

ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

1. Классификация лекарственных форм, приготовление основных лек. препаратов
2. Вспомогательные вещества
3. Взаимодействие и несовместимость д.в. лекарственных растений

1. Классификация лекарственных форм, приготовление основных лек. препаратов

Технология лекарственных форм (ЛФ) – наука о теоретических основах и производственных процессах переработки лекарственных средств в лекарственные препараты путем придания им определенной лекарственной формы.

Основные базовые понятия.

Терминами, обозначающими базовые, основные понятия технологии лекарственных форм, являются:

- лекарственное средство;
- лекарственное вещество;
- лекарственная форма;
- лекарственный препарат.

Лекарственные средства – вещества или их смеси природного, синтетического или биотехнического происхождения, которые применяются в медицине.

К лекарственным средствам относятся: 1) ГЛС (лекарственные препараты); 2) гомеопатические средства; 3) средства для диагностики возбудителей заболеваний, а также борьбы с возбудителями заболеваний или паразитами; 4) лекарственные косметические средства и 5) БАДы.

По происхождению лекарственные средства делятся на две основные группы:

I. Природные сырьевые материалы растительного, животного и минерального происхождения, прошедшие первичную обработку (очистка от примесей, сушка, сортировка).

Относятся: лекарст. растит. сырье, камеди, бальзамы; лекарст. сырье животного происхождения.

II. Лекарственные вещества, полученные в результате переработки природных сырьевых материалов или химического синтеза.

II группа делится на следующие группы:

1. Химические препараты. По своей природе это индивидуальные химические вещества, а по происхождению – продукты синтеза или очищенные природные вещества, которые являются лекарственными веществами – натрия хлорид, натрия сульфат, серебра нитрат и т.д.

2. Химико-фармацевтические препараты. По своей природе это также индивидуально химические вещества. Получаются в результате органического синтеза, иногда весьма сложного. Входят: сульфаниламидные препараты (стрептоцид, норсульфазол), противотуберкулезные средства (фтивазид), снотворные и анестезирующие вещества, противомаларийные средства (бигумаль). А также биологически активные вещества, выделенные в чистом виде из сырьевых материалов растительного и животного происхождения (алкалоиды и гликозиды). Отдельную группу представляют препараты радиоактивных изотопов, например препараты радиоактивного йода.

3. Препараты антибиотиков. Антибиотики являются продуктами жизнедеятельности различных микроорганизмов и получаются в результате биологического синтеза при выращивании микроорганизмов на питательных специальных средах.

4. Витаминные препараты. (концентраты, экстракты, сиропы).

5. Продукты первичной переработки лекарственного сырья. Относятся: эфирные масла, жиры и жирные масла, получаемые из частей растений и животных.

6. Галеновые препараты. К ним относятся препараты сложного химического состава, приготовляемые путем извлечения из природных лекарственных сырьевых материалов растительного и животного происхождения и содержащие БАВ с др. веществами. Это разные экстракты, настойки, настойки, некоторые сиропы, ароматные воды и т.д. Особую подгруппу составляют новогаленовые препараты, представляющие собой извлечения (экстракты и настойки), но освобожденные от балластных веществ.

7. Органопрепараты. Получаются их органов, тканей и соков животного организма, гормоны.

8. Вакцины и сыворотки. Это иммунобиологические препараты.

Лекарственные вещества (д.в) – БАВ, которые могут изменять состояние и функции организма или имеют профилактическое, диагностическое или лечебное действие и используются для производства ГЛС.

Лекарственное вещество – это содержание лекарственного средства и лекарственной формы. Однако одно и то же содержание может иметь разные формы, а в одинаковые формы можно вложить разное содержание. Например, анальгин (содержание) может быть в таких лекарственных формах как порошки, таблетки, раствор и др. Одна лекарственная форма может включать разные лекарственные вещества, например таблетки анальгина, стрептоцида, амидопирина, фталазола и др. Для того, чтобы получить лекарственную форму, лекарственному веществу придают форму лекарственного средства, т.е. материала, пригодного для изготовления ЛФ.

Лекарственная форма – это придаваемое лекарственному средству удобное для применения состояние (порошок, раствор, мазь, таблетки), при котором достигается необходимый лечебный эффект. Изготовление лекарственных средств обычно сопровождается приданием им определенных геометрических форм. Например, таблетки имеют форму дисков, пилюли шариков, свечи – конуса и т.д. Причем, геометрическая форма подбирается таким образом, чтобы обеспечить максимальное действие лекарственного средства и удобство применения.

Сами лекарственные средства больным для лечебных целей не назначаются, они являются лишь исходным материалом для изготовления лекарственных препаратов.

Лекарственный препарат – это лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы. Лекарственный препарат – это готовый продукт (ГЛС), который используют с лечебной или профилактической целью, т.е. готовят лекарственные препараты из лекарственных средств, придавая им удобное состояние для применения (лекарственную форму), в которой достигается необходимый лечебный эффект.

ПОДГОТОВКА СЫРЬЯ

Для приготовления лекарственных препаратов сырьё необходимо предварительно измельчить, так как из небольших частиц действующие вещества извлекаются быстрее и полнее. Обычно размер частиц для листьев, цветков и травы не должен превышать 5 мм, для стеблей, коры, корней — 3 мм, семян — 5 мм. Листья, траву и кору режут на мелкие частички ножницами, корни и корневища режут ножом, дробят в ступке или перемалывают в кофемолке, плоды и семена измельчают на мельничках или оставляют целыми.

Для приготовления многокомпонентных лекарственных препаратов (чаёв, сборов) ингредиенты измельчаются по отдельности, затем их отвешивают или отмеряют в объёмных частях в указанной рецептом пропорции, а затем окончательно смешивают на листе чистой бумаги или в стеклянной банке до получения равномерной смеси

Для процеживания препаратов можно пользоваться сложенной в несколько слоёв марлей, обернутой в марлю слоем ваты или неплотной хлопчатобумажной тканью

Для приготовления лекарственных препаратов горячим способом необходимо пользоваться только эмалированной, стеклянной, фарфоровой или керамической посудой, которая должна плотно закрываться крышкой. В алюминиевой или другой металлической посуде готовить препараты нельзя во избежание реакции с металлом.

классификация лекарственных форм.

Большое количество ЛФ применяемых в современной фармации, говорит о необходимости предварительной их систематизации и создании рациональной классификации лекарственных форм.

Существуют разные системы классификаций ЛФ, основанные на разных принципах. Классификация по агрегатному состоянию. Предложена академиком Ю.К. Траппом

Твердые ЛФ: сборы, порошки, таблетки, свечи, горчичники, капсулы.

Жидкие ЛФ: растворы, суспензии, эмульсии, капли, настои, отвары, микстуры, примочки.

Мягкие ЛФ: мази, пластыри, суппозитории, капсулы желатиновые, пасты.

Газообразные ЛФ: газы, пары, аэрозоли.

Классификация по агрегатному состоянию наиболее старая, она удобна для первичного разделения ЛФ. Агрегатное состояние частично определяет скорость действия лекарственного препарата и в известной мере сопряжено с определенными технологическими процессами.

ТВЕРДЫЕ ЛФ

Из л.р. готовят сборы и порошки.

Сборы - представляют собой смеси изрезанных или истолченных в крупный порошок частей лекарственных растений. Иногда в эти смеси вводят эфирные масла и некоторые кристаллические вещества.

Сборы – старейшая и наиболее простая форма использования лекарственных растений, допускающая в домашних условиях приготовления из них различных «чаев» (настоев и отваров), полосканий, припарок, ванн. В этих случаях дозирование сбора (отмеривание ложкой) возлагается на самого больного. Поэтому в состав сборов некогда не вводят ядовитых лекарственных растений.

Масса одной столовой ложки сырья из сушеных трав, листьев и цветов составляет, в среднем, 3—5 г. Корни и кора весят больше — в среднем около 10 г.

Опыт народной медицины позволяет считать, что при лечении лекарственными растениями лучше пользоваться сборами, а не отдельными растениями. Лекарственные сборы могут состоять из большого числа компонентов. Обычно в сбор входят 10—20 растений, но число составляющих его компонентов может быть и намного больше. Так, в китайской фитотерапии применяют сборы, включающие многие десятки растений. Это объясняется, во-первых, стремлением врачей при составлении сбора воздействовать на все многообразие патологических симптомов, наблюдаемых у заболевшего, а во-вторых, большим арсеналом лекарственных растений, имеющимся в распоряжении врача.

Общие способы приготовления сборов.

1) В сборах используют:

- в целом виде – мелкие цветки и цветочные корзинки, а также некоторые семена и ягоды,
- в изрезанном или раздробленном виде – все корни, коры, травы, крупные листья и некоторые цветы (липовый цвет),
- в истолченном или крупноизмельченном виде – плоды, семена, хрупкие листья (толокнянки).

2) При составлении любого сбора необходимо учитывать индивидуальные особенности больного и наличие у него сопутствующих заболеваний. В связи с этим лекарственный сбор, кроме основных трав, должен содержать и дополнительные ингредиенты.

3) Материал изрезают в траво- и корнерезках. Для толчения плодов и семян и хрупких листьев применяют дисковые и вальцовые мельницы. Степень измельчения материала бывает разной. Необходимая степень измельчения достигается с помощью вибрационных сит. Пыль отсеивают сквозь сито с отверстиями 0,2 мм.

4) Если в состав сборов входят *эфирные масла*, то их вводят в спиртовом растворе путем опрыскивания перемешиваемых масс. Если в состав сборов входят *соли*, то их растворяют в минимальном количестве воды и вводят также опрыскиванием. После этого сбор необходимо подсушить – в шкафовых и ленточных сушилках. После испарения растворителя, введенные вещества в виде кристаллов прочно удерживаются в складках листьев и цветов, между волосками, которыми покрыта поверхность листьев и цветов. Примешиванием солей к сборам в «сухом» виде этого достигнуть нельзя. В тех случаях, когда листья лишены опушения и не могут удержать кристаллики солей, применяется способ пропитывания водным раствором соли с последующим высушиванием в сушилке.

5) Основная трудность приготовления сборов — равномерное смешивание составных частей, поскольку различные виды сырья имеют разную величину, форму и массу. Смешивают компоненты на большом листе глянцевой бумаги с помощью шпателя. На производстве – в смесителях.

6) Хранят сборы в сухом, прохладном, защищенном от света месте

7) Необходимо учитывать показатели артериального давления у больного и включать в сбор соответствующие растения.

8) Необходимо учитывать состояние кишечной моторики пациента, склонность к запорам или поносам. Если возникает опасность, что основные компоненты сбора могут содействовать возникновению запоров, дополнительно включают в него растения, обладающие послабляющим действием.

9) Некоторые растения обладают тонизирующим действием на мускулатуру матки и могут вызвать аборт. Беременность является относительным противопоказанием для фитотерапии; при необходимости ее проведения у беременных подбираются компоненты, не обладающие тератогенным действием и не представляющие опасности для организма беременной и плода.

10) Иногда (чрезвычайно редко) то или иное растение может вызвать аллергическую реакцию. В этих случаях приходится начинать с микросбора (2—3 компонента) и затем осторожно, через 5—7 дней, добавлять в сбор по одному растительному компоненту. Таким образом относительно несложно можно выявить аллерген.

11) Больным с избыточной массой тела в сборы включают травы, понижающие аппетит и нормализующие обмен в-в; кроме того, дозу увеличивают (суточная доза не 2, а 3—4 ложки сухого сбора).

