ТЛФ фарм 8 занятие на 30.03.2020г. Тема: Эмульсии. Технология приготовления эмульсий.

**Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта.**Этот этап так же, как и в случае суспензий, имеет большое значение с точки зрения выявления несовместимости. Следует отличать от лекар­ственной формы «эмульсии» несмешиваемость, взаимную нерас­творимость жидкостей в результате несовместимости, когда не мо­гут быть обеспечены однородность и точность дозирования.

При проверке доз в эмульсиях для внутреннего применения учитывают, что их изготавливают в концентрации по массе, рас­считывают общую массу препарата по прописи рецепта и далее поступают так же, как в случае проверки доз в микстурах. При этом возникает некоторая условность при расчете числа приемов препарата, связанная с противоречием между объемными едини­цами измерения жидкости в ложке и массой изготавливаемой эмульсии.

Для изготовления эмульсий используют: персиковое, оливко­вое, подсолнечное, касторовое, вазелиновое, облепиховое и эфир­ные масла, масло шиповника а также рыбий жир, бальзамы (баль­зам Шостаковского), масляные растворы витаминов (A, D, Е), гормонов; бензилбензоат, скипидар и другие, несмешивающиеся с водой, жидкости. Если в прописи рецепта нет указания, какое масло следует взять, в соответствии с ГФ используют персико­вое, оливковое или подсолнечное масла.

**Расчеты.**Если концентрация эмульсии в прописи рецепта не указана, изготавливают 10% эмульсию (1: 10), т. е. из К) г масла или семян изготавливают 100 г эмульсии. Эмульгатор и его коли­чество выбирают индивидуально с учетом свойств масла или мас­ляного раствора и эмульгатора.

Желатозу применяют в количестве 50 % массы масла или мас­ляного раствора. Воду для образования первичной эмульсии рассчитывают как полусумму массы масла (или масляного раствора) и массы стабилизатора. Воду для разбавления первичной эмуль­сии рассчитывают как разность массы выписанной эмульсии и массы масла, эмульгатора и воды, предназначенной для получе­ния первичной эмульсии (корпуса). При использовании 10% геля крахмала количество воды, используемой для разбавления корпуса эмульсии, рассчитывают как разность массы эмульсии и массы масла (или масляного раствора), а также массы 10 % геля крахмала.

Расчеты, связанные с изготовлением семенных эмульсий, очень просты. Для изготовления 100, 0 г эмульсии берут 10, 0 г подго­товленных соответствующим образом семян. Для предваритель­ного измельчения семян используют небольшое количество воды (1/10 массы семян).

В фармацевтической практике достаточно часто используют низкоконцентрированные эмульсии эфирных масел (ароматные воды).

*Вода укропная*0, 005 %

**Состав**:

- масло фенхелевое, 0, 05 г

- вода очищенная, До I л

***Вода мятная*0, 044 %**

 **Состав:**

- масло мяты перечной, 0, 44 г

- вода очищенная,  До 1 л

Ароматные воды обладают антисептическим, спазмолитиче­ским, слюногенным действием, повышают двигательную и вса­сывающую функции желудка и кишечника, обладают корригиру­ющим действием. Укропную воду часто используют в гериатрии и педиатрии как средство при метеоризме. Ароматные воды как низко концентрированные эмульсии и микстуры с их содержа­нием изготавливают в массообъемной концентрации и дозируют по объему.

Учитывая, что ароматные воды — не только дисперсионная среда, но и фармакологически активный компонент препарата, при изготовлении микстур на основе ароматных вод концентри­рованные растворы других лекарственных веществ не применяют и объем ароматной воды за счет изменения объема при растворе­нии порошкообразных веществ не уменьшают. Поэтому объем из­готовленной микстуры будет больше теоретического на величину прироста объема, возникающего при растворении веществ, что учитывают при анализе.

**Технология изготовления.**Образование эмульсий (эмульгирова­ние) может происходить как в результате конденсации (выделе­ния новой дисперсной фазы), так и при диспергировании одной жидкости в другой. Диспергирование может происходить самопроизвольно или в результате механического воздействия. Самопро­извольное эмульгирование возможно при очень низких значениях поверхностного натяжения границы раздела двух жидкостей (ме­нее сотой доли мН/м) и приводит к образованию термодинами­чески равновесных микроэмульсий. Самопроизвольное эмульги­рование может происходить и в результате диффузионного пере­носа веществ (обычно ПАВ) из одной фазы в другую.

