**Содержание**

Введение

1.Характеристика эмульсий……………………………….......................................5

1.1.Эмульсии как дисперсная система и лекарственная форма……………….....9

1.2.Свойства и условия стабильности эмульсий………………………...............11

1.3.Эмульгаторы……………………………………………………………………18

2.Проблемы стабилизации………………………………………………………...34

2.1.Химическая и микробиологическая стабилизация эмульсий…………........34

2.2.Высвобождение и биодоступность лекарственных веществ из эмульсий...37

3.Технология изготовления эмульсий в аптечных условиях…………………...41

3.1.Изготовление семенных эмульсий…………………………………………...41

3.2.Изготовление масляных эмульсий…………………………….……………..43

3.3 Экспериментальная часть…………………………………………………….45

Заключение.

Список литературы.

**Введение**

В фармацевтической практике эмульсии применяются весьма широко. Эмульсионные системы встречаются не только в составе жидких лекарственных формах для внутреннего или наружного применения, но и в составе мазей, суппозиториев, пилюль, инъекций и других лекарств.[5]

Использование водонерастворимых жидкостей в виде эмульсий с водой позволяет сделать их не только более удобными для приема, но и терапевтически более эффективными при применении как внутрь, так и наружно. Эмульгирование легко разрешает задачу удобного и достаточно точного дозирования жидкостей, не смешивающихся с водой, и в большинстве случаев помогает существенно улучшить их вкус, что особенно важно в детской практике. Применение эмульсий позволяет во многих случаях смягчить раздражающее действие на слизистую оболочку рта, пищевода и желудка ряда лекарственных веществ. Например, недавно созданный «жирный крем» - новая лекарственная основа, известная под названием липокрем. Этот крем является эмульсией типа «Масло-в-воде», но при этом диспергированная масляная фаза составляет 70% основы подобно мази и имеет прекрасные окклюзионные и гидратирующие свойства, что обеспечивает противовоспалительный, антиаллергический и противозудный эффект, а лекарственная основа помогает восстановить физиологическую барьерную функцию кожи.

Поиски в данном направлении продолжаются и разрабатываются новые лекарственные формы, включающие в себя эмульсионные системы.[2]

Главной проблемой при изготовлении эмульсий в аптечных условиях является их нестабильность. Эмульсии - термодинамически неустойчивые системы. Задача приготовления агрегативно устойчивых эмульсий сводится, в основном, к подысканию наиболее эффективного эмульгатора для данного

сочетания компонентов.[14]

В ходе исследования будут рассмотрены факторы стабилизации, условия и свойства стабильности эмульсий, а также предложены пути решения данной проблемы.

1.ХАРАКТЕРИСТИКА ЭМУЛЬСИЙ.

1.1.ЭМУЛЬСИЯ КАК ДИСПЕРСНАЯ СИСТЕМА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Эмульсии – микрогетерогенные системы, состоящие из взаимно не растворимых, тонко диспергированных жидкостей, чаще всего воды и масла.

Эмульсии представляют собой грубодисперсные системы, размер частиц (капелек) в которых обычно находится в пределах от 1 до 50 мкм. Жидкость, взвешенная в виде капелек, называется дисперсной фазой, а жидкость, в которой распределена дисперсная фаза, называется дисперсионной средой. Любую полярную жидкость принято обозначать буквой «В» – «вода», любую неполярную жидкость «М» – «масло». Неполярная фаза эмульсии может быть образована как истинными жидкими жирами, или минеральными маслами, так и другими неполярными жидкостями, в химическом отношении не имеющими ничего общего ни с жирами, ни с минеральными маслами (бензол и т.п.). Условна эмульсии обозначают в виде Ж1/Ж2, где в числителе указано агрегатное состояние дисперсной фазы Ж1, а в знаменателе агрегатное состояние дисперсионной среды Ж2.[2]

**Классификации эмульсий**

Эмульсии классифицируют по двум признакам:

**1.По полярности дисперсной фазы и дисперсионной среды:** масло в воде (сокращенно М/В) и вода в масле (В/М). Типы и названия эмульсий представлены в таблице 1. Системы эмульсий в зависимости от полярности дисперсной фазы и дисперсионной среды изображены на рисунке.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Типы и названия эмульсий** | **Дисперсная фаза** | **Дисперсионная** **среда** |
| Масло в воде (прямые эмульсии, Эмульсии I рода) | Масло | Вода |
| Вода в масле (обратные эмульсии, эмульсии II рода) | Вода | Масло |

 Таблица 1.

Рисунок 1.Типы эмульсий

а – эмульсия типа М/В; б – эмульсия типа В/М.

Заштрихованное поле соответствует воде [И.А. Муравьев,1980]

**2. По концентрации дисперсной фазы:** разбавленные (СЖ10,1 %); концентрированные (0,1СЖ1<74%); высококонцентрированные, желатинированные (СЖ174%).

В концентрированных эмульсиях содержание дисперсной фазы может достигать 74 мас.% (в случае если эмульсия монодисперсная и сферические капли не деформированы) и больше (если эмульсия полидисперсная и капельки деформированы).

В разбавленных эмульсиях достаточным фактором стабилизации является электрический заряд взвешенных частичек, т.е. разбавленные эмульсии проявляют свойства золей гидрофобных коллоидов.

Эмульсии, применяемые для медицинских целей, относятся к концентрированным эмульсиям, в которых содержание дисперсной фазы более 5%. В концентрированных эмульсиях условия стабилизации во многом отличаются от коллоидных растворов, т.к. электрический заряд частиц дисперсной фазы не оказывает существенного влияния на стабильность дисперсной системы.

Первое отличие концентрированных эмульсий от разбавленных заключается в возможности одновременного образования и существования эмульсий двух типов. Например, если смешать равные объемы растительного масла и воды, то шансы диспергирования масла в воде, с одной стороны, и воды в масле – с другой, теоретически примерно одинаковы, так что одновременно получаются оба типа эмульсий – М/В и В/М. Такое состояние будет сохраняться и в случае незначительного преобладания одной фазы над другой.

Второе существенное отличие заключается в том, что концентрированные эмульсии, образованные двумя чистыми жидкостями, являются абсолютно неустойчивыми системами и расслаиваются, как только прекращается диспергирование. Для обеспечения стабильности таких систем необходимо введение третьего компонента, который тем или иным путем затруднял бы коалесценцию дисперсной фазы. Вещества, которые препятствуют слиянию шариков дисперсной фазы, иначе говоря, способные превратить неустойчивую эмульсию в устойчивую, содействующие эмульгированию, называют эмульгаторами (emulgens). При наличии активного эмульгатора возможно изготовление предельно концентрированных эмульсий, в которых дисперсионная среда находится в состоянии тончайший пленки (толщиной около 10 мкм) между деформированными капельками масла. Предельно концентрированные эмульсии приобретают студнеобразную консистенцию, и их можно резать ножом.

**Методы определения типа эмульсии.**

Тип образующейся эмульсий зависит от ряда факторов, но во многом определяется природой эмульгатора в соответствии с правилом Банкрофта. Существует несколько экспериментальных методов определения типа эмульсий.

**Метод смачивания гидрофобной поверхности (метод парафиновой пластинки):** при нанесении капли испытуемой эмульсии на стеклянную пластинку, покрытую слоем парафина, капля растекается, если дисперсионной средой служит масло (эмульсия типа В/М), и не растекается, если таковой является вода (эмульсия типа М/В).