12) Иногда настои лекарственных сборов раздражают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, вызывают изжогу, тошноту, ощущение тяжести в подложечной области. В таких случаях, в настой добавляют мед, кисель и т. п. (и употребляют в теплом виде), кроме того, нужно принимать их в течение 7—10 дней не до еды, а через 30—40 мин после еды. Затем переходят на обычный метод приема (до еды).

13) Лекарственные настои и отвары могут обладать разнообразным, иногда довольно горьким вкусом; запах у большинства растений ароматный и приятный. Вкус настоев улучшает мята, поэтому ее прибавляют в равных пропорциях практически во все сборы; плоды шиповника тоже желательно включать в сборы независимо от характера заболевания.

14) Доза приема сбора зависит также от возраста больного. Схема разовой дозы л.р.: от 25 до 60 лет — 1 доза; от 14 до 25 лет — $\frac{2}{3}$ дозы; от 7 до 14 лет — $\frac{1}{2}$ дозы; от 4 до 7 лет — $\frac{1}{3}$ дозы; от 3 до 4 лет — $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{4}$ дозы; от 1 до 2 лет — $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{4}$ дозы; от 1 года — $\frac{1}{12}$ — $\frac{1}{8}$ дозы.

15) По назначению различают:

- | | | |
|------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| - Сбор грудной; | - Сбор мочегонный; | - Сбор поливитаминный; |
| - Сбор слабительный; | - Сбор желчегонный; | |
| - Сбор желудочный; | - Сбор противогемор-
роидальный; | - Сбор для полоскания; |
| - Сбор успокоительный; | | - Сбор для припарок. |
| - Сбор горький; | - Сбор потогонный; | |

Упаковка сборов.

Сборы отпускаются в картонных коробках, выложенных внутри пергаментной бумагой или в двойных бумажных пакетах 50; 100; 150 и 200г.

На этикетке указываются состав сбора и способ употребления. Возможен выпуск прессованных сборов.

Порошки – твердые ЛФ для внутреннего и наружного применения, получаемые в результате измельчения и смешения сыпучих лекарственных веществ (одного или нескольких).

Порошок обычно готовят в тех случаях, когда действующие вещества, содержащиеся в сухих растениях, легко расщепляются и, следовательно, такое сырьё мало пригодно для приготовления других лекарственных форм

Нерастворимые вещества (активированный уголь, висмута нитрат, белая глина, тальк и др.) в состоянии высокой дисперсности в максимальной степени проявляют свое адсорбирующее, обволакивающее и антисептическое действие. Порошки удобны в приеме, легко и точно дозируются, просты в приготовлении.

Недостатки порошков:

- в результате увеличения за счет измельчения удельной поверхности, лекарственные вещества в порошках легко теряют кристаллиз. воду, если они склонны к выветриванию, или быстро отсыревают, если гигроскопичны.

- усиливается неблагоприятное воздействие CO₂, кислорода, влаги, света,

- порошки могут приобретать посторонний запах, адсорбируя пары летучих веществ.

Всех этих недостатков можно избежать при правильном хранении как исходных ингредиентов, так и самих порошков.

Технология порошков.

Включает следующие стадии:

- 1) измельчение,
- 2) просеивание (в аптеке не применяют),
- 3) смешивание,
- 4) дозирование,
- 5) упаковка.

1) Измельчение – необходимо не только для достижения большего лечебного эффекта, но и для большего точного дозирования: при измельчении размер частиц лекарственных веществ выравнивается, после чего они хорошо смешиваются и не расслаиваются при дозировании.

Для обеспечения максимальной всасываемости и лучшей биологической доступности порошки из разного вида растительного сырья должны иметь определённый размер частиц; корневища аира и корня алтея — 0.315 мм; корня солодки — 0.12 мм; корня ревеня — 0.18 мм; корневища с корнями валерианы — 0.2 мм; листьев наперстянки — 0.16 мм; плодов шиповника — 0.2 мм

При измельчении лекарственных веществ увеличивается их адсорбционная активность и растворимость. В состоянии порошка ЛП обладают высокой лечебной активностью, поскольку, по мере диспергирования частиц облегчается и ускоряется всасывание растворяемых и особенно трудно растворяемых лекарственных веществ.

В аптечных условиях для порошокования применяются ступки с пестиком. Стуки делаются из фарфора, стекла, агата, чугуна, стали и меди. Наиболее широко применяются фарфоровые ступки.

При измельчении лекарственных веществ небольшая часть их теряется в порах ступки. Заполняет поры ступки только вещество, растираемое первым. Потери веществ за счет «затираания» могут колебаться в широких пределах в зависимости от вида вещества. Приготовление сложных порошков начинается с веществ, имеющих относительно малые потери. В ступке нужно порошоковать смесь веществ, а не каждое в отдельности.

Помимо ступок для измельчения твердых лекарственных веществ пользуются мельницами, в которых измельчения осуществляется лопастными мешалками – ножами (W до 24000 об/мин).

Для улучшения порошокования, в случае необходимости, вещество подсушивают в сушильном шкафу при температуре 40 - 50°C. Труднопорошкуемые вещества измельчают в присутствии спирта или эфира (10 капель спирта или 15 капель эфира на 1 г вещества).

Красящие вещества не растирают первыми.

Особенности порошокования:

1. При порошоковании лекарственных веществ, образуется ядовитая или раздражающая пыль. Применяются наименее пылящие машины – шаровые мельницы. Порошкование ведут в отдельных помещениях. Машины закрывают кожухами. Меры личной безопасности – респираторы, спецодежда.

2. Порошкование с охлаждением (мыло, смолы, восковые твердые жиры) – для увеличения хрупкости веществ. Процесс ведут с подачей холодного воздуха после предварительного охлаждения в холодильнике самих продуктов.

3. Порошкование после предварительного обезжиривания масла, которые ухудшают качество порошков при хранении, удаляют экстракцией бензина.

4. Порошкование с помощью подсобных веществ. Труднопорошкуемые вещества смешиваются с другими веществами, улучшается измельчение. Ваниль + сахар (сахар адсорбирует влагу из ванили). Камфара, борная кислота + спирт, эфир.

3) Смешивание Основная цель – получение однородной порошковой смеси. Смешивание, как правило, проводят параллельно и измельчением.

Основные правила:

1). Измельчение и смешивание начинается с того вещества, которое < втирается в поры ступки и постепенно добавляют другое вещество;

2) Измельчение и смешивание начинается с крупнокристаллического вещества;

3) Легко распыляющиеся вещества добавляют в последнюю очередь. Гидрофобные вещества (например, тальк) распыляются легче, чем гидрофильные.

4) Измельчение и смешивание начинают с того лекарственного вещества, которое выписано в < количестве. Однако не забывать при этом, что «затирать» поры ступки необходимо веществом, которое выписано в > количестве. Следует сохранять порядок «от меньшего к большему».

5) Поскольку при приготовлении сложных порошков измельчение и смешивание – две параллельные операции, смешивание ведут в дезинтеграторах и шаровых мельницах. Наряду с этим для смешивания используются смесители различных конструкций. Барабанные, ленточные смесители.

4) Дозирование. Осуществляется 2-мя путями: по массе, по объему. Более точное – по массе. В аптеке – с помощью ручных весов. Объемное дозирование – менее точное, чем по массе, однако, более производительнее. С помощью дозатора ДПР-2. Рассчитан на количество от 0,1 до 2 г.

В заводских условиях операции дозирования и упаковки являются совмещенными. Фасовочные машины работают по объемному и весовому способу. Весовой способ применяется в автоматических весах.

5) Упаковка порошков -

- 1) бумажные капсулы:
 - а) проклеенная бумага – для негигроскопичных и нелетучих порошков;
 - б) вошенная и парафинированная бумага (проклеенная бумага, пропитанная воском или парафином) не пропускает влаги – не годится для камфары и ментола, которые растворяются в воске и парафине.
- 2) целлофан – используется в тех случаях, что и пергаментная бумага, уменьшает влагопроницаемость;
- 3) флаконы с притертыми пробками – для порошков с летучими веществами;
- 4) пакеты из полиэтиленовой пленки. После заполнения пакеты запаивают. Однако полиэтилен пропускает йод, камфару и др. летучие вещества.
- 5) Капсулы желатиновые – для защиты слизистой оболочки пищеварительного тракта, для прохождения лекарственного вещества в неизменном виде через желудок (панкреатин), для маскировки неприятного запаха или вкуса (хинин, экстракт папоротника мужского и др.).

Другие твердые ЛФ, получаемые на фармацевтических предприятиях:

Драже – твердая дозированная ЛФ для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирование) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупку). Драже имеют шаровидную форму, масса 0,1 – 0,5г. В виде драже выпускают трудно таблетлируемые лекарственные вещества. Драже позволяет скрыть неприятный вкус лекарственного вещества, уменьшить их раздражающее действие, предохранить от воздействия внешних факторов. Однако в этой ЛФ трудно обеспечить точность дозирования, распадаемость в требуемые сроки, быстрое высвобождение лекарственных веществ. Драже не рекомендуется детям. Учитывая выше изложенное, эта ЛФ не относится к перспективным.

Гранулы – это ЛФ в виде крупинок круглой или цилиндрической формы, содержащая смесь лекарственных и вспомогательных веществ (сахар, лактозу, крахмал, глюкозу, тальк и др.). Их легко проглотить, это дает возможность применять их в педиатрической практике.

Таблетки – твердая дозированная ЛФ, получаемая прессованием лекарственных веществ, смеси лекарственных и вспомогательных веществ или формованием специальных масс и предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального или парентерального применения. При приеме внутрь таблетки запивают водой, иногда их предварительно растворяют в воде.

По способу получения таблетки подразделяют на 2 типа: прессованные (методом прессования – подавляющее большинство) и тритурационные (методом формования – 1-2%, нитроглицерин).

Свечи – твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся или растворяющаяся при температуре тела дозированная ЛФ.

В качестве основы используют чаще всего жировую основу. Вес жировой основы для приготовления одной свечи от 1,2 до 2,5г.

Состав жировой основы:

- жир гидрогенизированный (хлопковое, подсолнечное масло, жир говяжий), от 49 до 58%
- парафина, 12 – 21%
- масло какао в соотношениях соответственно, 30%.

Технология свеч.

Основным методом является выливание в формы. Метод состоит из следующих стадий:

- приготовление основы;
- введение в основу лекарственных веществ;
- формирование и упаковка свечей.

ЖИДКИЕ ЛФ

Настои — это водные извлечения из тех частей растений, из которых сравнительно легко выделяются действующие начала (цветки, трава, листья, плоды).