Для механического эмульгирования применяют различные го­могенизаторы и диспергаторы. В аптеках эмульсии изготавливают в ступках или аппаратах РТ-1, РТ-2, смесителях эмульсий и су­спензий (СЭС), с использованием мешалок различной конст­рукции. В составе эмульсии могут быть выписаны лекарственные и вспо­могательные вещества различной растворимости: растворимые в воде, растворимые в масле и вещества, не растворимые ни в дис­персной фазе, ни в дисперсионной среде.

В случае изготовления эмульсий первого рода (масло и воде) гидрофильные растворимые вещества растворяют в воде очищен­ной, предназначенной для разбавления первичной эмульсии, т. е. в дисперсионной среде; липофильные (жирорастворимые) веще­ства растворяют в дисперсной фазе. При изготовлении эмульсий второго рода (вода в масле), наоборот, водорастворимые веще­ства растворяют в дисперсной фазе; жирорастворимые вещества растворяют в дисперсионной среде (масле или липофилыюй жид­кости), предназначенной для разбавления корпуса эмульсии. Из веществ, не растворимых ни в жирах, ни в воде, изготавливают суспензии с готовой эмульсией по общим правилам изготовления суспензий.

При изготовлении эмульсий первого рода для внутреннего при­менения, содержащих фенилсалицилат, несмотря на раствори­мость в маслах, его вводят в водную дисперсионную среду эмуль­сии по типу суспензии, увеличивая концентрацию эмульгатора для его стабилизации (желатоза, гель крахмала). При этом дости­гается высокий антисептический эффект фенилсалицилата за счет гидролиза в воде с образованием кислоты салициловой и фенола в щелочной среде кишечника.

Жидкости (настойки, сиропы, экстракты жидкие) добавляют непосредственно к готовой эмульсии в центр флакона небольши­ми порциями, осторожно перемешивая. Часто при добавлении к водным растворам нашатырно-анисовых капель, эликсира груд­ного, водных извлечений, экстрактов, настоек, содержащих эфир­ные вещества, бальзамы, смолы, образуется микрогетерогенная система конденсационным методом. При этом чаще образуются комбинированные композиции (коллоидные растворы, суспен­зии, эмульсии). При изготовлении масляных эмульсий следует помнить, что масла не должны иметь температуру ниже 15°С.

Семена подразделяют на две группы: имеющие оболочку (мин­даль, арахис, тыквенные семена, грецкий орех) и не имеющие оболочку (семена мака). В зависимости от этого проводят их пер­вичную обработку. В семенных эмульсиях стабилизатором служат природные белки, дополнительно эмульгатор при их изготовле­нии не добавляют. Растительные белки семян могут дополнитель­но эмульгировать 60-100 % жирного масла по отношению к мас­се семян. Семенные эмульсии могут назначаться внутрь или при­меняться в качестве косметического молочка.

Эмульсии изготавливают с соблюдением требований санитар­ного режима, так как вода, белки, масла являются хорошей сре­дой для развития микроорганизмов. Изготовление включает сле­дующие стадии: получение первичной эмульсии (корпуса эмуль­сии); разбавление первичной эмульсии; фильтрование; введение лекарственных веществ; упаковка; оформление к отпуску из апте­ки (маркировка); контроль на стадиях изготовления, контроль изготовленной эмульсии и при отпуске из аптеки.

*Изготовление масляных эмульсий для внутреннего применения.*Изготовление эмульсии на основе желатозы на­чинают с получения первичной эмульсии. Эта стадия очень важ­на, так как от ее качества зависит качество готового препарата.

В сухой гладкой ступке большого размера (№ 6 или 7) растира­ют желатозу с рассчитанным количеством воды очищенной для получения первичной эмульсии. Затем из фарфоровой выпари­тельной чашки каплями добавляют масло или масляный раствор (например, ментола, [эфирных масел](https://studopedia.ru/7_25625_efirnie-masla.html) и др. ).

При изготовлении масляных растворов в масле ментол, тимол, камфору и другие предварительно растворяют при температуре 40 — 50 С. Эфирное масло (мяты перечной, эвкалипта и др. ) до­бавляют после охлаждения раствора.

