Тема №1.

Жидкие лекарственные формы. Суспензии.

Изготовление, оформление, оценка качества, хранение и отпуск в аптеках суспензий.

**Цель:** Формирование теоритических знаний о суспензиях , как лекарственной формы.

**План лекции:**

1.Суспензия , как ЛФ. Преимущества и недостатки

2.Стабилизаторы. Закон Стокса. Правило Дерягина.

3.Технология суспензий двумя методами. Оценка качества.

**Студент должен знать:**

1. Классификацию, характеристику, преимущества и недостатки суспензий как лекарственной формы.
2. Требования НД к качеству суспензий.
3. Виды ПАВ применяемые для приготовления суспензий.
4. Выбор технологии и вида упаковки в зависимости от физико-химических, технологических свойств лекарственных веществ.
5. Основные технологические стадии приготовления простых и сложных суспензий.
6. Правила приготовления суспензий.
7. Оценку качества, упаковку, оформление к отпуску суспензий.

**Студент должен уметь:**

1. Пользоваться НД для поиска необходимой информации по приготовлению и оценке качества суспензий .
2. Рассчитывать количество лекарственных веществ и воды для приготовления и оценке качества суспензий.
3. Приготовить суспензии с последовательным выполнением технологических операций.
4. Приготовить суспензии методами диспергирования и конденсационным.

**Вопросы для самоконтроля:**

1. Дайте определение суспензиям как лекарственной форме. Преимущества и недостатки суспензии по сравнению с другими лекарственными формами.
2. Укажите какова классификация суспензий.
3. Перечислите требования ГФ к оценке качества суспензий.
4. Охарактеризуйте суспензии как системы дисперсные?
5. Озвучьте правило Дерягина? Какова роль вспомогательной жидкости, применяемой при диспергировании твердых веществ?
6. Назовите прием используемый при изготовлении суспензий из нерастворимых в воде веществ, поверхность которых гидрофильна?
7. Приведите примеры стабилизаторов, применяемых при изготовлении?
8. Объясните механизм действия стабилизаторов, при суспендировании твердых веществ.
9. Перечислите особенности изготовления суспензий веществ с нерезко выраженными гидрофобными свойствами?
10. Каковы особенности изготовления суспензий камфоры, ментола?
11. Каковы особенности изготовления суспензий серы?
12. Дайте понятие что такое ресуспендируемость суспензий?
13. Как оценивают качество изготовленных в аптеке суспензий?
14. Каковы условия хранения суспензий?

**Литература:**

1. Фармацевтическая технология . Изготовление лекарственных препаратов: учебних/ А.С.Гаврилов.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010
2. ГФ 11издания, т.2.

**Темы СРС:**

1. Дисперсионный метод получения суспензий.
2. Использование приемов, повышающих дисперсность (правила Дерягина, прием дробного фракционирования)
3. Агрегативная и кинетическая устойчивость суспензий. Закон Стокса.
4. Конденсационный метод получения суспензий.
5. Образование суспензий при замене растворителя, под влиянием высаливающего действия одноименных ионов, в результате химического взаимодействия ингредиентов с образованием нерастворимого продукта реакции.

**РОт:** знает и владеет знаниями о суспензиях , как о лекарственной форме.

**СУСПЕНЗИИ**

**Суспензии***(Suspensiones)*- жидкая лекарственная форма для внутреннего, наружного и парентерального применения, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде (ГФ XI, вып. 2, с. 214). Размер частиц дисперсной фазы суспензий не должен превышать 50 мкм. В соответствии с требованиями фармакопеи США, Британского фармацевтического кодекса он должен составлять 10-20 мкм.

Суспензии представляют собой непрозрачные жидкости с размером частиц, указанном в частных статьях, не проходящие через бумажный фильтр и видимые под обычным микроскопом. Как микрогетерогенные системы суспензии характеризуются кинетической (седиментационной) и агрегативной (конденсационной) неустойчивостью.

При хранении суспензии неустойчивы, поэтому:

- перед употреблением суспензии взбалтывают в течение 1- 2 мин;

- вещества сильнодействующие и ядовитые лекарственной форме не отпускают.

Исключение составляет тот случай, когда количество вещества, выписанного в рецепте, не превышает высшую разовую дозу.