Настои готовят 2 способами: горячим и холодным

Для приготовления настоя горячим способом подготовленное исходное сырьё насыпают в посуду и заливают кипячёной водой. Обычно настои готовят из расчёта 1 часть сырья на 10 частей воды, более точная дозировка указывается в рецепте. Настои некоторых растений для внутреннего употребления готовят менее концентрированными, и для них соотношение сырья и воды составляет не 1:10, а 1:20 или 1:30 и т.д. Настои предназначенные для наружного применения, готовят более концентрированными. Содержимое тщательно перемешивают, посуду закрывают крышкой и нагревают на кипящей водяной бане в течение 15 минут. В домашних условиях в качестве водяной бани используют стоящий на огне небольшой таз или кастрюлю с кипящей водой. После нагревания сосуд с водой снимают и охлаждают при комнатной температуре в течение часа. Затем настоем процеживают, отжимают марлю и добавляют кипячёной воды до указанного в рецепте объёма, компенсируя выкипевшее количество воды. Удобно готовить настоем горячим способом в термосе. Как правило, для суточной дозы настоя две столовые ложки растительного сырья заливают 400 мл (2 стакана) крутого кипятка вечером и оставляют на ночь. На следующий день тёплый настоем выпивают в 3-4 приёма за 30 минут до еды

При приготовлении некоторых настоев можно обойтись без водяной бани. В этих случаях измельчённые частицы растений заливают кипятком, ставят на плиту и следят, чтобы настоем не кипел. Через 15 минут его снимают, охлаждают и процеживают. Такой способ приготовления настоев практически не отличается от заварки обычного чая. Ещё проще следующий вариант: берут одну чайную ложку «с верхом» сухой травы, заливают её стаканом кипятка, накрывают крышкой, настаивают 20 минут, процеживают

При приготовлении настоя холодным способом взвешенное и измельченное растительное сырьё помещают в эмалированную или стеклянную посуду, заливают необходимым количеством остуженной кипяченой воды, закрывают крышкой и настаивают 4-12 часов. После этого смесь процеживают, отжимают и используют по назначению

Настойки — это жидкие лекарственные формы, где в качестве извлекателя применяют 40- 70% спирт. В домашних условиях для этого можно использовать водку. Подготовленное исходное сырьё насыпают в сосуд (обычно в стеклянную бутылку, банку и т.п.), заливают спиртом соответствующей крепости, закупоривают и выдерживают при комнатной температуре обычно в течение 7 суток. Чаще всего соотношение 1:4. Через неделю настойку сливают, хорошо отжимают остатки растений и процеживают. Процеженная настойка независимо от цвета должна быть прозрачной. Спиртовые настойки можно хранить несколько лет. Лучше всего держать их в плотно закупоренных тёмных стеклянных бутылках. Употребляют их небольших количествах и дозируют обычно каплями (по 10-30 капель)

Отвары — это водные извлечения из тех частей растений, из которых плохо выделяются действующие начала и которые имеют более грубую структуру (кора, корни, древесина, клубни, грубые листья и т.п.). Эти части растений обычно подвергаются длительной термической обработке. Подготовленное растительное сырьё заливают холодной водой, как правило, в соотношении 1:10 для внутреннего и 1:5 для наружного применения, тщательно перемешивают и кипятят на слабом огне или на кипящей водяной бане в течение 20-30 минут. Охлаждают отвары при комнатной температуре в течение 10-15 минут, после чего их процеживают, отжимают марлю и добавляют кипячёной воды до предписанного объёма. Отвары растений, содержащих дубильные вещества (листья толокнянки, кора дуба и др.), нужно процеживать сразу после снятия с огня.

Другой вариант приготовления отваров: необходимое количество смеси трав насыпают в посуду, заливают требуемый объём сырой воды, перемешивают, накрывают крышкой и оставляют на ночь при комнатной температуре. Утром смесь ставят на огонь и кипятят по крышкой 5-7 минут. Затем снимают посуду с огня и оставляют накрытой на полчаса, после чего отвар процеживают, отжимают марлю и добавляют кипячёной воды до предписанного объёма. Применяют отвары так же, как и настои. Настои и отвары быстро портятся, особенно в летнее время или в тёплом помещении, поэтому лучше готовить их непосредственно перед употреблением. Если такой возможности нет, то необходимо хранить их в тёмном прохладном месте или в холодильнике (не более суток)

Экстракты – полужидкая (густая) ЛФ. Получают выпариванием в закрытой посуде настоев или отваров, чаще всего до половины первоначального объёма, вследствие чего они более концентрированы. Срок годности экстрактов несколько больше, чем настоев и отваров. Экстракты готовят также из настоев путём выпаривания части спирта. Назначают экстракты каплями.

Экстракты разделяются на жидкие, густые и сухие.

- Жидкие экстракты — жидкие лекарственные формы, которые содержат столько действующих веществ, сколько их содержится в исходном растительном сырье.
- Густые экстракты — жидкие или твёрдые лекарственные формы, которые представляют собой концентрированные жидкие экстракты. Применяются не только как лекарственные средства, но и как наполнители для коррекции вкуса и запаха.
- Сухие экстракты — твёрдые лекарственные формы в виде порошков или лёгких губчатых масс, легко превращаемых в порошок, содержащие до 5% влаги

Соки — наиболее рациональные препараты в большинстве случаев лечения лекарственными растениями. С лечебной целью лучше применять свежие соки, не подвергшиеся термической обработке, так как при кипячении лечебная ценность многих соков значительно уменьшается. Однако сырые соки плохо сохраняются, и их следует употреблять сразу после приготовления, что не всегда возможно. Поэтому допускается использование соков, обработанных кипячением (способ горячего разлива) или пастеризацией, при этом предпочтение следует отдать консервированию путём пастеризации.

Качество сока зависит от состояния сырья. Ягоды и плоды должны быть в стадии полной зрелости, незрелые и перезрелые плоды дают неполноценные соки. Для сохранения биологически ценных компонентов (прежде всего витаминов) исходное сырьё желательнее обработать не позднее, чем через 2 ч после сбора. Собранные плоды промывают водой. Некоторые ягоды (например, малину, ежевику) не моют. Затем сырьё измельчают. Ягоды лучше растирать, яблоки и груши — пропускать через тёрку. Листья и траву нарезают ножницами, а корни и клубни — ножом или секатором. Для отжима сока лучше всего пользоваться прессом или соковыжималкой, можно использовать и мясорубку с насадкой для отжима соков.

Для приготовления соков способом горячего разлива используют соковарку.

Чтобы хранить сырые соки, можно смешивать их со спиртом или водкой. Это позволяет удлинить срок годности соков в 3-4 раза. Консервирование методом пастеризации удобнее проводить в стерилизованных бутылках, которые заполняют соком, не доливая до верха на 2 см. Сосуды прикрывают прокипяченными пробками, помещают в большую кастрюлю с водой. Вода должна быть на уровне сока в бутылках. Затем воду в кастрюле нагревают до температуры 85°C и поддерживают температуру в течение 15 минут для полулитровых бутылок и 20 минут для литровых. После этого бутылки вынимают и сразу закупоривают. Хранить их следует в горизонтальном положении.

Соки пьют по ½-1 стакану, редко в большей дозе. Осложнений, как правило, не бывает. Однако злоупотребление большими дозами (однократно по литру и больше), а также длительное их применение может быть вредным

Ванны готовятся из какой-либо одной травы или смеси трав. Делаются ванны индифферентные (35-37°C) или тёплые (38-39°C). Длительность от 10-15 минут до получаса.

Для восстанавливающих ванн предпочтительнее эфиромасличные растения, например мята, ромашка, душица, корневище аира. Эти растения обладают приятным освежающим запахом, выделяют летучие фитонциды. Ванны из них оказывают бактерицидное действие, улучшают самочувствие, усиливают защитные силы организма.

Приготовит ванну можно из смеси трав: взять в равных пропорциях тысячелистник, корень аира, душицу, полынь, сосновые почки. Такая ванна снимает нервное напряжение, тонизирует, повышает работоспособность, оказывает общеукрепляющее действие.

Другой состав: крапива, ромашка, лист берёзы, корень лопуха, череда. Эта ванна стимулирует обменные процессы, улучшает самочувствие, повышает устойчивость организма к инфекциям

Слизи — жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из растительного сырья, содержащего слизистые вещества. Последние являются высокомолекулярными природными соединениями, поэтому слизи имеют более высокую вязкость, чем настои и отвары.

Слизи применяются как самостоятельные обволакивающие и противовоспалительные средства или как защитные коллоиды. В последнем случае их добавляют в композиции и смеси, содержащие веществ

ва, которые покрывают её тонким слоем, предохраняя от раздражающего действия токсинов микроорганизмов, химических и физических раздражителей.

Из лекарственного сырья, содержащего слизи (например, корень алтея, семена айвы, листья мать-и-мачехи), готовят холодные настои: заливают водой комнатной температуры и настаивают 6-8 часов, после чего процеживают через марлю, сложенную в несколько рядов.

Приготовление некоторых настоев имеет свои особенности. Так слизь из семян льна лучше получать, заливая их не холодной водой, а кипящей (в пропорции 1:30) и затем, встряхивая смесь в течение 15 минут, после чего слизистый настой процеживают. Такой препарат относительно стерильный и более устойчивый к хранению.

Настой слизи салепа готовят в соотношении 1 г порошка салепа на 1 мл винного спирта и 99 мл воды. Порошок насыпают в объёмистую склянку, смачивают всю порцию спиртом (если порошок сразу залить водой то он слипается, образуя плохо экстрагируемый комок), затем заливают кипящей водой и, закрыв склянку пробкой, энергично встряхивают её в течение 10-12 минут, после чего настоем процеживают через марлю, сложенную вдвое. Получается около 100 мл густоватой и почти бесцветной слизи (водой её не разбавляют)

Сиропы — густые, сладкого вкуса прозрачные жидкости, предназначенные для употребления внутрь. Концентрация сахара в них достигает 65% (это насыщенные растворы сахара). Они имеют высокое осмотическое давление, полностью предотвращающее рост и развитие микроорганизмов. Благодаря этому сиропы хорошо сохраняются.

Для приготовления их используют сахар-рафинад; сахарный песок не применяют, так как он содержит белковые и слизистые вещества, придающие сиропу жёлтый цвет.

Различают вкусовые сиропы (сахарный, вишнёвый, малиновый, мандариновый) и лекарственные.

- Для получения сахарного сиропа растворяют в подогретой до 60-70°C воде сахар-рафинад и затем кипятят его 20-25 минут (соотношение сахара и воды подбирают такое, чтобы концентрация сахара составляла 55-65%). Затем ещё горячий сироп фильтруют. Получается густоватая бесцветная жидкость, без запаха, сладкая на вкус.

- Ягодный сироп получают, растворяя 62 части сахара в 38 частях перебродившего прозрачного ягодного сока, после чего кипятят и фильтруют. Готовый малиновый сироп прозрачен, имеет приятный запах и кисло-сладкий вкус. Подобным образом готовят вишнёвый, малиновый, земляничный, рябиновый и другие сиропы.

- Для получения лекарственных сиропов смешивают сахарный сироп с лекарственными экстрактами, настойками или фруктовыми пищевыми экстрактами (при необходимости нагревают), затем процеживают (при нагревании фильтруют сироп горячим).

Если концентрация сахара в сиропе меньше 50%, то для консервации к нему добавляют спирт. Широко применяют сиропы алтея, шиповника, ревеня, солодки, алоэ и других лекарственных растений. Хранить сиропы следует в стеклянной посуде, которую заполняют доверху, хорошо закрывают пробкой и ставят в тёмное прохладное место

Растворители и требования к ним

Изготовление жидких ЛФ связано с применением различных жидкостей, необходимых для растворения или извлечения фармакологически активных веществ. В зависимости от назначения эти жидкие вещества могут быть растворителями или экстрагентами.

Растворители - индивидуальные химические соединения или смеси, способные растворять различные вещества, т.е. образующие однородные системы – растворы, состоящие из 2-х и более числа компонентов.

Растворители должны обладать следующими свойствами:

- 1) активной растворимостью;
- 2) неагрессивны к растворяемому веществу и аппаратуре;
- 3) отличающиеся минимальной токсичностью и огнеопасностью;
- 1) доступны и дешевы.

Экстрагенты - растворители, использованные при экстракции растительного или биологического материала либо при экстракции из жидкостей тех или иных ценных веществ.

К растворителям, используемым в качестве экстрагентов, предъявляются дополнительные требования:

- 1) избирательная (селективная) растворимость;
- 2) высокие диффузионные способности, обеспечивающие хорошее проникновение его через поры частичек растительного материала и стенки клеток;

- 3) способность препятствовать развитию в вытяжке микрофлоры;
- 4) летучесть, по возможности низкая температура кипения, легкая регенерируемость.