При добавлении масла или масляного раствора к эмульгатору каждую последующую порцию добавляют только тогда, когда пре­дыдущая порция эмульгирована, при этом можно слышать харак­терное потрескивание — крепитацию. Пестик держат большим, ука­зательным и средним пальцами, вращают быстро спиралеобразны­ми движениями против часовой стрелки, не изменяя направления вращения. В процессе эмульгирования массу тщательно снимают цел­лулоидной пластиной несколько раз со стенок ступки и головки пестика, чтобы не оставалось капель неэмульгированного масла.

Корпус эмульсии представляет собой густую беловатую массу (крем). Готовность первичной эмульсии проверяют каплей воды. Если капля воды, нанесенная на стенку ступки, растекается по поверхности первичной эмульсии, изготовление эмульсии перво­го рода (масло в воде) можно считать законченным. Готовую пер­вичную эмульсию оставляют в покое на 3 — 5 мин для завершения стабилизации системы и еще раз перемешивают.

Полученную первичную эмульсию осторожно, небольшими порциями разбавляют водой или раствором лекарственных веществ, осторожно перемешивая содержимое ступки. В воде для разбавле­ния эмульсии предварительно растворяют водорастворимые ве­щества (например, экстракт красавки и др. ) Экстракты лучше растворять, предварительно растирая в выпарительной чашке, затем смывать в подставку, фильтруя через небольшой тампон ваты, промытый водой.

После разбавления при необходимости эмульсию фильтруют через двойной слой марли в предварительно взвешенный флакон для отпуска или в подставку (если эмульсию используют для даль­нейшего суспендирования лекарственных веществ). Эмульсии нельзя фильтровать через фильтровальную бумагу, так как она задерживает масло.

В освободившейся после изготовления эмульсии ступке измель­чают гидрофильные вещества, вводимые в состав эмульсии, как при изготовлении суспензии, с водой очищенной\* (1/2 массы ве­щества — правило оптимального диспергирования). Затем частью изготовленной эмульсии смывают содержимое ступки во флакон для отпуска. Правило дробного фракционирования не применя­ют, учитывая мутность и вязкость среды.

\* Допускается использование для предварительного диспергирования изго­товленной эмульсии.

В освободившейся ступке измельчают нерезкогидрофобные ве­щества и сдвигают из центра ступки. В ступке измельчают эмульга­тор с рассчитанным количеством воды очищенной\*, постепенно по частям добавляют порошок измельченного вещества, тщательно перемешивают. Смывают первичную пульпу оставшимся количеством эмульсии во флакон для отпуска. Все тщательно перемешивают. Добавляют небольшими порциями, осторожно перемешивая, си­роп сахарный и другие жидкости (в случае их выписывания в про­писи рецепта).

Контролируют массу препарата. В случае необходимости дово­дят до требуемой массы в соответствии с прописью рецепта.

Изготовление эмульсии на основе 10% геля крахмала начинают с его приготовления (см. гл. 14). К полу­остывшему гелю, помещенному в ступку, добавляют по каплям масло или масляный раствор. Образующуюся первичную эмульсию разбавляют рассчитанным объемом воды или предварительно из­готовленным раствором водорастворимых лекарственных веществ. Фильтруют через двойной слой марли во флакон для отпуска или в подставку, если затем необходимо будет ввести лекарствен­ные вещества, как при изготовлении суспензии. В этом случае в освободившуюся ступку помещают гидрофильные вещества, вво­димые, как при изготовлении суспензии, и растирают с водой очищенной (или частью изготовленной эмульсии) по правилу оптимального диспергирования. Частью изготовленной эмульсии смывают во флакон для отпуска.

В освободившейся ступке измельчают нерезкогидрофобпые ве­щества и сдвигают порошок из центра ступки, помещают туда часть 10 % раствора крахмала и, постепенно добавляя к нему пред­варительно измельченное вещество, тщательно перемешивают. Смывают первичную пульпу оставшимся количеством эмульсии во флакон для отпуска. Небольшими порциями при постоянном перемешивании добавляют сироп сахарный или другие жидкости (в том случае, если они содержатся в прописи рецепта и совмести­мы с эмульсией). Контролируют массу препарата. При необходимости доводят до требуемой массы в соответствии с прописью рецепта.