При прописывании в рецепте вещества списка А в количестве более высшей разовой дозы лекарственный препарат изготовлению не подлежит.

 **ПРЕИМУЩЕСТВА СУСПЕНЗИЙ**

Преимуществами суспензий перед другими лекарственными формами являются:

- удобство лекарственной формы для пациентов, особенно для детей, которые не могут глотать таблетки или капсулы;

- менее интенсивный вкус суспензий, чем растворов. Кроме того, имеется возможность коррекции вкуса лекарств введением сиропов, ароматизаторов;

- лекарственные средства в суспензиях более стабильны, чем в растворе. Это особенно важно при изготовлении лекарственных форм с антибиотиками.

**НЕДОСТАТКИ СУСПЕНЗИЙ**

Недостатками суспензий являются:

- физическая неустойчивость: осаждение (седиментация), соединение и увеличение размеров частиц (агрегация) и соединение твердой и жидкой фазы (конденсация). Данные физические явления приводят к осаждению или всплытию твердой фазы. Нарушается принцип однородности дозирования;

- необходимость пациенту перед применением интенсивно перемешивать суспензии для восстановления однородного состояния;

- неудовлетворительно малый срок годности - 3 сут .

**ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУСПЕНЗИЙ**

Седиментационная устойчивость суспензий определяется законом Стокса, согласно которому скорость седиментации прямо пропорциональна квадрату диаметра частиц, разности плотностей частиц и дисперсной среды и в 18 раз обратно пропорциональна вязкости среды:



Из закона Стокса следует: чем выше степень измельчения частиц и больше вязкость среды, тем выше седиментационная устойчивость суспензий. Кроме того, устойчивость суспензий зависит от степени сродства лекарственного вещества к дисперсионной среде, наличия элект- рического заряда частиц. В суспензиях частицы твердой фазы в случае хорошей смачиваемости дисперсионной средой покрыты сольватными оболочками, которые препятствуют коалесценции (объединению) час-

тиц (суспензии веществ с гидрофильными свойствами). Поэтому введение поверхностно-активных веществ (ПАВ) не требуется. При плохой смачиваемости сольватные оболочки не образуются, в результате чего происходит осаждение или всплывание твердых частиц (суспензии веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами).

 **МЕТОДЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ**

В фармацевтической технологии используют 2 метода изготовления суспензий:

- конденсационный (путем регулируемой кристаллизации). Например, к воде добавляют этанольные растворы кислот бор- ной, салициловой и др. Выпавшие кристаллы образуют суспензию;

- дисперсионный (путем измельчения кристаллических веществ в дисперсионной среде).

 **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ СУСПЕНЗИЙ**

Для повышения устойчивости суспензий с гидрофобными веществами используют:

**А. Загустители**- вещества, обладающие незначительной поверх- ностной активностью, но обеспечивающие стабильность суспензии за счет повышения вязкости системы.

Различают загустители:

- природные (камеди, альгинаты, каррагенаны, гуаровая смола, желатин);

- синтетические (MЦ, натрия карбоксиметилцеллюлоза );

- неорганические (аэросил, бентонит, магния алюмосиликат).

**Б. Стабилизаторы:**

- ПАВ, понижающие межфазное поверхностное натяжение на границе раздела фаз (твины, жиросахара, пентол, эмульгатор Т-2 и др.).

В таблице 20.1 представлены стабилизаторы и их концентрации, применяемые для изготовления суспензий гидрофобных веществ.

**Таблица** Стабилизаторы суспензий

|  |  |
| --- | --- |
| **Стабилизатор** | **Количество стабилизатора (г) на 1,0 лекарственного вещества** |
| **с резко выраженными гидрофобными свойствами** | **с нерезко выраженными гидрофобными свойствами** |
| Желатоза | 1,0 | 0,5 |
| Твин-80 | 0,2 | 0,1 |
| Крахмал | 1,0-5% геля | 0,5-5% геля |
| Mетилцеллюлоза | 1,0-5% геля |   |

**Примечание.**Для стабилизации суспензии серы для наружного при- менения рекомендуют использовать мыло медицинское в количестве 0,1- 0,2 г на 1,0 г серы. С медицинской точки зрения добавление мыла целесообразно, так как оно разрыхляет поры кожи, являясь ПАВ, и способствует глубокому проникновению серы, которую используют при лечении чесотки и других кожных заболеваний. Следует иметь в виду, что мыло в качестве стабилизатора серы рекомендуется применять только по указанию врача. Если в рецепте содержатся соли двухвалентных металлов, то количество мыла увеличивают до 0,3-0,4 г на 10 г серы. Одновременно рекомендуется проводить стерилизацию серы в суспензиях спиртом и глицерином.

