**Лекция № 15**

**Тема:** «ВМС. Коллоидные растворы»

**План:**

### Растворы высокомолекулярных соединений (ВМС).

1. Коллоидные растворы.

### 1.Растворы высокомолекулярных соединений (ВМС).

*Высокомолекулярные вещества –* соединения, состоящие из больших молекул (макромолекул) с молекулярной массой от нескольких тысяч до миллионов и больше углеродных единиц.

Макромолекулы имеют форму длинных вытянутых или свёрнутых в спираль, или в виде глобул.

#### Классификация ВМС.

1. *По способу получения – это*

А) природные ВМС.

* 1. Белки – животные по происхождению:
     + желатин;
     + желатоза;
     + коллаген;
     + ферменты (пепсин, трипсин)
  2. Высшие полисахариды – ВМС растительного происхождения:
     + крахмал;
     + целлюлоза и её производные;
     + пектиновые вещества;
     + слизи;
     + камеди.
  3. Синтетические и полусинтетические ВМС:
     + поливиниловый спирт;
     + полистирол;
     + производные целлюлозы (метилцеллюлоза - МЦ, карбоксиметилцеллюлоза - КМЦ);
     + полигликоли;
     + полиамиды.

1. *По применению:*
   1. Лекарственные вещества (желатин, слизь, ферменты).
   2. Вспомогательные вещества – как основы или компоненты основ для мазей и суппозиториев:
      * Эмульгаторы (желток и белок жидкого яйца, камеди, желатоза и др.)
      * Стабилизаторы (желатоза, производные МЦ, бентониты, твин-80, трилон-Б, консерванты – спирты, фенолы, кислоты и др.);
      * Пролонгаторы (в основном синтетические и полусинтетические ВМС).

Некоторые ВМС применяют как лекарственные вещества (ЛВ), так и вспомогательные.

Растворы ВМС являются разновидностью истинных растворов и относятся к однофазным молекулярно-дисперсным системам, т.е. – это гомогенные системы.

Растворы ВМС имеют малое осмотическое давление и малую скорость диффузии. Они представляют собой однофазную гомогенную систему.

Растворению ВМС предшествует набухание.

**Набухание** – это самопроизвольный процесс увеличения объёма ВМС за счёт поглощения воды.

Набухание может быть неограниченным и ограниченным.

Неограниченное набухание заканчивается растворением, т.е. ВМС поглощает растворитель, а затем при той же температуре переходит в раствор.

При ограниченном набухании ВМС поглощает растворитель, а само в нём не растворяется, образуется студень, т.к. сохраняются прочные мостики (связи между молекулами), которые растворитель не в состоянии разорвать. Для получения раствора необходима энергия – подогревание.

На этих свойствах основана **классификация ВМС**:

1) ограничено набухающие;

2) неограниченно набухающие.

Растворы ВМС обладают значительной вязкостью, поэтому их процеживают через марлю. Растворы ВМС не очень устойчивы, т.к. при определённых условиях возможно нарушение их устойчивости.

### *Изготовление растворов из неограниченно набухающих веществ.*

К неограниченно набухающим веществам относятся:

* Пепсин, трипсин (ферменты);
* Экстракты и экстракты-концентраты;
* Камеди.

#### Растворы Пепсина

*Пепсин* – протеолитический фермент, получаемый из слизистой оболочки желудка свиньи.

Применяют 2, 3, 4% растворы, обязательно в сочетании с HCl, т.к. его активность проявляется при pH = 1,8 – 2 (т.е. в слабокислой среде).

**Пример № 1** **Rp.:** Sol. Acidi hydrochlorici 4 ml

Pepsini 4,0

Aquae purificatae 150 ml

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

**Опр.** Это ЖЛФ для внутреннего применения, водный раствор неограниченно набухающего ВМС, гомогенная система, истинный раствор.

**Т.О.** Готовят согласно ГФ и пр.№ 249н массо-объемным способом, соблюдая сан. режим.ВМС пепсин растворяют только в растворе HCl слабой концентрации.