**Метод разбавления:** эмульсии типа М/В сохраняют устойчивость при разбавлении их водой и становятся негомогенными при добавлении масла; эмульсии обратного типа сохраняют устойчивость при добавлении масла, но становятся негомогенными при добавлении воды. Каплю испытуемой эмульсии помещают на предметное стекло рядом с каплей воды. Слияние капель произойдет лишь при условии, если эмульсия – масло в воде. В другом опыте рядом с каплей эмульсии наносят каплю масла: капли сольются, если испытуемая эмульсия – вода в масле.

**Метод определения непрерывной фазы (метод окраски):** дисперсионная среда окрашивается краской, растворимой либо в воде, либо в масле. На каплю испытуемой эмульсии наносят крупинку краски, растворимой в воде, например крупинку метиленового синего, и наблюдают под микроскопом. В случае эмульсии типа «масло в воде» дисперсионная среда окрасится в голубой цвет, и будут видны неокрашенные «глазки» – капли масла. В случае эмульсии обратного типа крупинки метиленового синего останутся лежать на поверхности капли, так как краска не сможет проникнуть в капельки воды, а в масле она не растворима.

**Метод определения электропроводности:** в эмульсию помещают два электрода, соединенные с источником переменного тока и неоновой лампой. Если эмульсия типа М/В, то неоновая лампа загорается, т.к. водная непрерывная среда обладает намного большей электропроводностью, чем масляная.[13]

**ЭМУЛЬСИЯ КАК ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.**

Эмульсия – это официнальная лекарственная форма.

Согласно ГФ XI, эмульсия – однородная по внешнему виду лекарственная форма, состоящая из взаимонерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенных для внутреннего, наружного или парентерального применения. Эмульсии как лекарственная форма имеют свои положительные

и отрицательные качества.

Выделяют следующие достоинства фармацевтических эмульсий:

* возможность совмещения в одной лекарственной форме несмешивающихся жидкостей;
* введение в состав гидрофобных и гидрофильных лекарственных веществ;
* возможность маскировки неприятного вкуса лекарственных средств;
* регулирование биодоступности лекарственных веществ;

устранение раздражающего действия на слизистые оболочки ЖКТ и кожу, свойственные отдельным лекарственным веществам.

Следует также отметить, что жирорастворимые лекарственные вещества в составе эмульсий типа 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.

Имеются и отрицательные качества эмульсий:

* малая стойкость, так как они быстро разрушаются под влиянием

различных факторов;

* эмульсии являются благоприятной средой для развития микроорганизмов;
* относительная длительность приготовления (при этом требуются

соответствующие технологические приемы, практический опыт);

* необходимость применения эмульгаторов, чтобы удержать фазу

в диспергированном состоянии.

В связи с тем, что эмульсии представляют собой неустойчивую

гетерогенную дисперсную систему, которая легко разрушается под

влиянием различных факторов, их готовят только на непродолжительный

срок.[4]1.2 СВОЙСТВА И УСЛОВИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЭМУЛЬСИЙ

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.2)

Рис.2.Типы эмульсий. 1 – эмульсия м/в; 2 – эмульсия в/м; 3 – множественная эмульсия в/м/в; 4 – множественная эмульсия м/в/м; бел. – вода; черн. – масло [И.М. Перцев, И.А. Зупанец,1999]

***Виды нестабильности эмульсий***

Основной проблемой в технологии эмульсий является обеспечение их физической стабильности. Эмульсиям - дисперсным системам с развитой поверхностью раздела фаз и обладающим избытком свободной поверхностной энергии свойственны следующие виды нестабильности (рис.3):

* термодинамическая (агрегативная);
* кинетическая (седиментационная);
* обращение фаз (инверсия).

**Термодинамическая (**агрегативная) устойчивость эмульсий – способность сохранять во времени неизменные размеры капель дисперсной фазы. Большинство эмульсий являются термодинамически неустойчивыми системами. Нестабильность проявляется в виде **коалесценции (слияния**) капелек дисперсной фазы, т.к. вследствие высокой концентрации капли находятся в постоянном контакте. Коалесценция протекает в две стадии:

первая - **флокуляция (слипание**), когда капельки дисперсной фазы образуют агрегаты; вторая – **собственно коалесценция**, когда агрегировавшие капли соединяются в одну большую. Для стабилизации эмульсий используют эмульгаторы;

**Кинетическую (седиментационная)** устойчивость – способность сохранять неизменной во времени распределение капель дисперсной фазы по объему системы, т.е. способность системы противостоять действию силы тяжести. Разбавленные эмульсии тонкодисперсны и седиментационно устойчивы благодаря наличию броуновского движения и диффузных электрических слоев.

**Рис.3.** Виды неустойчивости эмульсий: 1 – флокуляция (слипание);

2 – кинетическая неустойчивость (расслоение): 2а – седиментация; 2б – кремаж; 3 – коалесценция (разрушение);

4 – обращение (инверсия) фаз [И.М. Перцев, И.А. Зупанец]

Концентрированные эмульсии седиментационно неустойчивы, что проявляется в виде **осаждения (седиментации**) или **всплывания (кремаж**) частиц дисперсной фазы под влиянием силы тяжести, согласно закону Стокса. Устойчивость таких эмульсий зависит только от эмульгатора.

**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, температура, способ изготовления эмульсии. Обращение фаз происходит чаще всего при изменении свойств эмульгатора. [3]

Изменение типа эмульсии – переход М/В в В/М или обратно – наблюдается в том случае, если добавленное ПАВ является стабилизатором обратного типа эмульсии. Например, эмульсия типа М/В, стабилизированная натриевым мылом, может быть обращена в эмульсию типа В/М взбалтыванием с раствором кальция хлорида (поскольку при этом образуется эмульгатор-антагонист – кальциевое мыло). Обращение фаз при добавлении противоположного эмульгатора происходит не сразу. Вначале образуются оба типа эмульсии, но затем остается или преобладает одна, более устойчивая система. [4]

**Теория эмульгирования**

 Теориям стабилизации эмульсий посвящено большое количество работ, но для фармацевтической технологии практический интерес представляют труды академика П.А. Ребиндера и его школы, который разработал теорию о влиянии двух факторов на стабильность системы структурно-механического барьера и термодинамической устойчивости. Образование эмульсии всегда сопровождается поглощением механической энергии. В результате резко возрастает поверхность раздела фаз и свободная межфазная энергия, что увеличивает агрегативную неустойчивость эмульсий.

 = σm  S, где

 - свободная поверхностная энергия( Н/м);

S – суммарная поверхность раздела фаз ( м2);

σm—поверхностное натяжение (Н/м)

Из формулы видно, что чем больше поверхность раздела фаз, тем больше избыточная поверхностная энергия, сконцентрированная на поверхности раздела.

Вместе с тем, при повышении дисперсности возрастает энтропия 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 (σm), 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) σm « 10-4Дж/м2 . В соответствии с этим все дисперсные системы были разделены на две группы: лиофильные, для которых σ < σm , и лиофобные, для которых σ > σm .

Лиофобные 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 флокуляцию, коалисценцию 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 целюлозы, альгината натрия, а также посредством введения ПАВ. Вспомогательные вещества, стабилизирующие эмульсии, называют *эмульгаторами* (см. раздел 2.3).