Изготовление эмульсии на основе яичного желтка. Яйцо тщательно моют, ополаскивают стерильной во­дой очищенной, протирают стерильной марлевой салфеткой и выдерживают в холодильнике. Ступка и пестик должны быть про-стерилизованы и хорошо охлаждены перед изготовлением эмуль­сии. Масло и воду очищенную стерильную также выдерживают в холодильнике.

Скорлупу яйца надкалывают посередине осторожным ударом ножа над фарфоровой выпарительной чашкой, разделяют на две половинки. Перемещая желток из одной половины скорлупы в другую, сливают белок, а желток переносят в ступку и растирают с маслом (или масляным раствором лекарственных веществ) до получения вязкой потрескивающей первичной эмульсии.

Первичную эмульсию постепенно разбавляют стерильной охлажденной водой или водным раствором лекарственных веществ. Фильтруют через двойной слой марли в предварительно взвешен­ный флакон для отпуска или подставку, если эмульсия будет ис­пользована для измельчения веществ, вводимых в состав эмуль­сии, как при изготовлении суспензии. Далее действуют так, как описано ранее.

*Изготовление масляной эмульсии для наружного применения.*Рассмотрим последовательность операций на примере эмульсии бензилбензоата, широко применяемой для лечения чесотки. Отдель­но в подставке с теплой водой растворяют мыло медицинское и при энергичном встряхивании добавляют небольшими порциями бензилбензоат (эмульгируют). В выпарительной чашке на водяной бане расплавляют эмульгатор Т-2, количественно переносят в го­рячую ступку и растирают с 2 мл горячей воды. Полученную пред­варительно эмульсию бензилбензоата по частям добавляют в ступку с эмульгатором Т-2, тщательно перемешивая.

*Изготовление семенных эмульсий.*Кроме жирного масла семена содержат значительное количество растительных белков — стаби­лизаторов семенных эмульсий. Изготовление эмульсий из семян сводится к извлечению водой очищенной из мелко измельченных семян водорастворимых ком­понентов, жира и жирорастворимых веществ.

**Технология состоит из следующих стадий:**

- обработка семян;

- изготовление первичной эмульсии;

- разбавление первичной эмульсии водой (растворами или гидрофильными жидкостями);

- фильтрование;

- введение лекарствен­ных веществ;

- упаковка, оформление к отпуску (маркировка);

- кон­троль на стадиях изготовления, изготовленной эмульсии и при отпуске из аптеки.

Семена и ядра орехов предварительно обливают горячей водой очищенной (температурой около 60 °С) и оставляют в ней на 10 мин. Затем очищают их от кожицы (плотной бурой оболочки), протирая между слоями марли. В этой оболочке содержатся ду­бильные вещества, которые снижают эмульгирующую способность белков. Температура воды не должна быть выше 60 °С, так как это может вызвать свертывание различных белков и ферментов, со­держащихся в семенах. Тыквенные семена освобождают только от твердой оболочки в сухом виде, срезая ее ножницами, а тонкую буро-зеленую оболочку оставляют, так как в ней содержатся ан-тигельминтные вещества. Семена мака два раза обливают па час­том сите водой, очищенной при температуре примерно 60 С, что в значительной степени облегчает их дальнейшее измельчение.

Подготовленные семена помещают в специальную высокую семенную ступку с длинным пестиком, добавляют воду очищен­ную (1/10, массы семян) и толкут до получения однородной каши­цы. Затем добавляют остальную воду или раствор лекарственных веществ и тщательно перемешивают.

Готовую смесь фильтруют через двойной слой марли во взве­шенный флакон для отпуска, промывая остаток частью воды, предназначенной для разбавления эмульсии, ополаскивая ею пе­стик и ступку. В случае необходимости доводят водой очищенной до требуемой массы. При изготовлении эмульсии семян тыквы их оставляют в составе эмульсии, что обеспечивает продолжение экстракции действующих веществ при хранении.

Семенные эмульсии можно получить методом двойной экст­ракции. Сначала измельченные семена обрабатывают частью воды очищенной, извлечение фильтруют, как описано выше. Отделен­ные выжимки семян вновь помещают в семенную ступку и обра­батывают оставшимся количеством воды, фильтруют и оба филь­трата тщательно смешивают.