Все растворители и экстрагенты подразделяются на неорганические и органические. Из класса неорганических соединений наибольшее значение имеет вода.

Самые распространенные растворители и экстрагенты.

1) Вода.

Вода дистиллированная (Aqua destillata) Качество ее регламентируется ГФ. Она должна быть бесцветной, прозрачной, без запаха и вкуса, значение рН в пределах 5,0 – 6,8, сухой остаток не должен превышать 0,001% (т.е. 1 мг в 100 мл), в ней должно отсутствовать нитраты, нитриты, хлориды, сульфаты, кальций, тяжелые металлы, углерода диоксид, допускаются следы аммиака (0,00002%). Общий принцип получения воды дистиллированной заключается в следующем. Питьевую воду или воду, прошедшую в/п, помещают в дистиллятор, состоящий из 3-х основных узлов: испарителя, конденсатора и сборника. Испаритель с водой нагревают до кипения. Пары воды поступают в конденсатор, где они сжижаются и в виде дистиллята поступают в сборник. Все нелетучие примеси, находящиеся в исходной воде, остаются в дистилляторе. По способности нагрева дистилляторы делятся на электрические и паровые. Известны дистилляторы электрические непрерывного действия марки ДЭ-1 и ДЭ-25. Один из них Q = 4 л/ч работает в одной из лабораторий.

Вода деминерализованная (Aqua demineralisata). В последнее время уделяют внимание использованию воды деминерализованной вместо дистиллированной. Это связано с тем, что электрические дистилляторы часто выходят из строя. Высокое содержание солей в исходной воде приводит к образованию накипи на стенках испарителя, что ухудшает условие дистилляции и снижает качество воды. Для обессоливания воды применяется различные установки. Принцип их действия основан на том, что вода освобождается от солей при пропускании ее через ионно-обменные смолы. Основной частью таких установок являются колонки, заполненные катионитами и анионитами. Активность катионитов определяется наличием карбоксильной или сульфоновой группами, обладающие способностью обменивать ионы H^+ на ионы щелочных и щелочноземельных металлов. Аниониты – чаще всего продукты полим-и аминов с формальдегидом, обменивают свои гидроксильные группы OH на анионы. Установки также имеют емкости для растворов кислоты, щелочи и воды дистиллированной для регенерации смол.

Очищенная и апирогенная вода. Однако сегодня в фармацевтической промышленности используется только вода очищенная (ФС42-2619-89) и вода для инъекций. (ФС42-2620-89). Принцип работы установки очистки основан на методе обратного осмоса, т.е. фильтрации жидкости с малой концентрацией растворенных веществ через полупроницаемые мембраны под воздействием давления жидкости. Выходит сверхчистая вода.

2) Спирты

Этиловый спирт – в фармацевтической промышленности применяется спирт, получаемый путем сбраживания крахмалсодержащего сырья – в основном картофеля.

Свойства спирта как растворителя и экстрагента:

1. Является хорошим растворителем алкалоидов, гликозидов, эфирных масел, смол и др. веществ, которые в воде растворяются плохо.
2. Значительно труднее, чем вода, проникает через стенки клеток (отнимая воду и белков, спирт превращает их в осадки, закупоривавших поры клеток и таким образом ухудшается диффузия) чем ниже концентрация спирта, тем легче он проникает внутрь клеток.
3. Спирт инактивирует ферменты.
4. Является бактерицидной средой. В растворах, содержащих $\geq 20\%$ спирта, не развиваются ни микроорганизмы, ни плесени.
5. Спирт фармакологически неиндифферентен. Он оказывает как местное, так и общее действие, что необходимо учитывать при производстве извлечений.
6. Спирт достаточно летуч и спиртовое извлечение легко сгущается до густых жидкостей и порошкообразных веществ. Выпаривание и сушка - под вакуумом.
7. Спирт огнеопасен.
8. Спирт является лимитирующим продуктом.

метиловый или древесный (CH₃OH). Получается синтетически. По запаху напоминает этиловый. Сильный яд: доза 15 – 20 мл смертельна. Смешивают с водой.

Изопропиловый спирт ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$). Ядовит.

Глицерин ($\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$). Смешивают с водой и спиртом, не растворим в эфире и жирных маслах. Входит в состав извлекаемых смесей, самостоятельно не используется.

3) *Ацетон* (CH_3COCH_3). Смешивается с водой и органическими растворами.

4) *Уксусная кислота* (CH_3COOH). Используется б/в и водные растворы. Б/в при температуре $<16,6^\circ\text{C}$ застывает в кристаллы, похожие на лед. Смешивается с водой, спиртом, эфиром и другими растворителями.

5) *Бензины* (смесь углеводородов). Важное свойство – быстро улетучиваются, очень огнеопасны.

6) *Хлороформ* (CHCl_3). Смешивается со спиртом, эфиром, бензином. Трудно раств. в воде (1:200).

7) *Масла растительные* – персиковое, миндальное, подсолнечное. Смешиваются с эфиром, хлороформом, бензином, не смешиваются со спиртом и водой. Свойство – прогоркают, повышается кислотное число.

МЯГКИЕ ЛФ

Мазь – мягкая ЛФ, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки. Мази состоят из основы и одного или нескольких лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных. В состав мазей входят стабилизаторы, консерванты.

Характеристика и классификация. Мази широко применяются в различных областях медицины: при лечении дерматологических заболеваний, в отоларингологии, хирургической, проктологической, гинекологической практике, а также как средство защиты кожи от неблагоприятных внешних воздействий (органические вещества, кислоты, щелочи). В последнее время мази применяются и для воздействия на внутренние органы и весь организм с целью лечения, профилактики и диагностики заболеваний.

В форме мазей применяются лекарственные вещества, относящиеся ко всем фармакологическим группам: антисептики, анестетики, гормоны, витамины, противогрибковые средства, анальгетики и др.

Требования к мазям:

1. Должны иметь мягкую консистенцию для удобства нанесения их на кожу и слизистые оболочки и образования на поверхности ровной сплошной пленки.

2. Лекарственные вещества в мазях должны быть максимально диспергированы и распределены по всей мази для достижения необходимого терапевтического эффекта и точности дозирования ЛВ.

3. Должны быть стабильны, не содержать механические включения.

4. Их состав не должен изменяться при хранении и применении.

5. Концентрация лекарственных веществ и масса мази должна соответствовать рецепте.

В зависимости от консистенции различают:

- мази,
- пасты,
- кремы,
- гели,
- линименты.

По характеру действия:

- 1) мази, оказывают местное действие на верхний слой кожи или поверхность слизистой оболочки;
- 2) мази резорбтивного действия (резорбция – поглощение, всасывание), глубина проникания в кожу или слизистую оболочку, достигает кров. русла и оказывает действие на весь организм (мазь «нитронг» - содержит 2% масляный раствор нитроглицерина и принимается для проф. приступов стенокардии. Эффект наступает через 30 – 40 мин и сохраняется 3 – 5 ч).

По типу дисперсионной системы:

- гомогенные мази – в них лекарственные вещества распределены в основе по типу раствора, т.е. доведены до молекулярной дисперсности;
- гетерогенные мази – характеризуются наличием межфазной поверхности между лекарственными веществами и основой.

Мази готовят в основном из порошков лекарственных растений, однако могут быть использованы соки растений и их сухие и густые экстракты.

В качестве мазевой основы берут несоленый жир, вазелин, растительное или сливочное масло.

- Свиной жир имеет температуру плавления 34-46°C, белесоватый цвет. На его основе получают мази, которые нетрудно смыть горячей водой. Свиной жир довольно хорошо впитывается кожей и способствует всасыванию смешанных с ним действующих веществ. Однако мазь со свиным жиром имеет недостаток — довольно быстро портится.

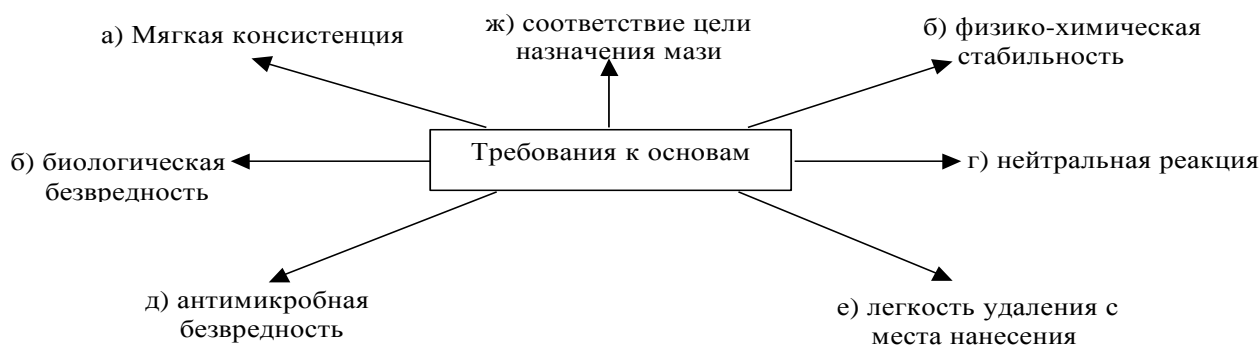
- Сливочное масло также хорошо проникает через кожу. Благодаря этому мази, приготовленные на сливочном масле, оказывают более глубокое воздействие, чем, например, приготовленные на вазелине. Но и мази на основе сливочного масла долго не хранятся.

- Гусиный жир отличается ещё более низкой температурой плавления, чем свиной (26-34°C), он очень мягкий. Раньше его часто использовали как основу мазей, применяемых при обморожениях.

- Говяжий жир — белый, плотной консистенции. Температура плавления 42-50°C. Часто используется в смеси со свиным жиром (для повышения его твёрдости).

- Растительные масла — персиковое, миндальное, абрикосовое, арахисовое, оливковое, подсолнечное, соевое, хлопковое имеют жидкую консистенцию, поэтому не могут быть использованы как самостоятельная жировая основа. Их применяют обычно в составе сложных мазевых основ, представляющих сплавы растительных масел с твёрдыми жирами, восками и другими подобными уплотняющими веществами. Мази приготовленные с растительными маслами, сохраняются дольше.

- Воски различают животного происхождения (пчелиный воск, спермацет, ланолин) и растительного (воски из хвои, розы, жасмина, азалии). Пчелиный воск (жёлтый и белый) хорошо сплавляется с другими восками и жирами. Его часто используют в мазях для придания большей плотности слишком мягким основам (например, готовят сплав 1 части жёлтого воска и 3 частей подсолнечного масла или сплав 1 части белого воска, 2 частей спермацета и 7 частей персикового масла).



При приготовлении мазей используют также консерванты, предупреждающие их порчу при длительном хранении, и отдушки, придающие мазям приятный запах. В качестве консервантов применяют гераневое, лавандовое масла, коричный спирт.

Технология мазей.

Главная задача технологии при изготовлении мазей состоит в том, чтобы лекарственные вещества были максимально диспергированы и равномерно распределены по всей массе основы; консистенция мази обеспечила бы легкость нанесения и равномерное распределение по коже или слизистой оболочке; стабильность мази гарантировала бы неизменность ее состава при применении и хранении.