Поверхностно-активные эмульгаторы по мере понижения межфазной поверхностной энергии накапливаются на поверхности раздела. Результатом подобной концентрации является образование адсорбционной пленки из эмульгатора, прочно облегающей всю дисперсную фазу.[1]

Мицеллы или молекулы эмульгатора, находящиеся в пограничном слое, обладают векториальными свойствами, т. е. не разбросаны беспорядочно, а ориентированы определенным образом. Характер ориентации находится в зависимости от полярных групп мицелл или молекул. Эти группы являются гидрофильными, способны к гидратации, причем гидратированные группы на поверхности раздела всегда ориентированы к водной фазе и погружены в неё. Неполярные же участки молекул или мицелл (например, углеводородные цепи в молекулах мыл) не гидратируются, являясь по своей природе гидрофобными, или, иначе говоря, олеофильными, ориентируются к масляной фазе, распределяясь в ней.

Таким образом, действие эмульгатора заключается в придании гидрофобной системе гидрофильных свойств.

Природа эмульгатора определяет не только устойчивость, но и тип эмульсии (правило Банкрофта). Дисперсионной средой становится та фаза, в которой эмульгатор преимущественно растворяется. Таким образом, для получения устойчивых эмульсий типа М/В необходимы гидрофильные эмульгаторы, хорошо растворимые в воде, образующие на капельках масла прочную структурированную оболочку .Эмульсии типа В/М стабилизируются олеофильными эмульгаторами, растворимыми в маслах (рис. 4 ).



Рис. 4.Получение эмульсий типа М/В и В/М[И.А. Муравьев, 1980]

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.[1]

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 являются термодинамическими стабильными системами и могут храниться годами. На стабильность эмульсий м/в влияет способ их приготовления. Для повышения их стабильности рекомендуется метод инверсии фаз. Оба эмульгатора при -75 °С 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 ° С.

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

Размер капелек дисперсной фазы зависит от величины снижения поверхностного натяжения на границе раздела фаз и величины энергии, затраченной на измельчение частиц дисперсной фазы. Особенно большую устойчивость эмульсии получают в результате гомогенизации, т. е. при дополнительном энергичном механическом воздействии на готовую эмульсию. При гомогенизации не только повышается дисперсность эмульсии; последняя становится монодисперсной, что значительно повышает ее устойчивость.[1]

**2.3. ЭМУЛЬГАТОРЫ**

***Эмульгаторами*** называются вещества, препятствующие слиянию шариков дисперсной фазы и способные превратить неустойчивую эмульсию в относительно устойчивую систему.

***Требования к эмульгаторам***

Эффективность эмульгаторов определяется степенью дисперсности, которую они способны придать диспергируемой жидкости, и тем минимальным количеством, которое является достаточным для покрытия адсорбционным слоем всей поверхности дисперсной фазы. Немаловажное значение при оценке эмульгаторов имеют также их доступность, размер ресурсов и стоимость. Обязательным условием для использования вещества в качестве эмульгатора в составе лекарственных форм является его фармакологическая безвредность.

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

Для изготовления эмульсий для внутреннего применения необходимо 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%). Современные эмульгаторы, используемые для изготовления эмульсий, представлены в таблице 2.[2]

######

###### Таблица 2

### Наиболее перспективные эмульгаторы

### для приготовления фармацевтических эмульсий

[И.М. Перцев, И.А. Зупанец, 1999]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Эмульгатор** | **Характеристика** | **ГЛБ** | **Примечание** |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 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 С16 – С21 | 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 |  |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 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 |

***Классификации эмульгаторов***

Классификации эмульгаторов основаны на различных признаках.

По способности стабилизировать эмульсии типа м/в или в/м эмульгаторы 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, растительного и микробного происхождения) эмульгаторы.

По молекулярной массе эмульгаторы можно разделить также на низкомолекулярные и высокомолекулярные. К высокомолекулярным относят желатин, белки, поливиниловые спирты, полисахариды растительного и микробного происхождения, жиросахара, пектиновые вещества, ультраамилопектин, камеди, глицерин, производные целлюлозы 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. Данные эмульгаторы получили название **«загустители».** Наибольшее значение в качестве эмульгаторов имеют низкомолекулярные ПАВ.

По способности к ионизации в воде их можно разделить на три класса: ионогенные (анионные, катионные), неионогенные и амфолитные. Данные эмульгаторы получили название **«стабилизаторы».**[13]

***Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ)***

Г**идрофильно-липофильный баланс (ГЛБ)** – это соотношение двух противоположных групп молекул – гидрофильной и гидрофобной (липофильной) в эмульгаторе.

Для определения ГЛБ пользуются предложенной Гриффином (Griffin W. C., 1949) полуэмпирической системой, позволяющей количественно оценить и выразить в виде условных групповых чисел степень взаимодействия с водой отдельных групп, из которых состоит ПАВ.

Числа ГЛБ различных ПАВ вычисляются по специальным формулам как сумма групповых чисел или определены экспериментально. Чем больше в молекуле ПАВ превалирует гидрофильная часть над гидрофобной, иначе говоря, чем больше баланс сдвинут в сторону гидрофильности, тем выше число ГЛБ. Числа ГЛБ для всех известных ПАВ составляют шкалу («шкала Гриффина») от 1 до 40. Число 10 является приближенной границей между гидрофильными и липофильными ПАВ. Маслорастворимые эмульгаторы, образующие эмульсии типа В/М, характеризуются числами ГЛБ ниже 10. Чем выше число ГЛБ, тем больше склонность к образованию эмульсии типа М/В.

Шкала ГЛБ, которая служит в основном для выбора эмульгатора, имеет значение и для определения ПАВ другого назначения (таблица 3).[3]

Таблица 3

**Значение чисел ГЛБ и применение ПАВ**

[Ю.А. Кошелев, 1996]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Значение ГЛБ** | **Растворимость в воде** | **Применение** |
| 0-3 | Не диспергируются | Пеногасители |
| 3-6 | Диспергируются плохо | Эмульгаторы типа В/М |
| **Значение ГЛБ** | **Растворимость в воде** | **Применение** |
| 6-9 | Диспергируются плохо | Смачиватели (моющие средства) |
| 9-13 | Мутная дисперсия | Эмульгаторы типа М/В |
| 13-15 | Образуют полупрозрачный раствор | Пенообразователи |
| 15-20 | Образуют прозрачный раствор | Солюбилизаторы |

Методы определения ГЛБ можно разделить на расчетные, базирующиеся на молекулярной структуре ПАВ, и экспериментальные, основанные на измерении каких-либо свойств ПАВ, связанных с их ГЛБ, позволяющих его вычислить. Из расчетных методов рекомендуется метод Дэвиса, согласно которому различные функциональные группы и сочетания атомов, входящие в молекулы ПАВ, имеют определенные гидрофильные коэффиценты «групповые числа» (таблица 4). Они положительны для гидрофильных групп и отрицательны для липофильных.

Таблица 4

### Групповые числа ГЛБ поверхностно-активных веществ

[И.М. Перцев, И.А. Зупанец, 1999]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Гидрофильная** **группа** | **Групповое число** | **Липофильная группа** | **Групповое число** |
| - О4Na | 38,7 |  |  |
| - СООК | 21,1 |  |  |
| - СООNa | 19,1 | - СН2 - |  |
| Сульфонат | 11,0 | - СН3 - | - 0,475 |
| - N (третичный амин) | 9,4 | - СН - |  |
| Сложныйэфир(сорбитановое кольцо) |  |  |  |
| Сложный эфир (свободный) | 2,4 | -(CН2-CH2-CH2-O-) | - 0, 15 |
| NCOOH | 2,1 |  |  |
| - ОН (свободная) | 1,9 |  |  |
| - О - | 1,3 |  |  |
| - ОН (сорбитановое кольцо) | 0,5 |  |  |
| -(СН2-СН2-О-) | 0,33 |  |  |

Система ГЛБ рекомендуется для оценки области применения ПАВ, их возможных свойств и организации поиска оптимальных эмульгирующих смесей. Суммарный ГЛБ смеси ПАВ рассчитывают по формуле:

ГЛБ смеси ПАВ = x1 • ГЛБ1 + x2 • ГЛБ2/100,

Где x1, x2 – процентное содержание первого и второго ПАВ в смеси.