***Правило 1***

Для стабилизации лекарственных веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами используют желатозу в соотношении 1:1, а с нерезко выраженными свойствами - 1:0,5.

Исключение: суспензия серы (см. табл. ).

**ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ**

Технологическая схема получения суспензий дисперсионным методом состоит из следующих стадий:

- подготовки;

- измельчения;

- смешивания;

- упаковки, оформления;

- контроля качества.

**1.** **Подготовительная стадия включает следующие технологические операции:**

- подготовку рабочего места;

- подготовку материалов, оборудования;

- расчеты, оформление обратной стороны ППК;

- приготовление растворов;

- взвешивание суспендируемых веществ.

**2.** **Стадия измельчения включает 2 технологические операции:**

- получение концентрированной суспензии (пульпы);

- получение разбавленной суспензии, в том числе фракционирование (взмучивание и отстаивание).

**Примечание.**Данная стадия обязательна для суспензий веществ, обладающих гидрофильными свойствами, и не обязательна для суспензий веществ, обладающих гидрофобными свойствами. Это объясняется седиментационной неустойчивостью первых и агрегативной неустойчивостью - вторых.

**А. Операция получения концентрированной суспензии.**Для получения концентрированной суспензии применяют операцию измельчения в среде жидкости. Введение жидкости способствует более тонкому измельчению частиц за счет раскалывающего действия сил поверхностного натяжения (эффект Ребиндера) (рис. 20.1).



Эффект Ребиндера

Впервые расклинивающее действие жидкости и понижение прочности твердых тел вследствие указанного воздействия были исследованы отечественным ученым П.А. Ребиндером в 1928 г. Эффект Ребиндера основан на разрушающем действии разности сил поверхностного натяжения жидкости внутри трещины твердого тела (см. рис. 20.1). Эффект определяется структурой твердого тела (наличие дислокаций, трещин), свойствами жидкости (вязкость) и ее количеством. В результате действия сил поверхностного натяжения происходит многократное падение прочности, повышение хрупкости твердого тела. Это облегчает и улучшает механическое измельчение различных материалов.

Б.В. Дерягин исследовал влияние эффекта Ребиндера на измельчение фармацевтических порошков. Им было определено оптимальное соотношение массы жидкости к массе твердого тела, которое при- мерно равно 1/2.

***Правило 2***

Для получения тонко измельченных лекарственных веществ рекомендуется сначала получать концентрированную суспензию путем растирания суспендируемых веществ в воде, растворах лекарс - твенных веществ или другой вспомогательной жидкости, взятой в количестве 1/2 от массы измельчаемого лекарственного вещества (правило Б.В. Дерягина, основанное на эффекте Ребиндера).

**Б. Операция получения разбавленной суспензии, в том числе фракционирование (взмучивание и отстаивание).**Целью операции является получение частиц размером менее 50 мкм. Частицы данного размера образуют суспензии, сохраняющие однородное состояние в течение 2-3 мин, т.е. того времени, которое необходимо на дозирование и прием лекарственной формы пациентом.

***Правило 3***

После получения концентрированной суспензии добавляют воду в количестве, превышающем 10-20 раз дисперсной фазы. Затем суспензию интенсивно перемешивают (прием взмучивания) и отстаивают в течение 2-3 мин с целью фракционирования частиц. Mелкие частицы находятся во взвешенном состоянии, крупные частицы оседают на дно. Тонкую взвесь сливают, осадок повторно измельчают и взмучивают с новой порцией жидкости. Операцию повторяют, пока весь осадок не перейдет в тонкую взвесь.