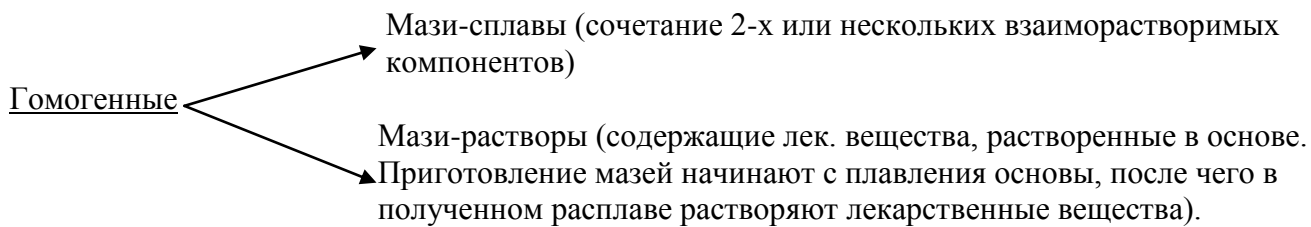
Технология мази состоит из следующих стадий:

1. подготовка основы для мазей и лекарственных веществ;
2. введение лекарственных веществ в основу;
3. гомогенизация мазей;
4. стандартизация;
5. фасовка и хранение.

1. Подготовка основы для мазей. Основу расплавляют в бочке или баке (в шаре) и перемещают в варочный котел. Если несколько компонентов, плавить начинают с тугоплавких веществ. При необходимости фильтруют основу через холст или марлю. Лекарственное вещество измельчают просеиванием через сито.

2. Введение лекарственных веществ в основу. Добавление лекарственных веществ к основе осуществляется в 2 вальцовых смесителях или в реакторах с паровой рубашкой или электрическим обогревом, снабженным 3-мя мощными мешалками: якорной, лопастной, турбинной, обеспечивающие хорошее перемешивание и перетирание компонентов мази.

В зависимости от способа введения лекарственных веществ и характера распределения их в основ мази классифицируются: гомогенные, суспензионные, эмульсионные и комбинированные.



Суспензионные – мази, содержащие лекарственные вещества, не растворимые в воде и основе, распределяемые в ней по типу суспензии.

Эмульсионные – характеризуются наличием жидкой дисперсионной фазы, не растворимой в основе и распределяемой в ней по типу эмульсии (дисперсионная фаза – H_2O_2 , линетол, глицерин, деготь, жидкость Бурова, а также растворы лекарственных веществ).

Комбинированные – наиболее сложные многокомпонентные системы содержащие жидкость и твердый ингредиент, один из которых растворяется в воде, другой в основе, третий – ни там, ни там.

3. Гомогенизация мазей – если при перемешивании не удастся получить необходимую степень дисперсности лекарственных веществ. Осуществляется в жерновых мельницах либо валковых мазетерках, а также аппарат РПА.
4. Стандартизация – мазь стандартизируют по содержанию лекарственных веществ, значению рН и степени дисперсности тверд. ч. в сусп. м.
5. Фасовка и хранение – в стеклянные банки, п/э и алюминиевые тубы. Упаковка в тубы – с помощью турбонабивочных автоматов. Хранят мази в прохладном, защищенном от света месте. Мазь, приготовленную аптеке, хранят 10 суток.

Для хранения мазей используют баночки с широким горлом из стекла, фарфора или пластмассы, с хорошо закрывающимися крышками. Наполняют их доверху и хранят в прохладном, защищенном от света месте

Под термином «**капсулы**» понимают два вида продукции заводского производства:

- 1) специальные вместилища из желатиновой массы для помещения в них разных доз ЛВ;
- 2) готовые дозированные ЛФ – желатиновые капсулы и микрокапсулы, заполненные порошкообразными, гранулированными, пастообразными и жидкими лекарственными веществами.

Чаще они предназначены для приема внутрь, реже для ректального, вагинального и др. способов введения. Основное их назначение при приеме внутрь – маскировка неприятного вкуса и запаха ЛВ.

Вначале они получили распространение только в аптечной практике. Однако постепенно и особенно за последние годы эта ЛФ стала очень перспективной благодаря преимуществам:

- высокой точности дозирования помещаемых в них лекарственных веществ;
- лекарственные вещества защищены от воздействия света, воздуха, влаги;
- исключается неприятный вкус и запах лекарственных веществ;
- капсулы имеют хороший, внешний вид и легко проглатывается;
- быстро набухают, растворяются и всасываются в желудочно-кишечном тракте, фармакологическое действие лекарственных вещества проявляется через 4 – 5 минут;
- характеризуются высокой биологической доступностью.

В желатиновых капсулах могут отпускаться все вещества, не вступающие во взаимодействие с глицерином и желатином и не растворяющие желатин.

Недостатком желатиновых капсул является их высокая чувствительность к влаге. Это требует соблюдения определенных условий их хранения

Консистенция капсул зависит от соотношения трех основных компонентов: желатина, глицерина и воды. Глицерин частично может заменяться другими пластификаторами – сорбитом, сахарным сиропом. Различают 2 типа капсул:

1) твердые с крышечками - предназначены для дозирования сыпучих порошкообразных и гранулированных веществ. Они имеют форму цилиндра с полусферическими концами состоят из двух частей: корпуса и крышечки; обе части должны свободно входит одна в другую, не образуя зазоров.

2) мягкие, с цельной оболочкой – для жидких и пастообразных лекарственных веществ. Имеют форму сферическую, яйцевидную, продолговатую или цилиндрическую полусферическими концами.

Технология капсул

Основным сырьем для получения капсул является желатин.

Изготовление мягких желатиновых капсул тремя способами:

Вспомогательные вещества природного происхождения получают путем переработки сырья, сырья микробного происхождения и минералов. (+) природных вспомогательных веществ: в их высокой биологической безвредности. Сегодня 1/3 вспомогательных веществ приходится на природные. Растительные биополимеры используют в качестве эмульгаторов, стабилизаторов, пролонгаторов и для др. целей при производстве ЛФ.

(-) природных вспомогательных веществ:

они подвержены высокой микробной контаминации, в связи с чем растворы ПС и белков быстро портятся. Использование стерилизации и добавление консервантов может снизить до предельно допустимых норм микробную контаминацию природных вспомогательных веществ.

Синтетические и полусинтетические вещества находят более широкое применение в технологии ЛФ. Этому способствует их доступность, т.е. возможность синтеза веществ с заданными свойствами. Например, производные МЦ: Na-соль МЦ растворима в воде, а оксипропилцеллюлоза не растворима, поэтому она используется для покрытия оболочками таблеток и драже с целью защиты лекарственных веществ от кислой среды желудочного сока и т.д.

Производные ланолина (ацетилированные, оксиэтилированные и др.) в отличие от ланолина по составу тождественны кожному жиру человека, не вызывают аллергических реакций и ввиду меньшей вязкости по сравнению с ланолином удобнее при изготовлении мазей.

И еще очень важно: синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества могут заменить ряд пищевых продуктов.

По химической структуре вспомогательные вещества являются

- *ВМС*. К ВМС относятся природные и синтетические вещества с $M_n \geq 10000$. Их молекулы представляют собой длинные нити, переплетающиеся между собой или свернутые в клубки. ВМС используются в технологии всех ЛФ: как основы для мазей, суппозиторий, пилюль и др., как стабилизаторы, как пролонгирующие компоненты, как вещества, исправляющие вкус. Введение в технологию новых ВМС позволило создать новые ЛФ: многослойные таблетки длительного действия, спансулы (гранулы, пропитанные раствором ВМС) микрокапсулы; глазные лекарственные пленки; детские лекарственные формы. Широкое применение ВМС в технологии ЛФ основано также и на поверхностно-активных свойствах.

- В зависимости от химической структуры различают 3 типа *ПАВ*:

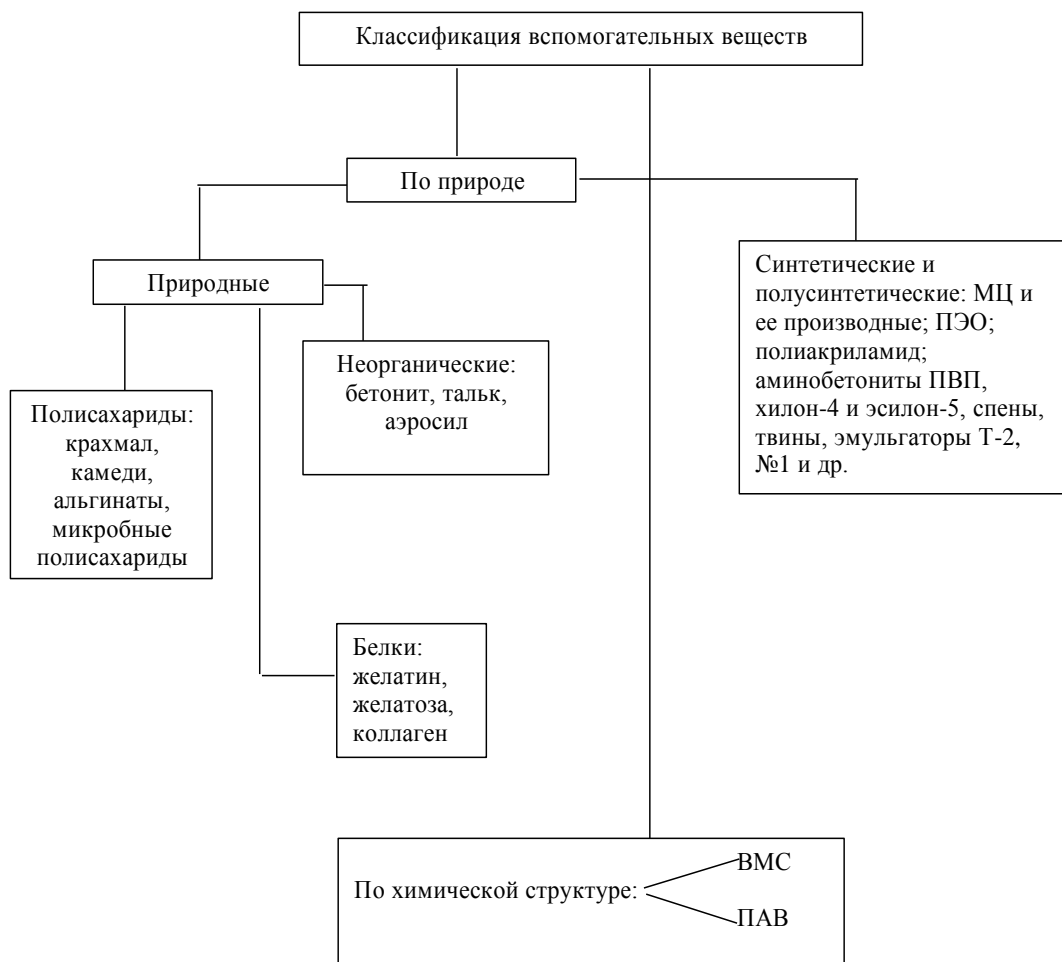
катионные,
анионные,
неионогенные.

Все типы в той или иной степени используются в фармацевтической технологии как гидрофилизаторы, солюбилизаторы, эмульгаторы, стабилизаторы и др.

Среди различных групп ПАВ катионоактивные ПАВ – наиболее сильные бактерицидные средства. Благодаря сочетанию поверхностно-активных и бактерицидных свойств они перспективны для применения в фармацевтической технологии. Это соли моно четвертичных аммониевых соединений (этония хлорид, тиония хлорид).

Однако наибольшее применение в последнее время находят неионогенные ПАВ (НПАВ). Эту группу составляют оксиэтильные производные ряда органических соединений, моноэфиры сахарозы, глицериды ВМ жирных кислот, эфиры жирных кислот и многоатомных спиртов и их оксиэтильные производные, получившие название пенев и др.

Исследования показали, что ПАВ, изменяя физико-химические свойства ЛФ, могут оказывать также заметное влияние на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов. Низкие концентрации ПАВ увеличивают всасывание сульфаниламидов, барбитуратов, некоторых эфиров кислоты салициловой гидрокортизона и, наоборот, высокие концентрации многих ПАВ понижают резорбцию лекарственных веществ из растворов.



Синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества.

Особое место в этой группе занимают эфиры целлюлозы. Они представляют собой продукты замещения водородных атомов гидроксильных групп целлюлозы на спиртовые остатки – алкиды (при получении простых эфиров) или кислотные остатки – ацилы (при получении сложных эфиров).

Метилцеллюлоза растворимая – простой эфир целлюлозы и метанола. Водные растворы МЦ обладают высокой сорбционной, эмульгирующей и смачивающей способностью. В технологии применяют 0,5 – 1% водные растворы в качестве загустителей и стабилизаторов, для гидрофилизации гидрофобных основ мазей и линиментов, в качестве эмульгатора и стабилизатора при изготовлении суспензий и эмульсий, а также как пролонгирующий компонент для глазных капель.

Другие вещества этой группы: натрий – карбоксиметилцеллюлоза (Na – КМЦ), оксипропилметилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза.

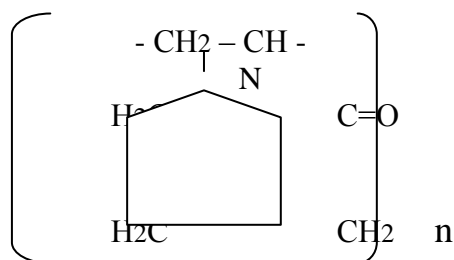
Концентрированные растворы МЦ при высыхании образуют прозрачную прочную пленку – пленочные покрытия. М.м. МЦ 150 – 300 тыс.

Поливинол – синтетический водо-растворимый полимер винилацетата, поливиниловый спирт – ПВС. Структурная формула $\left[-\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} - \right]_n$, где n – число структурных единиц в макромолекуле.

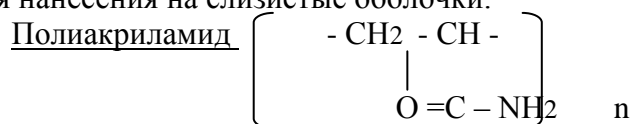
По величине М.м. ПВС делят на 4 группы: олигомеры (4000 – 10000); низкомолекулярные (10000 – 45000); средне молекулярные (45000 – 150000); высокомолекулярные (150000 – 500000) .

Растворы ПВС применяют в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора суспензий.

Поливинилпирролидон (ПВП) - полимер N – винилпирролидона



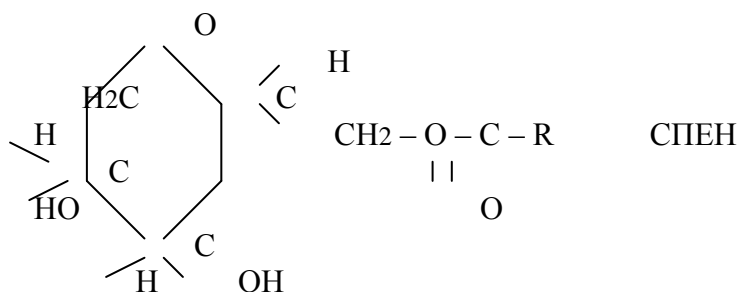
М.м. 10000 – 100000. Он растворим в воде, спиртах, глицерине, легко образует комплексы с витаминами, а/б. Используется как стабилизатор эмульсий и суспензий, пролонгирующий компонент, наполнитель для таблеток и драже. ПВП входит в состав плазмозаменителей, аэрозолей глазных лекарственных пленок. Гели на основе ПВП используют для приготовления мазей, в том числе предназначенных для нанесения на слизистые оболочки.



ПАА растворим в воде, глицерине, получен и биорастворимый полимер, он используется для лекарственных биорастворимых глазных пленок, которые обеспечивают максимальное время контакта с поверхностью конъюнктивы. 1% растворы ПАА используют для пролонгирования действия глазных капель.

Полиэтиленоксиды. Н (- OCH₂ – CH₂ -) n OH М.м. от 400 до 4000 ПЭО – 400 – вязкая бесцветная жидкость, ПЭО – 1500 – воски (температура плавления 35 - 41°C). Растворимы в воде, этаноле. Используются в технологии мазей, эмульсий, суспензий, суппозиториях.

Спены – эфиры сорбитана с высшими жирными кислотами. Спен –20 – эфир лауриновой кислоты, спен – 40 – эфир пальмитиновой кислоты, спен – 60 – эфир стеариновой кислоты, спен – 80 – эфир олеиновой кислоты. Спены являются липофильными соединениями. Они растворимы в маслах, этаноле. Образуют эмульсии типа вода/масло



Твины – моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот. Твины получают путем обработки спенов этиленоксидом в присутствии NaOH (катализ). Твины растворяются в воде и органических растворителях. В медицине применяется твин – 80 – для стабилизации эмульсий и суспензий, в том числе и для инъекционного введения.

Лекция № 6г.

Вспомогательные вещества.

Жирсахара – неполные сложные эфиры сахарозы с высшими жирными кислотами (стеариновая, пальмитиновая, лауриновая и др.). Это новый класс ПАВ, в организме распадаются на жирные кислоты, фруктозу и сахарозу. Применяются в качестве солюбилизаторов, эмульгаторов, стабилизаторов.

Силиконы – кремнийорганические полимеры. Наибольшее применение получили кремнийорганические жидкости (эсилон – 4 и эсилон – 5). В связи с отсутствием химически активных групп силиконы характеризуются высокой химической инертностью: не окисляются, не подвергаются действию агрессивных сред, обладают гидрофобными свойствами, термостойки. Они используются в качестве носителей в лекарственных препаратах при различных путях введения. Для силиконизирования стеклянной тары с целью повышения химической и термической стойкости. Силиконовые жидкости используются для защиты кожи в качестве кремовых лосьонов и мазей.

Продолжение.

2) Классификация вспомогательных веществ

(по влиянию на физико-химические характеристики и фармакокинетику ЛФ).

В зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику ЛФ вспомогательного вещества можно разделить на следующие группы: формообразующие, стабилизаторы, пролонгаторы, солюбилизаторы, корригенты.

а) Формообразующие вещества.

Эта группа вспомогательных веществ используется в качестве дисперсионных сред (вода или неводные среды) в технологии жидких ЛФ, наполнителей для твердых ЛФ (порошки, пилюли, таблетки и др.), основ для мазей, основ для суппозиториев. Формообразующие вещества дают возможность создавать необходимую массу или объем, придавать определенную геометрическую форму. Среди дисперсионных сред для приготовления жидких ЛФ наиболее часто используется вода (очищенная или для инъекций) в качестве неводных растворителей – этанол, глицерин, масла жирные, вазелиновое масло, полиэтиленоксид, пропиленгликоль, этилолеат, силиконовые жидкости (эсилоны), бензил – бензоат и др. Для изготовления твердых ЛФ в качестве вспомогательных веществ (нередко их называют наполнителями) используют сахар молочный или белый, крахмал, тальк, порошки лекарственных растений и их экстракты (сухие) и многие другие компоненты в зависимости от вида ЛФ. В технологии мазей в качестве основ наиболее часто применяют вязкопластичные вещества (вазелин, жиры, силиконовые основы и др.); гидрофильные (полиэтиленоксидные, крахмально-глицериновые, растворы МЦ и ее производных). Для изготовления суппозиториев используют вещества и их сочетания как нерастворимые в воде (масло какао, бутироя, масла гидрогенизированные), так и растворимые (желатин, полиэтиленоксиды и др.).

б) Стабилизаторы.

Стабильность – свойство лекарственных средств сохранять физико-химические и м – б свойства в течение определенного времени с момента выпуска.

Классификация стабилизаторов:

- физико-химических (дисперсных) систем:
желатоза; производные МЦ; микробные ПС; ПВП; бентониты, твин – 80 и др.
- химических веществ:
вещества, тормозящие гидролитические процессы (кислоты, щелочи, буферные системы); вещества, тормозящие о – в процессы (натрия метабисульфит, тиомочевина, трилон Б и др.)
- противомикробные стабилизаторы (консерванты):
металлорганические соединения; органические соединения (спирты фенолы, кислоты, сложные эфиры, соли четвертичных аммониевых соединений, эфирные масла).

Стабилизаторы физико-химических систем имеют большое значение для гетерогенных систем (суспензий и эмульсий), используемых в медицинской практике благодаря ценным свойствам: возможность изготовления и использования лекарственных препаратов из т/р или н/р лекарственных средств; продолжительность действия лекарственных веществ; осуществимость различных способов введения, в том числе и инъекционного. Так, стабильные суспензии бария сульфата, позволяют своевременно диагностировать изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; эмульсии масла вазелинового необходимы для больных с атонией кишечника, для стимуляции его функции.

Стабилизаторы химических веществ используются в процессе изготовления и длительного хранения лекарственных препаратов. Этот вид стабилизации имеет большое значение для ЛФ, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической. В данном случае используется химический метод стабилизации, который особенно необходим для жидких ЛФ. Стабилизаторы этой группы угнетают процессы гидролитического или о – в разложения лекарственных веществ. Особенно чувствительны к окислению ненасыщенные жиры и масла, соединения с альдегидными и фенольными группами. Реакции окисления могут быть ингибированы путем добавления небольших количеств вспомогательных веществ, называются антиоксидантами (противоокислителями). По механизму действия, АО делят на 3 группы:

1. АО, которые ингибируют процесс окисления, реагируя со свободными радикалами первичных продуктов окисления, чем прекращают развитие цепной реакции.
2. АО, которые имеют более низкий о – в потенциал, чем находящиеся в системе окисляющиеся соединения, и которые окисляются первыми.
3. Синергисты АО, собственное а/о действие которое незначительно, однако они способствуют усилению действия других АО.

Противомикробные стабилизаторы (консерванты) используют для предохранения лекарственных препаратов от микробного воздействия. Консервирования не исключает соблюдения санитарных правил производственного процесса, которые должны способствовать максимальному снижению микробной контаминации лекарственных препаратов. Консерванты являются ингибиторами роста тех микроорганизмов, которые попадают в лекарственные препараты. Они позволяют сохранить стерильность лекар-

ственных препаратов или предельно допустимое число непатогенных микроорганизмов в не стерильных ЛП. К консервантам предъявляются те же требования, что и к др. вспомогательным веществам.

В ГФ XI в качестве антисептических веществ для инъекционных растворов, других ЛФ, сывороток и вакцин включены: хлорбутанолгидрат (0,05 – 0,5%); фенол (0,25 – 0,3%); хлороформ (0,5%); мертиолат (0,01%) нипагин (0,1%); нипазол, кислота сорбиновая (0,1 – 0,2%) и др. В отличие от предыдущих фармакопей, в ГФ XI приведены консерванты, предназначенные для всех не инъекционных ЛФ.

Металлоорганические соединения ртути - например, мертиолат. Обладает высокой антимикробной активностью малых дозах не токсичны для человека. Мертиолат применяется для глазных капель (0,005%), глазных мазей (0,002%), инъекционных растворов (0,01%), мазей (0,1%).

Органические соединения:

- спирты (этиловый, бензиловый, хлорбутанолгидрат);
- фенолы (фенол, хлоркрезол);
- органические кислоты (бензойная и сорбиновая);
- сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты;
- соли четвертичных аммониевых соединений;
- эфирные масла.

Спирт этиловый – экстрагент при получении настоек, экстрактов и концентратов из лекарственного растительного сырья. Одновременно выполняет роль консерванта. В эмульсиях этанол в количестве 10-12% от водной фазы, в галеновых и новогаленовых препаратах – до 20%. Наилучшими а/с свойствами обладает 70% этанол.