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.[10]

Таблица 5

**Значение ГЛБ вспомогательных веществ, используемых**

**в фармацевтической технологии** [Ю.А. Кошелев, 1996]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Наименование вещества** | **ГЛБ** | **Химический состав** |
| 1. | Натрия лаурилсульфат | 40,0 |  |
| 2. | ПВП | 14,8 | Поливинилпирролидон низко- и среднемолекулярный |
| 3. | ПВС | 7,95 | Поливиниловый спирт |
|  | Пропиленгликоль | 9,3 |  |
| 4. | Препарат ОС-20 | 13,4 | Смесь полиоксиэтиленгликолевых эфиров высших жирных спиртов |
| 5. | Пентол | 4,1 | Смесь моно-, ди-, три-, и тетраолеатов пентаэритрита |
| 6. | ПЭГ-9 | 17,5 | Полиэтиленгликоль  |
| 7. | ПЭГ-400 | 17,5 | Полиэтиленгликоль |
| 8. | ПЭГ-1500 | 17,5 | Полиэтиленгликоль |
| 9. | Сорбитанолеат | 4,3 |  |
| 10. | Твин-80 | 14,6 |  |
| № п/п | **Наименование вещества** | **ГЛБ** | **Химический состав** |
| 11. | Эмульгатор Т-2 | 5,5 |  |
| 12. | Эмульгатор № 1 | 10,3 |  |

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.

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 С16 – С21 с калиевыми солями фосфорнокислых эфиров указанных спиртов, а также эмульгатор №1 – сплав спиртов фракции С16 – С21 с натриевыми солями сульфоэфиров 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.[17]

**Ионогенные ПАВ**

Подразделяются на анионные и катионные. **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 сульфоэфиров высших жирных спиртов, например натрия лаурилсульфат. Свойства анионных ПАВ зависят от природы катиона. Натриевые, аммониевые и триэтаноламиновые 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 типа 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.

Для изготовления эмульсий особенно широко используются камеди. Применяются также пектиновые и слизистые вещества. По своей природе они должны быть отнесены к анионоактивным эмульгаторам, поскольку все они представляют собой соли полиарабиновой (камеди) и других полиуроновых кислот. В связи с этим не исключена возможность, что в высоком эмульгирующем эффекте этих веществ, помимо адсорбционной пленки, известную роль играет также двойной электрический слой, образующийся на поверхности капелек в результате ионизации присутствующих ионогенных групп.

**Камеди.** Образуемые камедями на границе раздела фаз адсорбционные пленки отличаются высокой упругостью и прочностью.

**Аравийская камедь** (Gummi arabicum) Является импортным продуктом. Добывается из нескольких видов африканских акаций (Acacia senegal и др.). Лучшие сорта – слегка желтоватые, полупрозрачные куски. Худшие сорта сильно окрашены и содержат загрязнения ( кусочки земли, веточек, коры и др.). Аравийская камедь растворяется в двойном количестве воды медленно, но полностью, образуя густую клейкую жидкость. Это наиболее давно применяемый эмульгатор для приготовления аптечных эмульсий. Эффективность эмульгирования зависит от сорта камеди. Лучшие сорта дают высокодисперсные эмульсии, содержащие до 64 % шариков диаметром 2,5 мкм. На 10 частей масла берется 5 частей камеди.

**Абрикосовая камедь** (Gummi armeniaca) предложена З.М.Уминским (1943). Камедь выступает из надрезов и трещин стволов и веток абрикосовых деревьев (Armeniaca vulgaris). Официальный препарат (с 1961 г.) представляет собой светло-желтые или желтые, твердые, хрупкие, просвечивающие кусочки с раковистым изломом. Является полноценным аналогом гуммиарабика, так как полностью растворим в воде и дает совершенно белый порошок. На 10 частей масла берутся 3-4 части камеди.

**Трагакант** (Gummi Tragacanthae) Высокоэффективный эмульгатор. На 20 г масла можно брать 2 г трагаканта в тонком порошке. Применяется редко, так как вкус этих эмульсий напоминает вкус исходных масел (малая степень дисперсности). Очень хорошим является сочетание трагаканта с гуммиарабиком. Это старейший в фармацевтической практике сложный (комбинированный) эмульгатор, дающий высокодисперсные и стойкие эмульсии.

**Растительные слизи**представляют собой вещества, близкие к полисахаридам. Слизи образуются в результате «слизистого» перерождения клеток эпидермиса (например, у семян льна), отдельных клеток, разбросанных в тканях растительного организма, слизистых клеток в клубнях ятрышника или корнях алтея и межклеточного вещества (у водорослей). Разбухая в воде, слизь образует вязкие растворы.

**Пектиновые вещества**широко распространены в растениях: в овощах, плодах, листьях, семенах и корнях. Они входят в состав клеточных стенок, склеивая соседние клетки между собой. Одним из характерных свойств пектиновых веществ является их высокая желатинирующая способность. Пектиновые вещества – высокомолекулярные полимерные вещества. Их структурная основа – частично этерифицированная метиловым спиртом полигалактуроновая кислота.

**Пектин** (Pectinum). Продукт, применяемый в пищевой промышленности, испытывался в качестве аптечного эмульгатора еще в 1933 г. А.Л. Каталхерманом. Для понижения слишком активной желатинирующей способности пектин целесообразнее использовать в сочетании с абрикосовой камедью (1:1).[2]

**Неионогенные ПАВ**

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 гликолей и жирных кислот, спены (эфиры высших жирных кислот и сорбита). К неионогенным ПАВ относятся также жиросахара, которые в зависимости от строения молекулы могут выполнять роль эмульгаторов с образованием эмульсий типа м/в или в/м.

Неионогенные ПАВ нашли широкое применение в медицинской промышленности благодаря следующим качествам:

* устойчивость в кислой и щелочной среде, а также в растворах солей;
* совместимость с большинством лекарственных веществ;
* отсутствие раздражающего действия на кожу и слизистые;
* ускорение или повышение высвобождения и резорбции лекарственных веществ.

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

Современный каталог неионогенных эмульгаторов весьма значителен. В основном они находят применение при производстве линиментов и мазей.

**Крахмал.** Крахмал в виде клейстера оказался неплохим стабилизатором аптечных эмульсий.

Крахмальный клейстер (Mucilago Amyli). Для изготовления аптечных эмульсий предложен Н.Г. Гойхман (1939). Для эмульгирования 10 г масла требуется 5 г крахмала в виде клейстера. Большую часть сухой массы крахмалов (97,3 – 98,9%) составляют полисахариды крахмала, остальное – примеси: белковые вещества (0,28 – 1,5%) , клетчатка (0,2 – 0,69%) и зольные вещества (0,30 – 0,62%). В крахмалах, полученных из злаков, найдены небольшие количества высших жирных кислот и 2-глицеринофосфорная кислота. Клейстеризация внешне выражается в сильном набухании крахмальных зерен, их разрыве и образовании вязкого гидрозоля.

