

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ**

АПТЕЧНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ

СУСПЕНЗИИ

Лекция для студентов специальностей
«Фармация» и «Клиническая фармация»

Заведующая кафедрой технологии лекарств НФаУ,
заслуженный деятель науки и техники Украины,

доктор фармацевтических наук, профессор

Татьяна Григорьевна Ярных

ПЛАН ЛЕКЦИИ

Введение

Характеристика суспензий

Случаи образования суспензий и их свойства

Факторы, влияющие на устойчивость гетерогенных систем

Закон Стокса

Расклинивающий эффект жидкости. Правило Дерягина

Стабилизация суспензий

Способы приготовления суспензий

Приготовление суспензий дисперсионным методом:

 с гидрофильными веществами

 с гидрофобными веществами

Прием взмучивания

Приготовление суспензий конденсационным методом

Оценка качества, хранение и совершенствование суспензий

Вопросы для самоконтроля

ЛИТЕРАТУРА

ВВЕДЕНИЕ

Суспензии занимают значительное место среди жидких лекарственных форм. Самую обширную группу всех используемых суспензий составляют суспензии для внутреннего применения, в состав которых входят лекарственные препараты, относящиеся ко многим фармакотерапевтическим группам.

К преимуществам суспензий можно отнести возможность получать лекарственные препараты пролонгированного действия (создавать депо лекарственных веществ), регулировать продолжительность их действия путем изменения величины частичек лекарственного средства, а также возможность одновременного использования лекарственных веществ как растворимых, так и нерастворимых в дисперсионной среде.

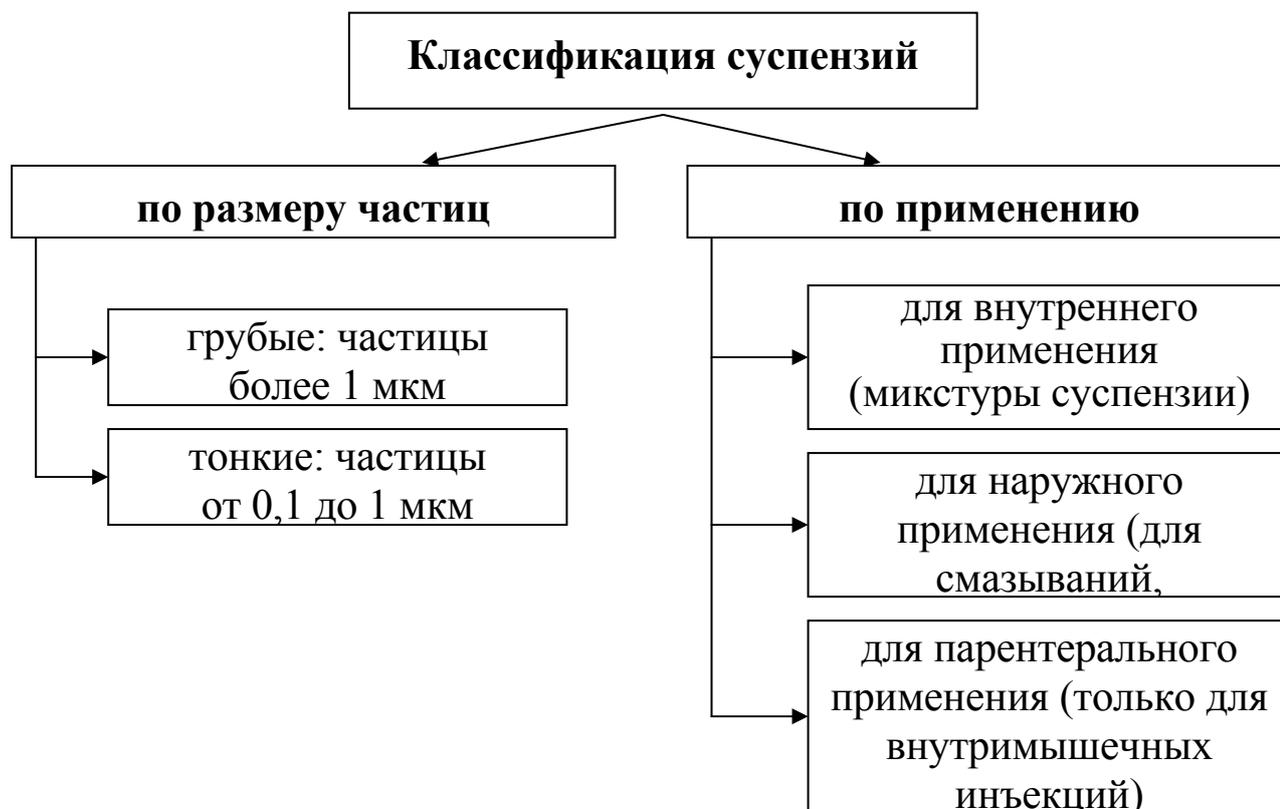
Суспензии позволяют широко варьировать потребительские качества корригирующими веществами, маскирующими неприятный вкус и запах лекарств. Кроме того, обволакивающее действие ряда лекарственных веществ наиболее полно проявляется при их применении в виде суспензий.

Повышение устойчивости суспензии путем тщательного измельчения лекарственных веществ является прерогативой фармацевта. При этом важно решение проблемы получения биологически доступных суспензий, обладающих физической устойчивостью, ресуспендируемостью, химической стабильностью и приятных на вкус. Этим и объясняется актуальность изучения данной лекарственной формы в курсе аптечной технологии лекарств.