***Пример 1***

*Rp.: Amyli*

*Bismuthi subnitratis ana 3,0 Aq. риг. 200 ml*

*M.D.S. Протирать кожу лица.*

*В подставку отмеривают 200 мл воды очищенной. В ступке измельчают 3,0 г крахмала и 3,0 г висмута нитрата основного с 3 мл воды (правило Б.В. Дерягина), добавляют 60-90 мл воды, смесь взмучивают и оставляют в покое на 2-3 мин. Тонкую взвесь осторожно сливают с осадка во флакон. Остаток в ступке дополнительно растирают пестиком, смешивают с новой порцией воды, сливают. Измельчение и взмучивание повторяют, пока все крупные частицы не превратятся в тонкую взвесь.*

***Правило 4***

При изготовлении суспензий гидрофобных веществ с резко выраженными свойствами необходимо добавление этанола как при диспергировании трудно измельчаемых веществ.

***Пример 2***

*Rp.: Solutionis Natrii bromidi 0,5% - 120 ml*

*Camphorae 1,0*

*Coffeini-natrii benzoatis 0,5*

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

*В подставку отмеривают 112 мл воды очищенной, 5 мл раствора кофеина-натрия бензоата (1:10) и 3 мл раствора натрия бромида (1:5). В ступке растирают до растворения 1,0г камфоры с 10 каплями 95% этанола, добавляют 1,0 г желатозы и 1 мл приготовленного раствора лекарствен- ных веществ, смешивают до получения тонкой пульпы. Переводят пульпу в отпускной флакон раствором кофеина-натрия бензоата и натрия бромида, добавляя его по частям.*

***Правило 5***

При изготовлении суспензий, содержащих лекарственные вещества в концентрации 3% и более, их готовят по массе, поэтому в паспорте письменного контроля в данном случае обязательно указание массы тары и массы изготовленной суспензии.

***Пример 3****Rp.: Zinci oxydi Talci ana 5,0*

*Aq. purificata 100 ml*

*M.D.S. Протирать кожу лица.*

*В ступке смешивают 5,0 г цинка оксида и 5,0 г талька сначала в сухом виде, затем добавляют приблизительно 5 мл воды очищенной (правило Б.В. Дерягина), растирают до образования кашицеобразной массы. К тонкой пульпе добавляют по частям оставшуюся воду очищенную, перемешивая пестиком, переносят во флакон и оформляют.*

***Правило 6***

Суспензии не фильтруют.

**3. Стадия смешивания**включает введение других лекарственных веществ в виде растворов. Особенностью данной стадии является необходимость проверки совместимости как лекарственных веществ, так и их влияния на седиментационную устойчивость суспензий. Сильные электролиты и полярные вещества резко ухудшают ста- бильность суспензий.

***Правило 7***

Если в состав суспензии входят неорганические соли, то концентрированную суспензию лучше готовить, растирая вещество с очищенной водой, затем добавлять стабилизатор, а затем растворы солей в порядке возрастания концентрации.

**4.** **Стадия оформления и упаковки.**Суспензии упаковывают аналогично жидким лекарственным формам в тару, обеспечивающую сохранность качества препарата в течение срока годности. Наиболее удобной является упаковка суспензий в шприцы, снабженные переходниками, и дозаторы (рис. 20.2).

При оформлении обязательно наличие на этикетке дополнительных предупредительных надписей: «Перед употреблением взбалтывать», «Замерзание недопустимо», «Срок годности 3 суток».

**5.** **Оценка качества суспензий.**Качество приготовленных суспензий оценивают так же, как и других жидких лекарственных форм, т.е. проверяют документа-



**Рис.**Шприцы и насадки для дозирования суспензий

цию (рецепт, паспорт), оформление, упаковку, цвет, запах, отсутствие механических включений, отклонения в объеме или мас- се. Специфическими показателями качества для суспензий являются ресуспендируемость и однородность частиц дисперсной фазы.

**Ресуспендируемость.**При наличии осадка суспензии восстанавливают равномерное распределение частиц по всему объему при взбалтывании в течение 20-40 с после 24 ч хранения и за 40-60 с после 24-72 ч хранения.

**Однородность частиц дисперсной фазы.**Не должно быть неоднородных крупных частиц дисперсной фазы.

**Примечание.**Определение размера частиц проводится при микро- скопировании. Размер частиц дисперсной фазы не должен превышать размеров, указанных в частных статьях на суспензии отдельных лекарственных веществ (ФС, ВФС).