Спирт бензиловый – жидкость с приятным ароматическим запахом. 0,9% - для глазных капель, эмульсионных мазевых основ.

Хлорбутанолгидрат – бесцветные кристаллы с запахом камфары. Для консервирования экстракционных препаратов, соков свежих растений, органопрепаратов.

Фенол. 0,25 – 0,5% растворы фенола – для препаратов инсулина, вакцин и сывороток.

Хлоркрезол. В 10 – 13 раз активнее фенола, но менее токсичен. Для консервирования глазных капель (0,05%); инъекционных растворов (0,1%), мазей (0,1 – 0,2%).

Кислота бензойная. Обычно применяется в виде натриевой соли. Используют для консервирования сиропа сахарного, эмульсии масла вазелинового, суспензий с а/б.

Кислота сорбиновая. Разрешена во многих странах для консервирования пищевых продуктов, безвредна даже в больших количествах. Для консервирования сиропов и экстрактов, натрия бромид, кальция хлорида, мазей и линиментов.

Сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты

- парабены. Метилэфир – нипагин и пропиловый эфир – нипазол. Более сильное действие при сочетании 0,025г пропилового и 0,075г метилового эфиров (1:3). Малая токсичность парабенов позволяет использовать их для ЛП для внутреннего применения – сиропов, настоек, отваров, а/б, пероральных эмульсий, желатиновых капсул, мазей.

Представитель солей четвертичных аммониевых соединений (БАХ) бензалкония хлорид. Эффективен в отношении многих грамотрицательных, грамположительных бактерий и не обладает токсичностью.

В настоящее время почти во всех зарубежных странах применяется для консервирования глазных ЛФ, капель для носа, где требуются отсутствие раздражающего действия и быстрый бактерицидный эффект.

Отечественный консервант этой группы – диметилдодецилбензиламмония хлорид. (ДМДБАХ). По сравнению с БАХом ДМДБАХ активнее в отношении синегнойной палочки, которая обычно является представителем сопутствующей флоры при глазных заболеваниях.

в) солюбилизаторы.

С целью увеличения растворимости трудно растворимых или не растворимых лекарственных веществ применяются ПАВ, например, твин – 80, желчные кислоты. Эти вещества называются солюбилизаторами.

Солюбилизация – процесс самопроизвольного перехода не растворимого в воде вещества в водный раствор ПАВ. Применение солюбилизаторов позволяет готовить ЛФ с нерастворимыми лекарственными веществами. Это группы а/б, цитостатиков, гормональных препаратов. При использовании твина – 80 получены инъекционные растворы гормонов (взамен таблеток), водные растворы камфары (взамен масляных) и т.д. При этом достигается быстрая и полная резорбция лекарственного вещества, что может привести к снижению дозировки лекарственного вещества. В случае с камфарой водные растворы, на-

значаеые больным при сердечно-сосудистых заболеваниях, плохо рассасываются и нередко образуют олеомы – опухоли, которых нет при введении водных растворов камфары.

г) Пролонгаторы.

Вспомогательные вещества, увеличивающие время нахождения лекарственных средств в организме, называются пролонгаторами. У лекарственных средств пролонгированного действия увеличена продолжительность действия.

При быстром выведении лекарственных веществ из организма или быстром разрушении в нем а/б, витаминов, гормонов и др. возникает необходимость частого введения лекарственных веществ, что приводит к изменению концентрации их в организме и обуславливает нежелательные побочные явления (аллергические реакции, раздражение и т.п.). Необходимо создание лекарственных препаратов, однократный прием которых, сохраняя бы в организме в течение длительного времени терапевтически активную концентрацию лекарственного вещества, в том числе поступление лекарственного вещества с заданной скоростью.

Пролонгирующим компонентам, помимо требований, предъявляемых к вспомогательным веществам, следует отнести и поддержание оптимального уровня лекарственного вещества в организме, отсутствие резких колебаний его концентрации. Максимум концентрации лекарственного вещества в крови прямо пропорционально введенной дозе, скорости всасывания и обратно пропорционально скорости выделения вещества из организма.

Существуют различные технологические методы пролонгирования ЛП: повышение вязкости дисперсионной среды (заклучение лекарственного вещества в гель); заклучение лекарственного вещества в пленочные оболочки; суспендирование растворимых лекарственных веществ; создание глазных лекарственных пленок вместо растворов и др.

Наиболее предпочтительным является заклучение лекарственного вещества в гель или использование в качестве дисперсионной среды неводных растворителей (ПЭО – 400, масла и др.). В качестве геля для пролонгированных ЛП чаще используют растворы ВМС различной концентрации, что позволяет регулировать время пролонгирования. К таким веществам относятся МЦ, КМЦ и натрий КМЦ (1%), ПВП, коллаген и др. ВМС. (пример – глазные капли в виде 10% раствора сульфацил – натрия, пролонгированные 1% МЦ).

д) Корригенты.

Относятся вспомогательные вещества, которые дают возможность исправлять вкус, цвет, запах различных лекарственных веществ. Чаще используют в детской практике. В качестве корригирующих веществ используют природные и синтетические вещества в виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенций. Сиропы: сахарный, вишневый, малиновый, солодковый. Подслащивающие вещества – сахароза, лактоза, фруктоза, сорбит, сахарин. Наиболее перспективный – сорбит, который является еще и консервантом. К корригентам относятся различные ВМС, которые обволакивают лекарственные вещества и вкусовые рецепторы языка – агар, альгинаты, МЦ и пектины. Эфирные масла: мятное, анисовое, апельсиновое.

несовместимость лекарственных веществ.

Несовместимость лекарственных средств- ослабление, потеря или извращение лечебного эффекта лекарственных средств или усиление их побочного или токсического действия.

Фармацевтической несовместимостью называется такое сочетание ингредиентов, при котором в результате взаимодействия лекарственных веществ между собой или со вспомогательными веществами существенно изменяются их физические и химические свойства, а тем самым и терапевтическое действие. Эти изменения, не предусмотренные врачом, могут происходить в процессе изготовления и хранения лекарственных препаратов.

Изменения, происходящие при совместном применении лекарственных средств, относят к фармакологической несовместимости и рассматривают в курсе фармакологии.

Фармацевтическая несовместимость по характеру процессов, ее вызывающих, делят на 2 группы:

а) физическая или физико-химическая несовместимость;

б) химическая несовместимость.

Это разделение условно, в одном препарате могут сочетаться различные виды несовместимости.

Фармацевтическая несовместимость

Нерациональные сочетания
(ослабление или потеря лечебных свойств)

несовместимые сочетания
(усиление побочного или токсического действия)

Учение об универсальности и всемогуществе фармакотерапии (полифармация) получило развитие в последнее десятилетие до нашей эры.

Лекарственные средства, характерные для этой эпохи, имели сложный состав (терлаки – до 70 компонентов). В таких сложных смесях могли быть и несовместимые компоненты.

Во времена Галена (II в. н.э.) велась борьба с чрезмерной сложностью рецептов. Принципы простоты и сложности состава лекарственных препаратов чередовались в течение всей истории медицины и фармации.

За время одной госпитализации больной получает в среднем 8-14 различных препаратов, большинство из которых многокомпонентны. Более 20% лекарственных осложнений связаны с взаимодействием препаратов в процессе политерапии.

Проблема предотвращения фармацевтической несовместимости является частью общей проблемы стабилизации лекарственных препаратов. Основные способы предотвращения несовместимости:

а) использование технологических приемов без изменения состава прописи;

б) введение в прописи лекарственного препарата вспомогательных веществ или изменение состава прописи;

в) замене некоторых лекарственных веществ;

г) замена лекарственной формы.

а) Этот способ сводится к определенной последовательности растворения (смешения) ингредиентов сложного препарата. Например, определенная последовательность растворения компонентов рекомендуется при изготовлении микстур, в состав которой входят соли алкалоидов или синтетических, азотистых оснований (соли слабых оснований и сильных кислот) в сочетании с веществами со щелочной реакцией среды. В некоторых случаях удастся избежать выпадения в осадок оснований алкалоидов, если другие компоненты прибавлять в виде растворов в порядке возрастания их значения рН.

Раздельное растворение лекарственных веществ в части растворителя, раздельное смешение их с частью основы или др. компонентами препарата и последующее объединение частей применяются для предотвращения несовместимости в порошках, жидких препаратах для внутреннего и наружного применения, мазях, суппозиториях, растворах для инъекций, глазных каплях и др. ЛФ.

б) Большую часть случаев несовместимости предотвращают путем применения различных вспомогательных веществ в качестве растворителей, стабилизаторов эмульсий, антиоксидантов, веществ, регулирующих значение рН, поглотителей влаги, мазевых основ и т.д.

в) Преодоление несовместимости путем замены: $KBr \rightarrow NaBr$; кодеин \rightarrow кодеина фосфат; кофеин \rightarrow бензоат натрия \rightarrow кофеин; натрия тетраборат \rightarrow кислота борная; фенол жидкий \rightarrow фенол кристаллический; эуфиллин \rightarrow теофиллин.

г) Преодоление несовместимости путем замены микстур порошками; капель на микстуры; порошки на микстуры.

Физическая и физико-химическая несовместимость.

Основные причины:

Нерастворимость лекарственных веществ; несмешиваемость ингредиентов; коагуляция коллоидных систем; отсыревание и расплавление сложных порошков; адсорбция лекарственных веществ.

1. Нерастворимость лекарственных веществ.

Нерастворимость лекарственных веществ в жидких средах рассматривают как несовместимость в следующих случаях:

- в осадке находятся ядовитые или сильнодействующие вещества;

- при изготовлении образуются грубодисперсная взвесь или осадок, который пристает к стенкам и дну флакона и мешает точному дозированию препарата.

Примеры нерастворимости лекарственных веществ в воде, этаноле, глицерине, масле.

а) кофеин амидопирин $NaBr$ Вода дистиллированная	}	кофеин и амидопирин растворяют в горячей воде. При охлаждении раствора уменьшается осадок кофеина, т.к. его растворимость в воде - 1 : 80. Рекомендуется: вместо кофеина брать кофеин -бензоат натрия
--	---	---

б) масло касторовое 70% этанол	}	масло касторовое не растворяется в 70% этаноле. Рекомендуется: брать 90% этанол.
-----------------------------------	---	--

- в) анестезин
натрия тетраборат
глицерин } анестезин не растворяется в глицерине.
Рекомендуется: часть глицерина заменить этанолом, в котором растворить анестезин.
- г) фенол жидкий } фенол жидкий не растворяется в жирных маслах.
Масло персиковое } Рекомендуется: замена жидкого фенола кристаллическим.

2. Несмешиваемость ингредиентов.

Несмешиваемость ингредиентов могут быть причиной несовместимости веществ, разнородных по консистенции, агрегатному состоянию, при сочетании гидрофобных веществ, например жирных масел, жидкого парафина, дегтя с водными растворами, этанолом, глицерином и др. жидкостями.

Данные о взаимной смешиваемости некоторых жидких сред представлены в таблице.

Наименование	вода	Этанол 90%	Эфир медицинский	глицерин	хлороформ	Жиры и жирные масла	Парафин жидкий
Вода	-	С	80'	С	Н	Н	Н
Этанол 90%	С	-	С	С	С	Н	Н
Эфир медицинский	12	С	-	Н	С	С	С
Глицерин	С	С	Н	-	Н	Н	Н
Хлороформ	200	С	С	Н	-	С	С
Жиры и масла жирные	Н	Н	С	Н	С	-	С
Парафин жидкий	Н	Н	С	Н	С	С	-

С – смешив.; Н – не смешив.; ' числа показывают количество частей растворителя (эфира), необходимых для растворения части указанной жидкости (воды); Парафин жидкий смешивается во всех соотношениях с растительными маслами, кроме касторового.

