведением концентратов. Для повышения устойчивости ароматных вод в их состав может быть добавлен спирт этиловый.

Водные растворы действующих веществ, подверженных гидролизу, окислению и другим процессам разложения, готовят непосредственно перед использованием.

***Растворители.*** Растворитель для всех растворов выбирают исходя из природы действующего вещества или веществ, и он должен обеспечивать основное фармакологическое действие препарата.

В качестве основного растворителя для приготовления водных растворов для внутреннего, наружного или местного применения используют воду очищенную. В неводных растворах основными растворителями являются спирт этиловый различных концентраций, масла жирные, масло вазелиновое, глицерин и др.

***Вспомогательные вещества.*** При изготовлении растворов могут быть добавлены подходящие антимикробные консерванты, антиоксиданты, вспомогательные вещества, предназначенные для создания или стабилизации рН раствора, вспомогательные вещества, обеспечивающие смачивание или растворимость, стабилизаторы и корригенты, разрешенные к медицинскому применению.

Вспомогательные вещества не должны отрицательно влиять на заявленное терапевтическое действие лекарственного препарата или, в используемых концентрациях, не должны вызывать местное раздражение.

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА

Растворы должны выдерживать требования, предъявляемые к соответствующим лекарственным формам. Порошки, таблетки и гранулы после растворения должны удовлетворять требованиям, предъявляемые к растворам.

Для растворов, содержащих вещества, обеспечивающих вязкость дополнительно контролируют показатель «Вязкость» или «Плотность», для спиртовых растворов – «Спирт этиловый», для масляных растворов –«Кислотное число» и/или «Перекисное число».

**Описание.** Приводится описание физических свойств соответствующей лекарственной формы препарата.

**Прозрачность.** Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**Цветность.** Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Степень окраски жидкостей».

**рН.** Определяют, если указано в фармакопейной статье и отмечают допустимый интервал значений рН. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия». В случае определения рН после растворения, следует указать растворитель и его объем.

При установлении пределов кислотности и щелочности растворов с помощью индикаторов пользуются растворами кислот или щелочей концентрацией от 0,01 М до 0,1 М.

**Плотность.** Испытание проводят для неводных растворов в соответствии с требованиями ОФС «Плотность». Нормы указывают в фармакопейных статьях.

**Вязкость.** Испытание проводят для растворов ВМС в соответствии с требованиями ОФС «Вязкость».

**Кислотное число.** Испытание проводят для масляных растворов в соответствии с требованиями ОФС «Кислотное число».

**Перекисное число.** Испытание проводят для масляных растворов в соответствии с требованиями ОФС «Перекисное число».

**Извлекаемый объем.** Проводят в соответствии с требованиями ОФС «Извлекаемый объем».

**Спирт этиловый.** Проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение спирта этилового в жидких фармацевтических препаратах».

**Стерильность.** Проводят в соответствии с требованиями ОФС «Стерильность».

**Микробиологическая чистота.** Проводят в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Сиропы**

Сиропы – жидкая лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, содержащий действующие и вспомогательные вещества.

Сиропы – это, как правило, прозрачные жидкости вязкой консистенции, обладающие сладким вкусом. В зависимости от состава и физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ они могут иметь опалесценцию или представлять собой гетерогенные дисперсные системы (чаще всего суспензии), приобретать характерный цвет и запах.

Сиропы, не содержащие лекарственных веществ, используются как компоненты корригирующие вкус и запах, а так же склеивающие и загустители для других дозированных лекарственных форм

Они так же могут быть основой для приготовления лекарственных сиропов

В соответствии с методом приготовления можно выделить сиропы, приготовляемые путем добавления лекарственных веществ к сахарному сиропу, и сиропы, получаемые растворением сахара в водном растворе лекарственного вещества, растительных соках, вытяжках из свежего или высушенного рас­тительного сырья.

Получение простого сиропа сахарного проводят растворением са­хара в кипящей воде (горячий метод) или, предпочти­тельнее, без нагревания, способом перколяции. Горячий метод получения сиропа может сопровождаться гидролизом сахарозы, протекающей по реакции:

C12H22O11 + H2O → C6H12O6 + C6H12O6

 сахароза глюкоза фруктоза

При гидролизе образуется глюкоза и левулеза (фруктоза). В результате гидролиза происходит инверсия сахарозы (от лат. inversion – перестановка) –изменение в растворе направления угла вращения плоско поляризованного света.

Удельное вращение сахарозы «α» равно +66,53о (26% водный раствор), глюкозы от + 51,5 о до + 53 о (10% водный раствор), фруктозы - 92о (10% водный раствор). Фруктоза обладает большей и обратной по отношению к сахарозе и глюкозе величиной удельного вращения «α», что и приводит к инверсии – изменению знака вращения раствора с «+» на «- ».