**Целлюлоза и ее производные.**Подобно крахмалу, молекулярные цепи целлюлозы построены из остатков глюкозы, но отличаются пространственным расположением этих звеньев. Благодаря наличию гидроксильных групп целлюлоза способна этерифицироваться, образуя производные, обладающие высокой стабилизирующей способностью.

**Метилцеллюлоза** представляет собой метиловые эфиры целлюлозы различной степени этерификации; растворима в воде.

**Карбоксиметилцеллюлоза** является эфиром целлюлозы и гликолевой кислоты. Применяется в виде натриевой соли (натрий-карбоксиметилцеллюлоза), поскольку сама карбоксиметилцеллюлоза в воде нерастворима.

**Твины и спаны.**Синтетические производные сорбитана. Применяются в количестве 5 – 10% к объемной массе эмульсии. В фармакологическом отношении они безвредны.

**Эмульгатор Т-2.** Диэфир триглицерина. Воскоподобная, твердая (при 20°С) желтого или светло-коричневого цвета масса. Получают этерификацией тримера глицерина предельными жирными кислотами с 16-18 атомами углерода (или только стеариновой кислотой) при 200°С.

В качестве общего положения следует указать, что эмульгирующее действие неионогенных ПАВ тем эффективнее, чем лучше сбалансированы полярные и неполярные части молекулы эмульгатора между обеими фазами эмульсии. Это значит, что дифильная молекула (если эмульгатор хороший) должна обладать сродством как к полярным, так и неполярным средам. Только при условии сбалансированности молекулы эмульгатора будут находиться на межфазной поверхности, а не будут растворяться преимущественно в какой-нибудь одной из фаз.[9]

Молекулы эмульгатора Т-2 можно отнести к хорошо сбалансированным, поскольку для получения 100 мл устойчивой 10 % эмульсии его расходуется всего 1,5 г. Правило сбалансированности распространяется и на ионогенные эмульгаторы. В этом случае сбалансированность определяется, с одной стороны, длиной углеводородной цепи, с другой – сродством ионогенной группы к воде.

**Эмульгатор №1 ВНИХФИ.** Сплав 85 частей высших жирных кислот кашалотового жира и 15 частей натриевых солей сернокислых эфиров высокомолекулярных спиртов кашалотового жира.

**Эмульсионные воски.** Сплав синтетических высокомолекулярных спиртов фракции С12 – С15 с калиевыми солями фосфорнокислых эфиров этих же спиртов в соотношении 70:30.

Все большее применение в фармацевтической технологии находят такие вспомогательные вещества, как дистиллированные моноглицериды высших жирных кислот (МГД), поливинилпироллидон (ПВП), поливиниловый спирт (ПВС), полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль (ППГ), моноэтиловый эфир этиленгликоля (целлозольв). Эти вещества одновременно выполняют роль загустителя, стабилизатора и пролонгатора.[9]

**Амфолитные ПАВ**

Амфолитные ПАВ содержат несколько полярных групп; в воде в зависимости от значения рН они могут ионизироваться с образованием либо длинноцепочечных анионов, либо катионов, что придает им свойства анионных или катионных ПАВ.

Эту группу эмульгаторов составляют продукты белкового происхождения. Белковые молекулы как продукты конденсации аминокислот содержат основные группы NH2 и кислотные СООН. Благодаря этому они способны диссоциировать и по кислому, и по основному типу в зависимости от рН среды.

ПАВ содержат в молекуле гидрофильные и гидрофобные группы, т.е. обладают дифильным строением. Полярная (гидрофильная) группа – это функциональная группа с дипольным моментом, имеющая сродство к полярным средам и обусловливающая 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.

**Желатоза**  (Gelatosa). Продукт неполного гидролиза желатины с водой в соотношении 1 : 2 в автоклаве в течение 2 ч при давлении 2 атм. Желатин при такой обработке теряет способность желатинироваться, сохраняя эмульгирующую способность. Желатоза хорошего качества равноценна гуммиарабику. Желатоза предложена М.Г. Вольпе (1931). Эмульсии с желатозой являются благоприятной средой для развития микроорганизмов, а поэтому быстро портятся, особенно в летнее время.

**Казеин, казеинат натрия, сухое молоко*.***  Казеин предложен в качестве эмульгатора А.Л. Каталхерманом (1933). Дает высокодисперсные эмульсии. Казеин выделяется из казеиногена – белка молока, содержит 23,3 % глутаминовой кислоты, много лецитина (9,7 %), серина (7,7 %), лизина (7,6 %), тирозина (6,7 %), валина (6,5 %) и аспаргиновой кислоты (6,1 %). В качестве эмульгатора может быть использован также сухой молочный порошок, которым можно эмульгировать масло в соотношении 1:1 (Огороднова О.А., Розенцвейг П.Э. 1963). В сухом молоке находятся белки – казеиноген (фосфопротеид) и молочные – альбумин и глобулин. Амфолиты, в частности фосфатиды растительного и животного происхождения, используются не только в фармации, но и весьма широко в пищевой промышленности.

Типичными представителями этого класса ПАВ являются также **бетаин и лецитин.[2]**

2.ПРОБЛЕМЫ СТАБИЛИЗАЦИИ ЭМУЛЬСИЙ.

2.1. ХИМИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ

СТАБИЛЬНОСТЬ ЭМУЛЬСИЙ

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

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 растительного или животного происхождения. Они могут быть легко разрушены при окислении и гидролизе. Масла, за исключением вазелинового, представляют собой триглицериды с высоким содержанием не насыщенных 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 прогоркают. На скорость окисления масляной фазы влияет степень растворения кислорода, который может попадать из воздуха при эмульгировании. [2]

С целью химической стабилизации рекомендуется эмульсии : хранить при низких температурах, защищать от воздействия воздуха и света, вводить антиоксиданты (бутилокситолуол, бутилоксианизол, пропилгаллат, аскорбилпальмитат 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-избежании 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 ***микробиологическая 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 нормативной документации в отношении требований к микробиологической чистоте не стерильных 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.[2]

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

Бензойную и сорбиновую кислоты рекомендуется применять при рН менее 5, так как их активность снижается с увеличением степени диссоциации. С понижением рН увеличивается процент более активной недиссоциированной формы, консервирующий эффект при этом снижается за счет повышения солюбилизации в мицеллах ПАВ и растворимости в маслах. Следует учитывать, что растительные масла – лучшие растворители для консервантов, чем минеральные.

Из новых консервантов наиболее часто используются 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]

2.2. ВЫСВОБОЖДЕНИЕ И БИОДОСТУПНОСТЬ

ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЭМУЛЬСИЙ

***Биодоступность (БД)*** – это относительное количество лекарственного вещества, достигающее системного кровотока (степень и скорость всасывания, с которой этот процесс происходит) и продолжительность его нахождения в организме. Чтобы лекарственное вещество попало в кровь, должно произойти его высвобождение из лекарственной формы, взаимодействие с биообъектом и транспорт через биомембраны.[13]

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 помогают 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 липофильных и гидрофильных 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 появляется эффект замедления скорости высвобождения лекарственного вещества. Поэтому для пролонгации действия гидрофильных лекарственных веществ рекомендуются эмульсии в/м и наоборот. Однако этот эффект проявляется неодинаково для эмульсий в/м и м/в. Масляная среда – более существеный барьер для транспорта гидрофильных лекарственных веществ, чем водная для липофильных. Это обусловленно наличием в водной среде ПАВ, которые в силу смачивающих и солюбилизирующих свойств обеспечивают транспорт липофильных лекарственных веществ к биомембранам.[13]

Так, при ректальном введения 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 окажется 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.[2]

***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.[3]

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.