**Расчеты:**

Vобщ. = 150мл + 4мл = 154 ml

Проверяем дозы: ВРД = 2мл ВСД = 6мл

Концентрация кислоты не указана, поэтому используем 8,3%

4мл -----154мл

Хмл-----15мл (1 стол.ложка) Х = РД = 0,39мл, СД = 0,39 х 3 = 1,17мл

Дозы не завышены.

Если применяем раствор-концентрат HCl 10%, которого потребуется по рецепту 40 мл, то воды следует добавить 154 ml – 40 ml = 114 ml.

Пепсин легко инактивируется (разрушается) в растворах HCl высокой концентрации, поэтому мы будем растворять пепсин только в растворах HCl слабой концентрации.

Пепсин – сухое твердое вещество, поэтому надо подсчитать С% его.

4,0 ----154мл

Х -----100мл Х = 4,0х100/154 = 2,6% < 3%, поэтому КУО не используем.

**Т.П.** В подставку отмериваем 114 мл воды очищенной. Затем отмериваем 40 мл 10% HCl. Отвешиваем 4,0 Пепсина, растворяем в подставке. Раствор процеживаем в отпускной флакон. Раствор имеет вид опалесцирующей жидкости. Т.к. Пепсин является органопрепаратом, то лучше отпускать во флаконе оранжевого стекла.

Оформляют этикеткой «Внутреннее» и дополнительными этикетками «Хранить в прохладном и защищённом от света месте» и «Перед употреблением взбалтывать».

***Изготовление растворов из ограниченно набухающих ВМС*.**

К ограничено набухающим относятся желатин и крахмал.

**Желатин –** это смесь белковых веществ животного происхождения – продукт частичного гидролиза коллагена, содержащегося в соединительных тканях, коже, хрящах, сухожилиях и костях животных.

Благодаря наличию химических связей («мостиков») цепи макромолекул желатина «сшиваются» между собой и лишаются возможности оторваться друг от друга и перейти в раствор. В результате набухания образуется упругий студень. Однако студень может перейти в раствор, если нагреть растворитель, в который он погружен. Студень при этом плавится и неограниченно смешивается с растворителем.

Поскольку желатин относится к ограниченно набухающим ВМВ, то процесс растворения проводится в 2 стадии: набухание и растворение.

Мелкоизмельченный желатин помещают в фарфоровую чашечку и заливают 4-5 кратным количеством воды комнатной температуры и оставляем набухать на 30-40 минут. К набухшему желатину добавляют остальное количество воды и ставят на водяную баню, которая нагрета до 40-500С (повышение температуры является источником разрыва межмолекулярных связей) до полного растворения желатина. Теплый раствор процеживают во флакон для отпуска.

Раствор желатина с концентрацией выше 1,5 % необходима предупредительная надпись **«*перед употреблением подогреть до образования раствора»***, флакон необходимо погрузить в теплую воду, чтобы каркас студня разрушился и образовалась легкоподвижная жидкость.

**Пример № 2 Rp.:** Sol. Gelatinae 3% - 200 ml

D.S. Для клизмы.

**Определение**: ЖЛФ для наружного применения, однокомпонентный раствор ограничено набухающего ВМС, свободная дисперсная система гомогенная.

**Т.О**. Готовят согласно ГФ и пр.№ 249н массо-объемным способом, соблюдая сан. режим. Учитываем, что это ограничено набухающее ВМС.

**Расчеты:** Vобщ = 200мл

3,0 --------100мл

Х ----------200мл Х = 3,0 х 200/100 = 6,0

Смакс = +-2%/0,75 = 2,7% <3%,

ищем точный Vводы = 200 – (6,0 х 0,75) = 195мл

Для набухания воды необходимо = 6,0 х 5 = 30мл

Технология приготовления: отмериваем 30мл воды очищенной, отвешиваем 6,0 желатина и помещаем в выпарительную чашку, заливаем 5 кратным количеством воды (30ml) и ставим на 30 минут. Затем отмериваем 165 ml (195 – 30 = 165мл) воды, выливаем в чашку и ставим до полного растворения, процеживаем теплый раствор во флакон через марлю.