3. Коагуляция коллоидных смесей.

Многие галеновые препараты являются комбинированными дисперсными системами. При нарушении последовательности изготовления сложных микстур экстрактивные вещества могут коагулировать. Коагуляция коллоидных систем происходит под влиянием концентрированных растворов электролитов, этанола и др. водоотнимающих веществ. Растворы колларгола, протаргола и ихтиола часто несовместимы с солями минеральных кислот, солями алкалоидов или синтетических оснований.

4. Отсыревание и расплавление сложных порошков.

Отсыревание и потеря сыпучести сложных порошков обусловлены двумя основными причинами:

- 1) гигроскопичность смеси веществ обычно больше гигроскопичности составляющих ее ингредиентов;
- 2) выделение воды в результате химической реакции.

Примеры:

- а) димедрол
натрия гидрокарбонат
Глюкоза } если в затертой глюкозой ступке растереть димедрол, натрия гидрокарбонат и глюкозу, то масса увлажнителя через 10-15' рекомендуется: димедрол растереть с глюкозой, а затем осторожно смешать с натрия гидрокарбонатом. В этом случае порошки сохраняют сыпучесть в течение 3-4 суток.

- б) кислота ацетилсалициловая
амидопирин
кофеин – бензоат натрия } через некоторое время смесь увлажняется, слипается и издает запах уксусной кислоты. Идет р-я между кислотой.

Ацетилсалиц. и амидопирин → амидопирин салицилат + уксусная кислота. Уксусная кислота увлажняет смесь и из-за гигроскопичности поглощает влагу и ускоряет реакцию. Амидопирин салицилат на свету разлагается и окрашивает смесь в желтый цвет. Скорость реакции зависит от соотношения амидопирин и кислоты ацетилсалициловой (наиболее быстро их взаимодействие при эквимолярном соотношении).

Могут отсыревать многие сложные порошки, в состав которого входит эуфиллин (двойная соль теофиллина с этилендиамином). Он гигроскопичен и при сочетании с веществами, имеющими кислый характер, вступает с ними во взаимодействие. Смеси при этом расплываются и часто желтеют. Эуфиллин несовместим с кислотой аскорбиновой, солями слабых оснований и сильных кислот – димедролом, дибазолом, спазмолитином и др.

Для предотвращения отсыревания порошков с эуфиллином предложено добавлять в них 3-5% аэросила. Защитное действие аэросила обусловлено механическим препятствием взаимодействию реагирующих частиц и поглощение аэросилом влаги, образующейся в процессе взаимодействия компонентов смеси.

5. Адсорбция лекарственных веществ.

Адсорбция – концентрировать вещества из объема фаз на поверхности раздела между ними (например, газ → раствор) на поверхности твердого тела (адсорбента). Адсорбция применяется в фармацевтической технологии для очистки воды, вазелина, глюкозы, извлечений из растительного сырья.

Адсорбционными свойствами обладает активированный уголь, бентонит, глина белая, кальция карбонат, алюминия гидроксид, тальк, крахмал.

Химическая несовместимость.

Основные виды:

Реакции образования нерастворимых и малорастворимых соединений; гидролиза органических веществ, образования газов; окисления и восстановления.

1. Образование осадков.

Причиной образования осадков в жидких ЛФ могут быть различные химические процессы (реакции нейтрализации, обмена, окислительно-восстановительные). Многие лекарственные вещества, вступающие в реакции с образованием осадков, относятся к солям слабых оснований и сильных кислот, солям сильных оснований и слабых кислот, а также к соединениям тяжелых и щелочноземельных металлов.

- соли слабых оснований и сильных кислот – устойчивы лишь в кислой среде. В щелочной среде многие слабые основания мало растворимы и выпадают в осадок. Особенно чувствительны к щелочной среде соли морфина, атропина, папаверина, димедрол, дибазол.

- Соли сильных оснований и слабых кислот – кофеин-бензоат натрия, натрия тиосульфат, натрия нитрит, сульфацил-натрий неустойчивы в кислой среде и поэтому стабилизируются натрием гидроксидом или натрием гидрокарбонатом. При взаимодействии с кислотами могут разлагаться с выделением осадка также натриевые соли барбитуровой кислоты, норсульфазол-натрий, натрия бензоат, натрия салицилат, эуфиллин.

- Соединения тяжелых металлов (алюминий, ртуть, серебро, свинец, цинк). Они могут образовывать осадки с дубильными веществами, сердечными гликозидами, соединениями галогенов, алкалоидами, азотистыми основаниями, натриевыми солями производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов. К группе щелочноземельных металлов относится кальций хлорид. Он несовместим с карбонатами, салицилатами, сульфатами, фосфатами (могут уменьшать нерастворимы или трудно растворимые соли кальция); с солями свинца, серебра (могут образовываться нерастворимые хлориды); с барбиталом натрия – малорастворимая кальциевая соль барбитала.

2. Гидролиз органических веществ.

Под влиянием натрия гидрокарбоната и капель нашатырно-анисовых гидролизуются сердечные гликозиды из настоя травы горького.

Бензилпенициллина калиевая соль является производным тиазолидина, содержащая очень нестойкое β – лактамное кольцо. Это кольцо легко гидролизуется под действием кислот, щелочей, фермента пенициллиназы и др. веществ. Бензилпенициллин разрушается также при сочетании с окислителями, солями

тяжелых металлов, этанолом. В жидких ЛФ БП несовместим с глицерином, нафталином, резорцином, цинка оксидом, тиамином, адреналина гидрохлоридом, эфидрина гидрохлоридом, йодом, йодидами.

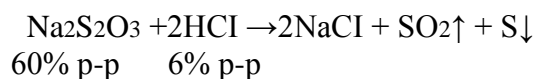
3. Выделение газов.

При сочетаниях:

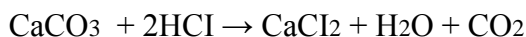
Соль слабой летучей кислоты с относительно сильной кислотой; соль слабого летучего основания с относительно сильным основанием; когда между веществами протекают о – в реакции.

Слабыми кислотами, из солей которых могут выделяться газы, являются азотистая, тиосерная и угольная. При взаимодействии этих солей с более сильными кислотами образуются оксиды азота, диоксиды серы и углерода.

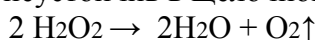
При сочетании $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ с HCl выделяются серы диоксид и свободная сера.



На этой реакции основано лечение чесотки. Карбонаты Ca и Na несовместимы с более сильными кислотами, чем угольная:



Водорода пероксид неустойчив в щелочной среде (разлагается с выделением кислорода):



Поэтому он несовместим со щелочами, карбонатами, боратами, имеющими щелочную реакцию среды. Слабыми основаниями, из солей которых могут выделяться под воздействием щелочей газообразного вещества, является аммиак и его соединение с формальдегидом – гексаметилентетрамин. Гексаметилентетрамин разлагается с выделением формальдегида.

4. Окислительно-восстановительные реакции.

KMnO_4 несовместим с большинством органических лекарственных веществ. В кислой среде восстанавливается $\text{Mn}^{7+} \rightarrow \text{Mn}^{2+}$ в нейтральной и щелочной среде Mn^{7+} восстанавливают до Mn^{4+} .

KMnO_4 , являясь сильным окислителем, несовместим с натрия нитратом (окисление в нитрат), соляной кислотой и ее солями (образование свободного хлора), бромидами (окисление до свободного брома), йодидами (выделение свободного йода), водорода пероксидом (выделение кислорода в кислой среде). Он окисляет этанол в альдегид уксусный и уксусную кислоту, глицерин – в смесь муравьиной, пропионовой, тартроновой и угольной кислот. При растирании KMnO_4 с серой, глицерином, этанолом, танином, маслами, сахаром, активированным углем и др. органическими веществами может произойти даже взрыв.

Легко окисляются фенолы (фенол, резорцин) и вещества, имеющие фенольные группы (адреналин, натрия салицилат, танин, морфин и др.).

Несовместимость кислоты аскорбиновой обусловлено ее свойствами сильного восстановителя. Она окисляется йодом, цианкобаламином, кислотой фолиевой и др. Кислота аскорбиновая несовместима с гексаметилентетрамином (разложение ГМТА на формальдегид и аммиак), карбонатами (разложение с выделением CO_2), бензоатами и салицилатами (осаждение т/р бензойной и салициловой кислот), солями барбитуратов и сульфонамидов (осаждение н/р барбитуратов и с-а).

Тиамин (витамин В1) несовместим в нейтральных и щелочных растворах с окислителями (никотинамид и никотиновая кислота). Разлагается восстановителями (глюкоза, натрия сульфит).

Цианкобаламин (витамин В2) несовместим с окислителями (H_2O_2 , KMnO_4 и др.), восстановителями (натрия бисульфит, цистеин и др.), с тяжелыми металлами.

Легко окисляются также ретинол (витамин А), рибофлавин (витамин В2), токоферола ацетат (витамин Е ацетат).

Легко окисляются амидопирин, анальгин.

При окислении амидопирин образуются неактивные окрашенные в сине-фиолетовый цвет соединения.

Примером современного подхода к предупреждению несовместимости является стабилизация порошков, содержащих кислоту ацетилсалициловую, димедрол, кислоту аскорбиновую и кальция лактат («Антигриппин»). В результате взаимодействия кислоты аскорбиновой с димедролом и кальция лактатом порошки при хранении отсыревают и изменяют окраску. При добавлении аэросила порошки пригодны для применения в течение 2 месяцев. Путем отдельного гранулирования кислоты аскорбиновой и остальных компонентов удалось продлить срок годности «Антигриппина» в форме таблеток до 1 года.

Для преодоления фармацевтической несовместимости необходимо разрабатывать новые способы их преодоления, использовать более эффективные стабилизаторы, эмульгаторы, растворители, специальные упаковки и т.д.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТРАВ ПО ВКУСУ

В летний период хорошо если вы займетесь заготовкой лекарственных препаратов от всех болезней, особенно сложными, в которых содержится 108 или 72 компонента. Чтобы это успешно делать, надо знать, по каким признакам можно компоновать травы и прочие вещества между собой.

Древние мудрецы все вещества классифицировали по вкусам, силе воздействия, соответствию и свойству.

- **Сладкий** вкус наиболее силен по лечебной силе, укрепляет, увеличивает силы тела, способствует свариванию соков тела, обладает небольшой теплотворной способностью.
- **Кислый** вкус обладает вяжущими, охлаждающими и высушивающими свойствами, возбуждает аппетит, насыщает, размельчает пищу, способствует перевариванию, открывает закупорку и делает проходимым кишечник и промывает его.
- **Соленый** вкус обладает очищающими свойствами, вытягивает затвердевшее, застрявшее, закупорившее, удаляет плесень, умеренно разогревает.
- **Горький** вкус лечит потерю аппетита, болезни желчи, изгоняет глистов, помогает при отравлениях и жажде, обладает сильными очищающими, отрывающими и бактерицидными свойствами, умеренно охлаждает.
- **Жгучий** вкус улучшает пищеварение и аппетит, сушит жир и гной, раскрывает сосуды, обладает разреживающими, омывающими и растворяющими свойствами, очень сильно разогревает.
- **Вяжущий** вкус обладает высушивающими свойствами, сушит гной, кровь, желчь, заживляет раны, улучшает цвет кожи, сильно охлаждает.
- **Терпкий** вкус похож на вяжущий, сгущает соки и охлаждает.
- **Безвкусное** - увлажняет, размягчает и расслабляет