Сироп, полученный перколяцией, практически бесцветен и при его получении практически не протекает процесс инверсии сахарозы.

Для приготовления сиропов используется сахар высшей очистки - рафинад, который содержит не менее 99,9% сахарозы

 Вместо сахарозы в качестве создающего сладкий вкус компонента сиропов могут быть использованы вещества такие как:

* природные подсластители: маннитол, сорбитол;
* искуственные подсластители (сахарин, аспартам).

Они уменьшают калорийность сиропов, делая их пригодными для больных диабетом и снижая возможность возникновения кариеса

Однако, использование иных веществ, чем сахароза, может не обеспечить требуемую вязкость сиропа Для повышения вязкости в этих случаях в состав сиропа добавляется вязкие растворители (например: глицерин, пропиленгликоль) и/или высокомолекулярные вещества, такие как например метилцеллюлоза

Оптимальная концентрация сахара в простом сиропе сахарном ниже насыщенной и составляет 60 - 64% (m). Сироп с концентрацией сахара выше 66% при хранении и небольшом охлаждении засахаривается, об­разуются крупные трудно растворимые кристаллы са­харозы. Сироп с концентрацией сахара ниже 60% под­вергается брожению и скисанию. Для предупреждения процесса брожения к таким сиропам добавляют консер­ванты: от 0,1 до 0,2% бензоата натрия или кислоты бен­зойной, этанол, глицерин. Реже, для этой цели приме­няют нипагин и нипазол в количестве до 0,15%.

Кроме консервантов, в состав сиропов, получаемых промышленным способом, как правило вводятся и компоненты улучшающие растворимость, стабильность, вкус и цвет сиропа

Сухие экстракты (ревеня, алтейного корня) и водо­растворимые лекарственные вещества при растворении в сиропе сахарном не изменяют оптимальной концентрации сахара, поэтому лекарственные сиропы готовят без добавления консервантов. Этот же технологический принцип относится к лекарственным сиропам, в составе которых имеются настойки, препараты, содержащие крепкий этанол.

Густые экстракты, содержащие до 20 - 25% влаги, при растворении в сиропе сахарном понижают концентрацию сахара ниже оптимальной. В этом случае сироп сахарный стабилизируют добавлением различных консервантов.

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА

**Описание.**В фармакопейной статье приводят описание внешнего вида сиропа с указанием цвета и запаха. Сиропы, как правило, должны быть прозрачными, допускается наличие опалесценции, не допускается наличие признаков кристаллизации сиропообразующего компонента.

**Плотность.** Испытание проводят одним из методов, описанных в ОФС «Плотность». Нормы указывают в фармакопейной статье.

**pH.** Определяют, если указано в фармакопейной статье. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Суспензии и Эмульсии**

Суспензии и эмульcии – жидкие лекарственные формы, представляют собой микрогетерогенные дисперсные системы, содержащие соответственно твердую или жидкую дисперсную фазу в жидкой дисперсионной среде. Различают **эмульсии** прямые (**м/в**), обратные (**в/м**) и множественные (**в/м/в**, **м/в/м**). Суспензии могут выпускаться также в виде порошков, предназначенных для приготовления собственно суспензий перед применением. Эмульсионные и суспензионные препараты применяют перорально, наружно и парентерально.

## Одна из основных проблем эмульсий и суспензий как дисперсных систем – это проблема агрегативной и седиментационной устойчивости, то есть способности сохранять однородный дисперсный состав во всем объеме. Именно от этого зависит точность дозирования, стабильность в процессе хранения и фармакокинетические параметры препарата. Поэтому лекарственные формы суспензии и эмульсии оценивают по дисперсности, ресуспендируемости или параметрам расслаивания систем. Ресуспендируемость характеризует способность суспензии восстанавливать свои свойства как гетерогенной системы при взбалтывании.

## Под агрегативной устойчивостью понимают сохранение межфазной поверхности и способность дисперсной системы противодействовать коагуляции и коалесценции. Седиментационная устойчивость выражается способностью противодействовать оседанию частиц.

На основании закона Стокса, описывающего параметры устойчивости дисперсных систем, можно сформулировать пути ее обеспечения:

Закон Стокса: ;

где V – скорость оседания частиц, м/с; r – радиус частиц, м; d1 – плотность дисперсной фазы, г/м3; d2 – плотность дисперсионной среды, г/м3; η – вязкость дисперсионной среды, Па; g – ускорение свободного падения, м/с2.

* введение ПАВ,
* использование дисперсных сред высокой вязкости,
* тонкое измельчение (диспергирование) дисперсной фазы и гомогенизация (равномерное распределение ее в среде).