Герметически укупориваем, оформляем ППК, основную этикетку и дополнительные. Срок хранения 3 дня.

**Крахмал –** это природный полисахарид, получают из растений (картофельный, кукурузный, рисовый).

Растворы готовят по массе на основании фармакопеи 7 издания. Если концентрация раствора крахмала не указана, то готовят 2%.

**Состав:**

2,0 крахмала

8 ml холодной воды

90 ml горячей воды

Крахмал высыпают в стаканчик, добавляют холодную воду 8мл и перемешивают. Ставят остальную воду на плитку, дают закипеть и тонкой струйкой выливают взвесь крахмала в кипящую воду при постоянном перемешивании стеклянной палочкой. Даем закипеть 1 минуту, снимаем с плитки и выливаем в отпускной флакон, процеживая через марлю. Срок хранения 2 дня.

### 2.Коллоидные растворы

***Коллоидные растворы* — золи** (от лат. solutio раствор) это ультра- микрогетерогенные системы, в которых дисперсная фаза не растворима в дисперсионной среде. Это уже гетерогенная система.

#### В коллоидных растворах каждая частица является не просто дисперсной частицей в виде полимолекулярного агрегата коллоидных размеров с определенными физическими свойствами (кинетической подвижностью -электрическим зарядом), а представляет собой весьма сложное образование, оно получило название «мицелла».

#### В состав мицеллы входят:

#### - ядро кристаллической структуры или аморфного строения,

#### - двойной электрический слой из гидратированных ионов, диффузная часть двойного слоя, состоит из противоионов.

#### На поверхности ядра прочно адсорбированы ионы, которые определяют характер заряда частицы (потенциал определяющие ионы). За слоем потенциал определяющих адсорбированных ионов следует слой противоионов, который составляет адсорбционную оболочку мицеллы.

#### Ядро вместе с адсорбционной оболочкой называют коллоидной частицей (или гранулой), потому что она имеет конкретную физическую поверхность и обеспечивает гетерогенность коллоидных растворов.

#### В отличие от истинных растворов золи — это двухфазные системы. Частицы дисперсной фазы не видимы в обыкновенном и даже иммерсионном микроскопе.

#### Коллоидные растворы обладают очень низким осмотическим давлением.

#### В отраженном свете, коллоидные растворы опалесцируют или мутнеют, а в проходящем свете они прозрачные.

#### Диффузные процессы коллоидных растворов выражены очень слабо, растворы не проходят через полупроницаемую мембрану.

#### С технологической точки зрения наиболее важным свойствам коллоидных растворов, является их высокая степень лабильности, под влиянием различных факторов (добавление незначительного количества электролитов, сильным механическим воздействием, действие света), а иногда самопроизвольно без каких - либо видимых причин, коллоидные растворы подвергаются разрушению.

Коллоидные растворы термодинамические, неустойчивые системы.

При коагуляции золя, он переходит в гель. Поэтому в медицине применяют защищенные коллоидные комбинированные вещества, состоящие из высокодисперсного (собственно коллоидного) компонента и высокомолекулярного вещества, обладающего гидрофильным свойством и играющего роль стабилизатора. Сущность этого явления, называемого коллоидной защитой, заключается в адсорбции высокомолекулярного вещества частицами гидрофобного. В результате этого образуется адсорбционный слой, повышающий устойчивость коллоидной системы и гидрофобные коллоидные частицы приобретают гидрофильные свойства и способны легко растворяться в воде.

Благодаря защите коллоидов макромолекулами ВМВ, они приобретают агрегативную устойчивость, спонтанность растворения и обратимость.

Таким образом

1) золи характеризуются - наличием одноименного заряда,

2) и наличием водной оболочки за счет содержания белка.