*Изготовление ароматных вод и микстур на их основе.*Воды аро­матные изготавливают в асептических условиях. Рассчитанное ко­личество соответствующего масла эфирного в течение 1 мин энер­гично смешивают с водой до однородного состояния.

Технология изготовления микстур на основе ароматных вод подчиняется общим правилам. В подставку отмеривают указанный в прописи объем воды мятной. В ней растворяют лекарственные вещества, фильтруют через тампон ваты, промытый водой, во флакон для отпуска, добавляют выписанные в рецепте жидкости (сироп сахарный, адонизид, настойки и др. ). Тщательно взбалты­вают, укупоривают, оформляют к отпуску.

При добавлении к водному раствору жидкостей, содержащих этанол, образуется микрогетерогенная система конденсационным методом. Для повышения ее дисперсности и стабильности жидко­сти следует добавлять в порядке увеличения в них концентрации этанола.

**Упаковка эмульсий, оформление их к отпуску и хранение.**Эмуль­сии упаковывают во флаконы или банки с широким горлом (для наружного применения). Укупоривают по общим правилам. Офор­мляют этикетками «Микстура», «Внутреннее» или «Наружное», снабжая предупредительными надписями или дополнительными этикетками: «Сохранять в прохладном месте», «Хранить в защи­щенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать». Срок хранения эмульсий, если нет соответствующих указаний в норма­тивных документах, не более 3 сут. Ароматные воды подлежат хра­нению в аптеках: укропная — 30 сут, мятная — в виде фасовки по 200 мл — 30 сут, в виде полуфабриката по 500 и 1000 мл — 15 сут.

**Контроль качества.**Большое значение для получения препарата высокого качества имеет контроль качества на стадии изготовле­ния первичной эмульсии (корпуса). В случае правильного изготов­ления корпуса эмульсии при ее перемешивании имеет место кре­питация; образующаяся эмульсия имеет цвет молока, капля воды (в прямых эмульсиях первого рода) или капля масла (в обратных, инвертных, эмульсиях второго рода) растекается по поверхности эмульсии.

Первичная эмульсия высокого качества разбавляется без по­следующего расслоения: водой и жидкостями гидрофильного характера (эмульсия первого рода); маслом или жидкостями липофильного характера (эмульсия второго рода).

Изготовленные эмульсии контролируют по массе; проверяют цвет, вязкость (в соответствии с нормативными документами). В зависимости от концентрации дисперсной фазы эмульсии могут быть слегка опалесцирующими (ароматные воды) и мутными, непрозрачными, молочно-белого цвета, различной консистенции.

Эмульсии должны быть однородными при исследовании под микроскопом, не должны расслаиваться при центрифугировании со скоростью 1, 5 тыс. об/мин, нагревании до 50 С и при низкой температуре.

**Тип эмульсии может быть установлен несколькими способами:**

- эмульсия типа «масло в воде» не расслаивается при добавле­нии воды и водных растворов; эмульсия типа «вода в масле» с водой не смешивается;

- капля инвертной эмульсии (вода в масле) в отличие от прямой эмульсии (масло в воде) растекается на парафиновой пластинке;

- капля эмульсии, помещенная на предметное стекло, сливает­ся с каплей воды (прямая эмульсия), с каплей масла (инвертная эмульсия);

- при наблюдении окраски дисперсионной среды под микроско­пом отмечают, что гидрофильная среда (вода) окрашивается в голубой цвет метиленовым синим (прямая эмульсия), липофиль-ная (масло) — Суданом III в оранжевый цвет (инвертная эмуль­сия);

- прямые эмульсии обладают электропроводностью (кондукто-метрия).

Тип эмульсии можно определить по методике ОСТ 18-304-76 и ТУ 18-21-81 для косметических кремов. Фильтровальную бумагу смачивают 20 % раствором кобальта хлорида, высушенного при тем­пературе 110°С и сохраняемого в эксикаторе. На фильтровальную бумагу наносят 2, 0 г эмульсии. Оставляют на 10—15 мин. Появление розовой окраски указывает на тип эмульсии «масло в воде»; отсут­ствие окраски свидетельствует об эмульсии типа «вода в масле».