ПАВ. В результате амфифильного характера располагаются на границе раздела фаз, снижая поверхностное натяжение и тем самым, обеспечивая стабильность гетерогенной системы. Тип получаемой эмульсии определяется природой ПАВ, которые в свою очередь характеризуются величиной гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ). ГЛБ отражает соотношение гидрофильных и липофильных групп амфифильного соединения - ПАВ. Чем выше гидрофильные свойства – тем выше значение ГЛБ. В зависимости от величины ГЛБ ПАВ выполняет различные технологические функции: стабилизирует прямую или обратную эмульсию, является солюбилизатором и т.д.

Значения ГЛБ и применение ПАВ.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Диапазон значений ГЛБ*** | ***Применение*** | ***Примеры/ГЛБ***  | ***Состав*** |
| ***3-8*** | Эмульгаторы в/м | эмульгатор Т-2 /5,5Пентол /4,1 | Смесь моно- и диглицеридов стеариновой кислоты с полиглицериномСмесь моно-, ди-, три- и тетра-олеатов пентаэритрита |
| ***6-9*** | Смачиватели | Спэн 40 /6,7 | сорбитанмонопальмитат |
| ***8-15*** | Эмульгаторы м/в | Эмульгатор №1 /10,3 | Смесь ВМ жирных спиртов с натриевой солью сульфоэфиров этих же спиртов |
| ***15-20*** | солюбилизаторы | ПЭО-9, ПЭО 400 /17,5Твин-80 /15 | ПолиэтиленоксидПолиоксиэтилен-(20)-сорбитанмонолеат |

Наряду с ПАВ-низкомолекулярными амфифильными соединениями для стабилизации эмульсий могут применяться полимерные соединения. При распределении по границе раздела фаз они осуществляют пространственную стабилизацию капель дисперсной фазы и снижение поверхностного натяжения, либо служат структурообразователем лекарственной формы, распределяясь в дисперсионной среде.

Диспергирование является одним из основных способов получения суспензий и эмульсий в фармацевтической технологии и имеет особое значение при производстве, поскольку его соблюдение неразрывно связано с качеством готового лекарственного препарата. Следует отметить, что измельчение в присутствии жидкости позволяет добиться меньших размеров частиц из-за «расклинивающего эффекта». Кроме того, жидкость препятствует когезии микронизированных частиц, причиной которой является высокая активность вновь образованной поверхности дисперсной фазы.

При получении эмульсий и суспензий используют диспергирование механическое и ультразвуковое.

Механическое диспергирование осуществляют турбинных мешалок (для эмульсий), мельниц, РПА (для суспензий).

Мощности лопастных, якорных мешалок может быть не достаточно для получения стабильных при хранении препаратов, особенно в случае высоковязких систем.

## Ульразвуковое диспергирование основано на том, что ультразвуковая волна создает в озвученной среде зоны сжатия и разряжения, которые попеременно сменяют друг друга с частотой ультразвука (более 20 кГц). В фазу разряжения происходит нарушение однородности жидкости: в локальной области жидкой среды на долю секунды создается разрыв - кавитационная полость с отрицательным давлением - «вакуумный» пузырек. Растворенные в дисперсионной среде газы выделяются из жидкости способствуя росту «пузырька». В последующую фазу – фазу сжатия - «пузырьки» уменьшаются и схлопываются, при этом выполняя роль вторичных источников ультразвука. Возникающая при этом ударная волна измельчает вовлеченные в кавитационные полости и находящиеся рядом с ними частички измельчаемого материала. Полученные с помощью ультразвука препараты стерильны.

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА СУСПЕЗИЙ

**Описание.**После взбалтывания суспензия должна представлять собой жидкость с однородно распределенными в ней частицами; указывают цвет и при необходимости запах.

**pH.**Определяют, если указано в фармакопейной статье. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Размер частиц.**Определение размера частиц в суспензиях проводят методами оптической микроскопии (ОФС «Оптическая микроскопия») и лазерной дифракции (ОФС «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света»).

Размер частиц определяют по следующей методике: определенное количество суспензии, соответствующее 10 мкг твердого лекарственного вещества, вносят в счетную камеру или с помощью микропипетки наносят на предметное стекло и просматривают под микроскопом всю площадь образца. Вначале образец просматривают при малом увеличении (например, 50×), отмечая частицы с максимальным размером более 25 мкм. Затем производят измерение этих частиц при большем увеличении (например, от 200× до 500×).

Не допускается наличия частиц с максимальным размером более
100 мкм, если не указано иное в фармакопейной статье.