Следовательно, структурный переход мицелл в мезофазу способствует не только повышению стабильности эмульсий, но и увеличивает высвобождение лекарственных веществ.

***Дисперсность***  влияет на БД 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, столько 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.[3]

**3. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЭМУЛЬСИЙ**

**В УСЛОВИЯХ АПТЕКИ**

Эмульсии могут быть семенные (Emulsa seminalia) и масляные (Emulsa oleosa). Семенные эмульсии получают из жиромасличных семян и плодов без добавления эмульгаторов, поскольку таковые (белки, слизи, камеди) находятся в семенах и плодах вместе с жирным маслом. Масляные эмульсии изготовляют из жирных масел, а также из бальзамов и смол при добавлении эмульгаторов.[9]

**3.1.Семенные эмульсии (Emulsa seminalia)**

Семенные эмульсии изготовляют из семян сладкого миндаля, мака, тыквы, земляного ореха. ГФ X1 издания допускает применение с этой целью и других жирномасличных семян. Эмульгаторами в таких эмульсиях являются белки с характером глобулинов, в большинстве семян составляющих главную часть запасного белка. В маслянистых семенах глобулинов содержится значительно больше, чем в крахмалистых.

Перед изготовлением эмульсий из некоторых семян (миндаля и земляного ореха) предварительно удаляют семенную оболочку с целью получения эмульсии чисто белого цвета. Кроме того, содержащиеся в семенной оболочке дубильные вещества могут вызвать частичную коагуляцию белков семени.

Семенные эмульсии также нельзя фильтровать через бумажные фильтры, поскольку они задерживают капельки масла. Поэтому используют марлю. Если в рецепте нет других указаний, для приготовления 100 г эмульсии берут 10 г семян.

**Изготовление эмульсий из семян и плодов после удаления семенной или плодовой оболочки*.*** В зависимости от характера семенных и плодовых оболочек применяют разные способы их удаления. Семена сладкого миндаля обливают горячей водой (60-70 °С) и мацерируют их в ней в течение 10 мин, после чего с них легко снимается семенная оболочка. Отвешенное количество очищенных семян помещают в специальную (высокую) фарфоровую ступку с деревянным пестиком и толкут с небольшим количеством воды (1 /10 массы семян) до получения однородной кашицы (первичные эмульсии). Затем постепенно при помешивании добавляют воду до общей прописанной массы и всю массу процеживают через двойной слой марли. После этого массу эмульсии окончательно доводят до номинала. Примером миндальной эмульсии является следующий рецепт:

Rp: Emulsi Seminis Amigdalarum dulcium 180,0

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

Эмульсию готовят из 18 г очищенных от оболочки семян. При растирании семян масло выдавливается из тканей в виде крупных капель, которые постепенно диспергируются с помощью переходящих в раствор эмульгирующих веществ.

Точно также поступают при изготовлении эмульсии из семян земляного ореха (Semina Arachidis hipogaeae), лещины (Semina Corylis avellanae) и грецкого ореха (Semina Juglandis regia).

**Изготовление эмульсий из семян и плодов без удаления семенной и плодовой оболочек.** Эмульсии из макового семени, семян тыквы и плодов конопли готовят, не удаляя оболочек.

Rp: Emulsi Seminis Papaveris 200,0

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

Перед изготовлением семена мака (см. выше приведенный рецепт) дважды обливают на частом сите горячей водой (60 - 70°С), что в значительной мере облегчает их последующее растирание.

Из семян тыквы (Semina Cucurbitae) эмульсию готовят после удаления твердой оболочки. Мягкую кожицу измельчают вместе с семенами. Эмульсию не процеживают, так как биологически активные вещества находятся в семенной оболочке.

При изготовлении семенных эмульсий весьма существенно, чтобы в дисперсную фазу перешло как можно больше количества масла, что находится в прямой зависимости от тщательности приготовления первичной эмульсии. По С.Ф. Шубину, лучшие результаты получаются при двойной обработке масличных семян. По этому способу сначала получают эмульсию, используя для этого половинное количество воды. После процеживания эмульсии, сырье помещают в ступку, еще раз обрабатывают второй половиной воды и, процедив, соединяются в обе порции.[10]

**3.2. Масляные эмульсии (Emulsa oleosa)**

Масляные эмульсии готовят по массе.

Типовая технологическая схема изготовления масляных эмульсий включает следующие стадии и операции:

ВР-1. Подготовительные работы.

ВР-1.1.Подготовка помещений, оборудования, вспомогательных материалов.

ВР-1.2.Подготовка персонала.

ВР-1.3.Мойка, сушка и стерилизация флаконов.

ВР-1.4.Обработка пробок.

ВР-1.5.Получение воды очищенной.

ВР-1.6.Подготовка дисперсной фазы, дисперсионной среды, эмульгатора и лекарственных веществ.

Данная стадия проводится в соответствии с требованиями «Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» (приказ МЗ РФ № 309 от 6.07.97 г.).

ТП-2. Изготовление масляной эмульсии.

ТП-2.1 Изготовление раствора маслорастворимого вещества (если оно есть в прописи).

ТП-2.2.Изготовление первичной эмульсии.

ТП-2.2.Изготовление раствора водорастворимого лекарственного вещества (если оно есть в прописи).

ТП-2.3.Разбавление первичной эмульсии водой (водным раствором лекарственных веществ).

ТП-2.4.Процеживание.

ТП-2.5.Измельчение и смешивание с готовой эмульсией веществ, вводимых по типу суспензий (если они есть в прописи).

ТП-2.6.Введение жидких компонентов (галеновых препаратов, спиртовых растворов и др., если они есть в прописи).

 Эмульсии должны готовиться в больших ступках при энергичном движении пестика.

***Изготовление первичной эмульсии.*** Масло или масляный раствор растирают в ступке с эмульгатором и водой, предназначенной для образования первичной эмульсии. Количество воды для первичной эмульсии рассчитывают как полусумму массы масла и эмульгатора. Наиболее целесообразной последовательностью добавления компонентов является смешивание эмульгатора с водой, рассчитанной для образования первичной эмульсии, и постепенное, по частям, добавление масла при тщательном перемешивании в ступке пестиком до характерного потрескивания. Последнее, а также растекание капли воды по поверхности заэмульгированного масла являются признаками готовности первичной эмульсии.

***Разбавление первичной эмульсии****.* К заэмульгированному маслу добавляют понемногу (при тщательном перемешивании) воду, предназначенную для разбавления первичной эмульсии, или водный раствор веществ, прописанных в рецепте и растворимых в воде, вначале малыми порциями, затем увеличивая их объем. Количество воды для разбавления первичной эмульсии определяют по разности массы эмульсии и ее составляющих – масла, эмульгатора и воды для первичной эмульсии.

***Процеживание.*** Готовую эмульсию нельзя фильтровать через бумажный фильтр, поскольку могут задерживаться капельки масла. Эмульсию процеживают через двойной слой марли и доводят до указанной в рецепте массы.

***Измельчение и смешение*** с готовой эмульсией лекарственных веществ, вводимых по типу суспензии, идут практически одновременно, поэтому объединены в одну операцию.