При добавлении электролитов к коллоидным растворам нейтрализуется заряд и золь переходит в гель – образуется осадок, а процесс называется ***коагуляцией*.** Если идет самопроизвольно – это аутокоагуляция коллоида. Все происходит за счет времени, изменения постоянной температуры, воздействия света и механических воздействий.

***Пептизация*** – обратный переход геля в золь.

В фармацевтической практике нашли применения три коллоидных препарата:

**Колларгол, протаргол** – это искусственно созданные защищенные коллоиды серебра.

**Ихтиол** – это природно-защищенный коллоид.

Так как коллоидные растворы содержат в себе заряженные частицы, то при оформлении и отпуске коллоидных растворов и растворов полуколлоидов необходимы предупредительные надписи: «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном защищенном от света месте».

Используемые в фармацевтической практике, защищенные коллоиды и полуколлоиды (этакридина лактат) характеризуются различным агрегатным состоянием и различной растворимостью.

#### Растворы Протаргола.

*Протаргол* – это коллоидный оксид серебра, защищённый щелочным альбуминатом или защищённый продуктами гидролиза белка.

Состав: 8% – оксида серебра; 90% – это ВМС (белок). Препарат содержит много адсорбированных молекул воздуха.

Это коричневато-жёлтый или коричневый лёгкий аморфный порошок без запаха, слабо горького и вяжущего вкуса.

#### Растворы протаргола в воде готовят, используя его способность неограниченно набухать и самопроизвольно переходить в раствор.

#### *Технология приготовления*: протаргол высыпают тонким слоем на поверхность воды очищенной в широкогорлой подставке (готовят в выпарительной чашке) и оставляют в покое. При этом происходит постепенное набухание частичек протаргола, на границе раздела с водой и растворение.

#### Раствор благодаря значительной плотности опускается на дно, давая воде доступ к препарату. Порошок взбалтывать нельзя – образуется пена и

#### лекарственное вещество всплывает в виде комочков и это явление называется – *импликацией* (окутывать).

#### На разрезе эти комочки представляют собой плотно сжатый порошок протаргола, покрытый слоем студнеобразного протаргола, поглотившего некоторое количество воды.

#### Если раствор требуется процедить или профильтровать, то фильтруют через беззольный фильтр. Растворы протаргола в основном не процеживают и отпускают во флаконах темного стекла. Срок хранения 2% раствора 30 дней.

#### Растворы Колларгола

*Колларгол* – препарат серебра, защищённого продуктами щелочного гидролиза белка.

Состав: 70% оксида серебра; остальное – белок.

Колларгол представляет собой зеленовато-синевато-черные пластинки с металлическим блеском.

В связи с медленным набуханием колларгола растворы готовят путем растирания в ступке с небольшим количеством воды до полного растворения с последующим разбавлением остатка растворителя и обмывания ступки и пестика.

Полученный раствор обязательно процеживают через рыхлый ватный тампон или фильтруют через беззольный фильтр (недопустимо попадания кристаллов колларгола на слизистую, это может вызвать раздражение). Отпускают во флаконе оранжевого стекла.

#### Растворы Ихтиола

*Ихтиол* (защищенный золь) представляет собой приблизительно 50-55% водный раствор тиофеновых масел (сера), пептизированных в растворе аммонийных солей сульфотиофеновых и сульфоалкиловых кислот.

Ихтиол – это почти черная, в тонком слое бурая сиропообразная жидкость, со своеобразным резким запахом и вкусом, растворимое в воде и спирте. Вследствие высокой вязкости ихтиол растворяется медленно, поэтому рекомендуется его растворять в фарфоровой выпарительной чашке при перемешивании его с водой.

Если ихтиола прописано меньше 3%, то отмеривают всю воду и растворяют в ней.

Если 3% и более, то сначала отмеривают 2/3 от общего объема количества воды и растворяют ихтиол, затем выливают раствор в цилиндр и обмывают чашку и пестик и доводят водой до нужного объема.

Отпускают во флаконе темного стекла.