Для капель глазных суспензионного типа на 10 мкг твердого лекарственного вещества должно приходиться не более 20 частиц с максимальным размером более 25 мкм, из них не более двух частиц с максимальным размером более 50 мкм, не допускается наличия частиц с максимальным размером более 90 мкм.

**Седиментационная устойчивость.**Препарат тщательно взбалтывают и переносят из флакона в мерный цилиндр или стеклянную пробирку. Не должно наблюдаться признаков седиментации и образования агломератов в течение 2-3 мин, если нет других указаний в фармакопейной статье. Флакон также осматривают. Для осмотра полимерного флакона его разрезают на части. На дне и стенках флакона не должно наблюдаться агломератов частиц дисперсной фазы.

Для капель глазных рекомендуемое время ресуспендирования – не более 30 с.

**Вязкость.**Определяют, если указано в фармакопейной статье, в соответствии с требованиями ОФС «Вязкость» методом ротационной вискозиметрии при 25 °С. Определение вязкости должно быть предусмотрено для суспензий, если в их состав входят вещества, увеличивающие вязкость.

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЭМУЛЬСИЙ

Эмульсии для парентерального применения должны соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения». Эмульсии для ингаляций должны отвечать требованиям ОФС «Лекарственные формы для ингаляций». Эмульсии в форме капель глазных должны соответствовать требованиям ОФС «Глазные лекарственные формы».

**Описание.** Эмульсия должна представлять собой однородную жидкость, в которой может наблюдаться расслоение, исчезающее после взбалтывания. Указывают цвет и при необходимости запах эмульсии.

**pH.**Определяют, если указано в фармакопейной статье. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Вязкость.** Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Вязкость»: для эмульсий в форме капель глазных, если в их состав входят вещества, увеличивающие вязкость; эмульсий для парентерального применения и эмульсий для ингаляций. Нормы указывают в фармакопейных статьях.

**Размер частиц.**Определяют, если указано в фармакопейной статье. Для эмульсий для внутрисосудистого введения контроль по показателю «Размер частиц» является обязательным (ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения»).

**Задание**

***Опишите препарат из индивидуального задания по следующей схеме:***

1. Название

|  |  |
| --- | --- |
| 2. Определение лекарственной формы |  |
| 3. Характеристика лекарственной формы |  |

4. Современные вспомогательные вещества данной группы препаратов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группы по назначению | Химическое название | Физико-химические свойства | Примеры (торговые наименования, производитель) |
|  |  |  |  |

5. Состав

6. Технологическая схема (выполняется по форме ОСТ 64-02-003-2002)

7. Аппаратурная схема

8. Схемы и описание принципа работы основного оборудования в соответствии с аппаратурной схемой

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название аппарата/назначение | схема | Принцип работы |
|  |  |  |

9. Показатели качества, методики, нормы по ГФ ХIII

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ПОКАЗАТЕЛИ | МЕТОДЫ | НОРМЫ |
|  |  |  |

10. Номенклатурные списки данной группы препаратов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Название препарата | Производитель | Действующее вещество | применение |
|  |  |  |  |

***Индивидуальное задание:***

1. раствор йода

2. сироп ибупрофена

3. раствор сангвиритрина

4. раствор меновазина

5. суспензия симетикона

6. раствор хлоргексидина

7. йодинол

8. сироп алтея

9. раствор бриллиантового зеленого

10. раствор ретинола ацетата

11. нафтизин

12. раствор хлорофилипта спиртовой

13. циндол

14. экзодерил раствор

15. сироп плодов шиповника

16. раствор аммиака

17. раствор токоферола ацетата

18 . сироп солодки

19. спиртовой раствор салициловой кислоты

20. холосас

21. раствор левомицетина

22. спиртовой раствор камфоры

23. грудной эликсир

24. раствор хлорофилипта масляный

25. сироп пертуссин

26. натрия тетрабората раствор в глицерине

27. сироп парацетамола

28. спиртовой раствор борной кислоты 10%

29. раствор Люголя с глицерином

30. ксилометазолин капли

31. капли зубные

32. раствор димексида

33. формидрон

34. сироп подорожника

**Литература**

1. ГФ ХIII изд.
2. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения».
3. Быков В.А., Демина Н.Б., Скатков С.А., Анурова М.Н. Фармацевтическая технология: руководство к лабораторным занятиям. М. «Геотар-Медиа». 2010, 304с.
4. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Под. Ред. Быковского С.Н. и др.М. Изд-во Перо, 2015. – 472 с.
5. Технология лекарственных форм. Под ред. Ивановой Л.А., М.: Медицина – 1991, 544 с.
6. Краснюк И.И., Михайлова Г.В. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. – М.: Академия, 2006. 592 с.