***Введение жидких лекарственных средств*** (галеновых препаратов, спиртовых растворов и др.). Добавляют к совершенно готовой эмульсии в последнюю очередь непосредственно в отпускную склянку.

ТП-3. **Контроль готовой эмульсии**

Качество приготовленной эмульсии оценивают по следующим показателям: письменный контроль (рецепт, паспорт), органолептический контроль (цвет, запах, отсутствие механических включений), физический контроль (отклонение в массе).[10]

 **Экспериментальная часть**

**Пропись № 1.**

Возьми: Эмульсии масляной 100,0

Кислоты бензойной 0,1

Масло мяты перечной 10 кап.

Смешай. Дай. Обозначь. По 1 ст.л. 3 раза в день.

Recipe: Emulsi olei 100,0

Acidi benzoici 0,1

Olei Menthae piperitae gtt.10

**Паспорт письменного контроля**

|  |  |
| --- | --- |
| Лицевая сторона | Оборотная сторона |
| \_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**дата № рецепта** Olei Helianthi 10,0Acidi benzoici 0,1Aquae purificatae 7,5Gelatozae 5,0 Aquae purificatae 77,5Olei Menthae piperitae 10 gtt. | Масло подсолнечное 10,0Желатоза 5,0Воды холоднойV1=10+5/2=7,5 мл. водыV2=100-7,5=77,5 мл.Кислоты бензойной 0,1 |
| V=100 mlПриготовил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Проверил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Отпустил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |

**Технология приготовления.**

В сухую гладкую ступку помещают 5,0 г. желатозы и растираем с 7,5 мл. воды очищенной. Затем из фарфоровой чашки каплями добавляем подсолнечное масло (10 мл), предварительно нагретого с добавлением кислоты бензойной. Эмульгируют до потрескивания.

Постепенно, при перемещении разводим первичную эмульсию водой очищенной V=77,5 мл. Добавляем 10 капель масла мятного. Фильтруем через двойной слой марли в отпускной флакон. Плотно укупориваем.

**Пропись №2.**

Возьми: Эмульсии масляной 120,0

Камфоры 1,5

Смешай. Дай. Обозначь. По 1 ст. ложке 3 раза в день

Recipe: Emulsi oleosi 120,0

Camphorae 1,5

Misce. Da. Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

**Паспорт письменного контроля.**

|  |  |
| --- | --- |
| Лицевая сторона | Оборотная сторона |
| \_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**дата № рецепта** Camphorae 1,5 Oleum persicorum 12,0 Gelatosae 6,75Aquae purificatae =111,23 ml | Желатозы 12,0+1,5 /2=6,75Воды очищенной для образованияпервичной эмульсии 12,0+1,5+6,75/2=10,13 Воды очищенной для разбавления первичной эмульсии121,5–(12,0+1,5+6,75+10,13)=91,1 млОбщий V воды=10,13+91,1=111,23 мл |
| Общая масса =121,5Приготовил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Проверил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Отпустил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |

**Технология приготовления.**

Для приготовления эмульсии следует отвесить масла персикового 12,0г, желатозы 6,75г, камфоры 1,5г, отмерить воды для приготовления первичной эмульсии 10,13 мл, воды для разбавления первичной эмульсии 91,1 мл.

В ступку помещают 6,75г желатозы, туда же отмеривают 10,1 мл очищенной воды, дают постоять 2-3 мин. до образования гидрозоля. В фарфоровую чашку отвешивают 12,0 масла персикового и растворяют в нем 1,5г камфоры при нагревании (40-50°С) на водяной бане. Затем прибавляют по каплям при перемешивании к гидрозолю желатозы раствор камфоры. Первые капли эмульгируют до характерного потрескивания, что свидетельствует об образовании первичной эмульсии. После чего постепенно, при перемешивании, разводят первичную эмульсию водой до общей массы 121,5г. Эмульсию переносят во флакон для отпуска из темного стекла (в случае необходимости процеживают).

**Пропись № 3.**

Возьми: Ментола 1,0

Эмульсии масляной 150,0

Фенилсалицилата 2,0

Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Recipe: Mentholi 1,0

Emulsi oleosi 150,0

Phenylii salicylatis 2, 0

Misce. Da.Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

**Паспорт письменного контроля.**

|  |  |
| --- | --- |
| Лицевая сторона | Оборотная сторона |
| \_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**дата № рецепта** Mentholi 1,0Olei persicori 15,0Gelatosae 8,0Aquae purificatae 126 ml (114+12)Phenylii saliсylatis 2,0Spiritus aethylici gtt. XXGelatosae 1,0 | Масляной фазы 15+1=16,0Масла персикового 150:10=15,0Желатозы для масляной фазы 15,0+1,0/2=8,0Воды для первичной эмульсии15,0+1,0+8,0/2=12,0Воды для разбавления первичнойэмульсии 153,0 –(15,0+1,0+12,0+8,0+2,0+1,0) = 114,0Желатозы для фенилсалицилата2: 2 = 1,0Спирта этилового 1г – 10 кап. 2г – 20 кап.Эмульсии для получения 1-ой пульпы(2+1) : 2 = 1,5г |
| Общая масса = 153,0 |
| Приготовил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Проверил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Отпустил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |

**Технология приготовления.**

При отсутствии указания в рецепте количества и наименование масла, масляные эмульсии готовят в соотношении 1: 10 с использованием персикового, оливкового или подсолнечного масел. Для приготовления эмульсии следует отвесить 15,0 масла персикового, желатозы 8,0, ментола 1,0. Воды для образования первичной эмульсии следует отмерить 12 мл, для разбавления первичной эмульсии – 114 мл. Для приготовления суспензионной фазы следует отвесить 2,0 фенилсалицилата и 1,0 желатозы.

В ступку помещают 8,0г желатозы, туда же отмеривают 12 мл воды очищенной, дают постоять 3-5 мин. до образования гидрозоля. В фарфоровую чашку отвешивают 15,0г масла персикового и растворяют в нем 1,0 г ментола при нагревании (40-45°С) на водяной бане. Затем прибавляют по каплям к гидрозолю желатозы раствор ментола в масле и эмульгируют до характерного потрескивания, что свидетельствует об образовании первичной эмульсии. Проверяют готовность первичной эмульсии и постепенно, при перемешивании разводят первичную эмульсию рассчитанным количеством воды (114 мл). Эмульсию переносят в подставку.

В ступке растирают фенилсалицилат (труднопорошкуемое гидрофобное вещество) в присутствии 20 кап. спирта (10 капель на 1,0 вещества), затем добавляют 1,0г желатозы, растирают и добавляют примерно 1,5г готовой эмульсии (2+1) : 2 = 1,5, диспергируют до получения гидрофильной оболочки вокруг частиц фенилсалицилата. Приготовленную первичную суспензию в 2-3 приема смывают готовой эмульсией в отпускной флакон из темного стекла.

**Пропись №4.**

Возьми: Эмульсию из семян тыквы 80,0

Дай. Обозначь. На один прием натощак.

Recipe: Emulsi seminum Cucurbitae 80,0

Da. Signa: На один прием натощак.