**Пример № 3 Rp.: Sol. Protargoli 2 % - 10 ml**

**D.t.d №10**

**S.** Капли в нос.

* Ж.Л.Ф раствор коллоидный, для наружного применения, гетерогенная система.
* Теоретическое обоснование: при приготовлении коллоидного раствора протаргола его наносят тонким слоем на поверхность воды. Согласно пр.№ 249 н и ГФ готовят массо-объемным способом, соблюдая сан. режим.
* Расчеты: Vобщ = 10мл х10 фл = 100мл С макс = +-3%/0,64 = 4,7%
* протаргола = 2,0 и 100 ml воды.

**Технология приготовления:**

Отмериваем 100 ml воды и выливаем в выпарительную чашку с большим диаметром. Отвешиваем 2,0 протаргола, высыпаем на капсулу и с капсулы высыпаем тонким слоем на поверхность воды и оставляем до полного растворения, после полного растворения перемешиваем, выливаем в подставку и фасуем по 10 ml на 10 флаконов темного стекла. Герметически укупориваем флакон, закрываем этикеткой. Выписываем ППК для ВАЗ. Срок годности 30 дней.

**Пример № 4 Rp.: Sol. Collargoli 0,5 % - 180 ml**

**D.S. Для спринцевания.**

* Ж.Л.Ф., свободная гетерогенная система коллоидный раствор, для наружного применения.
* Теоретическое обоснование: при приготовлении колларгола готовится путем растирания порошка в ступке с водой. Согласно пр.№ 249н и ГФ, готовят массо-объемным способом, соблюдая сан.режим.
* Расчеты: Vобщ = 180мл, Смакс = +-2%/ 0,61 = 3,3%
* 0,9 колларгола и 180 ml воды.

**Технология приготовления:**

Отмериваем 180 ml воды. Отвешиваем 0,9 колларгола высыпаем в ступку. Наливаем в ступку небольшое количество воды и пестиком начинаем растирать порошок с водой. Добавляем еще воды и продолжаем растирание порошка с водой. Процеживаем раствор (через рыхлый ватный тампон или через стеклянный фильтр) и оставшейся водой, порциями обмываем ступку, пестик и выливаем через воронку в отпускной флакон. Герметически укупориваем, оформляем ППК и этикетку для ЛПУ, срок годности 14 дней.

**Пример № 5 Rp.: Sol. Ichthyoli 3% - 200 ml**

**D.S. Для компрессов.**

* Ж.Л.Ф., свободная гетерогенная система, раствор коллоидный, для наружного применения,
* Теретическое обоснование: готовим согласно пр.№ 751н и ГФ готовят массо-объемным способом, соблюдая сан.режим. Ихтиол надо отвешивать в выпарительную чашку.
* Расчеты: 6,0 ихтиола и 200 ml воды. Концентрация 3%, поэтому растворяем в 2/3 воды от общего объема раствора.

**Технология приготовления:**

Отмериваем 2/3 воды в подставку. Тарируем весы Мора с выпарительными чашечками. Отвешиваем 6,0 ихтиола. Выливаем небольшое количество воды в выпарительную чашку и стеклянной палочкой начинаем растворять ихтиол в воде добавляя воду. Выливаем полученный раствор в цилиндр, добавляем воды и обмываем чашку, выливаем в цилиндр и доводим водой до 200 ml. Переливаем во флакон оранжевого стекла и оформляем к отпуску (не процеживаем).

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1. Что такое высокомолекулярные соединения? Привести примеры.

2. Правила приготовления раствора протаргола.

3. Правила приготовления растворов пепсина.

**Рекомендуемая литература**

**Основная:**

Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учеб.для мед. училищ и колледжей И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.

**Дополнительная:**

Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям [Электронный ресурс]: учеб. пособие. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970424995.html С. Н. Орехов; ред. В. А. Быков, А. В. Катлинский М.: ГЭОТАРМедиа, 2018.

**Электронные ресурсы**:

ЭБС КрасГМУ «Colibris»;

ЭБС Консультант студента ВУЗ;

ЭБС Консультант студента Колледж;

ЭМБ Консультант врача;

СПС КонсультантПлюс.