**Паспорт письменного контроля.**

|  |  |
| --- | --- |
| Лицевая сторона | Оборотная сторона |
| \_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**дата № рецепта** Semenis Cucurbitae 8,0Aquae purificatae (0,8 + 71,2) 72 ml | Очищенных семян тыквы 8,0Воды очищенной 80,0 – 8,0 = 72,0Воды очищенной для образованияПервичной эмульсии 8,0:10 = 0,8 мл |
| Общая масса =80,0  |
| Приготовил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Проверил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Отпустил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |

**Технология приготовления.**

Семенные эмульсии готовят без эмульгаторов, т.к. эмульгаторы находятся в семенах (слизи, камеди, белки). В рецепте не указано соотношение семян и эмульсии, поэтому из 10г семян, предварительно очищенных от твердой оболочки, готовят 100г эмульсии.

Навеску семян тыквы – 8,0 измельчают в ступке с 1/10 ч. воды от массы семян – 0,8 мл до получения однородной кашицы. Зеленая мягкая оболочка семян тыквы измельчается вместе с ядром семени. Затем постепенно при помешивании добавляют воду до общей прописанной массы. При этом воды необходимо 80 – 8 = 72 мл. Готовую эмульсию не процеживают. Отпускают в склянке темного стекла.

**Пропись №5.**

Возьми: Эмульсию масляной 150,0

Ментола 1,0

Дай.Обозначь. . По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Recipe: Emulsi oleosi 150,0

 Mentoli 1,0

 D.S. По одной столовой ложке 2 раза в день.

**Паспорт письменного контроля.**

|  |  |
| --- | --- |
| Лицевая сторона | Оборотная сторона |
| \_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**дата № рецепта** Gelatosae 8,0Aquae purifucatae 12mlOlei persicori 15,0Mentoli 1,0Aquae purifucatae 115 mlОбщая масса = 151,0 | Масла персикового 15,0 г, т.е. 1/10 от массы эмульсии (ГФ X1).Ментола 1,0 гЖелатозы 15+1/2=8Воды для первичной эмульсии:16+8/2=12 мл.Воды для разбавления первичной эмульсии 150 – (15+8+12)=115 мл |
| Приготовил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Проверил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Отпустил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |

**Технология приготовления.**

В фарфоровой чашке нагревают на водяной бане до 40-50 °С 15,9 г масла персикового и растворяют в нем 1,0 г ментола. В ступке тщательно растирают 8,0 г желатозы с 12 мл воды, рассчитанной для образования первичной эмульсии, по каплям добавляют 16,0 г раствора ментола в масле, тщательно перемешивают движением пестика в одну сторону до характерного потрескивания или до растекания капли воды по поверхности эмульсии. Затем добавляют по частям при тщательном перемешивании 115 мл воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии. Эмульсию процеживают через двойной слой марли, во флакон вместимостью 150 мл оранжевого стекла (масла хранят в защищенном от света месте, предохраняя от прогоркания) и доводят водой до массы 151,0 г. Флакон укупоривают, оформляют к отпуску этикеткой «Внутреннее». Дополнительные этикетки «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», «Беречь от детей».

**Пропись №6.**

Возьми: Эмульсии масляной 120,0

Висмута нитрата основного

Фенилсалицилата по 2,0

Сиропа сахарного 10 мл

Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Recipe: Emulsi oleosi 120,0

Bismuti subnitratis

Phenilii salicilatis ana 2,0

Sirupi simplicis 10 ml

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

**Паспорт письменного контроля.**

|  |  |
| --- | --- |
| Лицевая сторона | Оборотная сторона |
| \_\_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**дата № рецепта** MЦ 5% 24,0Aquae purifucatae 18mlOlei Amygdalari 12,0Aquae purifucatae 46 mlМЦ 5% 20,0Phenilii salicilatis 2,0Bismuti subnitratis 2,0Sirupi simplicis 13,0Общая масса = 137,0 (120г+2г+2г+13г). | Масла миндального 12,0 г, т.е. 1/10 от массы эмульсии (ГФ X1).Метилцеллюлозы 1,2 г или 24 г 5% геля (для эмульгирования масла)Висмута нитрата основного 2,0 гФенилсалицилата 2,0 г Метилцеллюлозы 1,0 г или 20 г 5% геля (для стабилизации фенилсалицилата)Воды для 12+21/2=18 млВоды для разбавления первичной эмульсии 137 – (12+44+4+18+13)=46 млСиропа сахарного 10 мл(13,0) |
| Приготовил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Проверил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Отпустил\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |

**Технология приготовления.**

Рабочее место оборудуется и подготавливается в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 309 от 21.10.97. Изготовление порошков ведут в соответствии с требованиями общей статьи ГФ XI изд. «Порошки». Паспорт письменного контроля оформляется в соответствии с приказом МЗ РФ № 214 от 16.07.97.[7,8]

В ступке растирают 24,0 г 5% геля МЦ с 18 мл воды, рассчитанной для образования первичной эмульсии. Небольшими частями при тщательном перемешивании добавляют 12,0 г масла миндального до характерного потрескивания и по частям 46 мл воды для разбавления первичной эмульсии, тщательно перемешивают. Эмульсию процеживают в подставку через двойной слой марли.

В большой ступке измельчают 2,0 г фенилсалицилата с 20,0 г 5% геля МЦ и приблизительно с 11,0 г готовой эмульсии, добавляют 2,0 г висмута нитрата основного (гидрофильное вещество, нерастворимо в воде и масле) и еще 1,0 г готовой эмульсии, тщательно измельчают и перемешивают, добавляют частями всю эмульсию и переносят в отпускную склянку. После чего добавляют сахарный сироп и воду до 137,0 г.

Отпускной флакон оранжевого стекла вместимостью 150 мл (масла, фенилсалицилат хранят хорошо укупоренными, предохраняя от действия света), закрывают, оформляют к отпуску этикетками «Внутреннее», «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», «Беречь от детей».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производственная деятельность аптек в последние годы переживает заметный спад. В немалой степени это связано с поступлением на отечественный фармацевтический рынок большого количества готовых лекарственных средств. Вместе с тем, нацеленность индивидуальной рецептуры на конкретного больного, ценовая доступность и высокое доверие населения к лекарственным средствам аптечного изготовления свидетельствуют о важности сохранения и усовершенствования аптечного производства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Муравьев И.А. Технология лекарств. – М.: Медицина, 1980. – Т. 2. – 704 с
2. Учебно-методическое пособие по фармацевтической технологии для студентов очного и заочного отделений фармацевтического факультета./Под.ред. Н.М.Талыкова, В.М.Воробьева, В.В.Турецкова.-Барнаул, 2010
3. Гельфман М.И., Ковалевич О.В., Юстратов В.П. Коллоидная химия. СПб.:Изд-во»Лань», 2003. – 336 с.
4. Муравьев И.А. Технология лекарственных форм. – М.: Медицина, 1988. – 480 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. И доп. – М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2007. 1206 с.
6. Пособие для фармацевтов аптек./Под ред. Д.Н. Синёва, И.Я. Гуревич. – М.: Медицина, 1982. – 352 с.
7. Приказ МЗ РФ № 309 от 21.10.1997 г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)».
8. Приказ МЗ РФ № 214 от 16.07.1997 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках».
9. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм./ Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1986. – 287 с.
10. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм./ Под ред. И.М. Перцева, Р. Чаговец. – Киев: Высшая школа, 1987. – 232 с.
11. Технология лекарственных форм /Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
12. Технология лекарственных форм /Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 544 с.
13. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств./ Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. – Харьков: Издательство НФАУ, 1999. – Т.2. – 448 с.

17.Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм / Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. – 2-е изд., стер. – М.: Изд.центр «Академия», 2006. – 592