ХАРАКТЕРИСТИКА СУСПЕНЗИЙ

Суспензии – жидкая лекарственная форма, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько мелкоизмельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде.

Суспензии (взвеси) – микрогетерогенные дисперсные системы, состоящие из твердой дисперсной фазы (лекарственные вещества) и жидкой дисперсионной среды (вода, неводные растворители и др.).



СЛУЧАИ ОБРАЗОВАНИЯ СУСПЕНЗИЙ

1. При назначении в составе жидких лекарств веществ, которые не растворимы в прописанном растворителе

2. При назначении растворимых веществ в количествах, превышающих предел их растворимости

3. В результате происходящих химических реакций образуются новые вещества, не растворимые в прописанном растворителе

4. При смешивании двух растворителей ухудшаются условия растворимости веществ

грубые
суспензии

тонкие
суспензии

СВОЙСТВА СУСПЕНЗИЙ

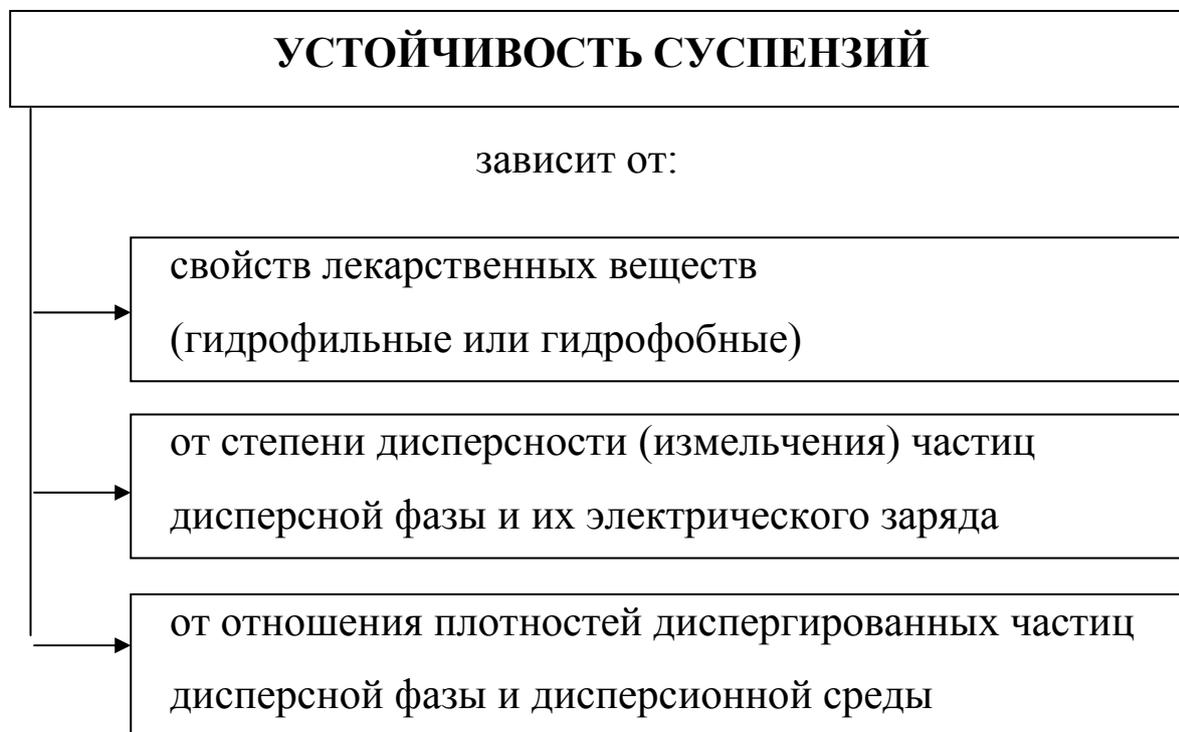
не обладают способностью
диффундировать

не обладают осмотическим давлением

отсутствует броуновское движение
молекул

способны к отстаиванию

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ГЕТЕРОГЕННЫХ СИСТЕМ. ЗАКОН СТОКСА



Флокуляция – всплывание больших хлопьевидных агрегатов гидрофобного вещества на поверхность воды.

Седиментация – оседание частиц лекарственного вещества.

Агрегативная устойчивость – это устойчивость против сцепления частиц.

Седиментационная устойчивость – это устойчивость против оседания частиц, связанных только с их размером.

ЗАКОН СТОКСА

Скорость оседания прямо пропорционально зависит от радиуса частиц дисперсной фазы, разности плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды и обратно пропорциональна вязкости дисперсионной среды.

$$V = \frac{2 r^2 \cdot (d_1 - d_2) \cdot g}{9 \cdot \eta},$$

где V- скорость движения (оседания), см/с;

r – радиус частиц дисперсной фазы;

d₁ – плотность частиц дисперсной фазы, г/см³;

d₂ – плотность дисперсионной среды, г/см³;

η – абсолютная вязкость дисперсионной среды,
г/см · с;

g – ускорение силы тяжести, см/с².

$$U = \frac{1}{V} = \frac{9 \cdot \eta}{2 r^2 \cdot (d_1 - d_2) \cdot g},$$

где U – устойчивость суспензии.

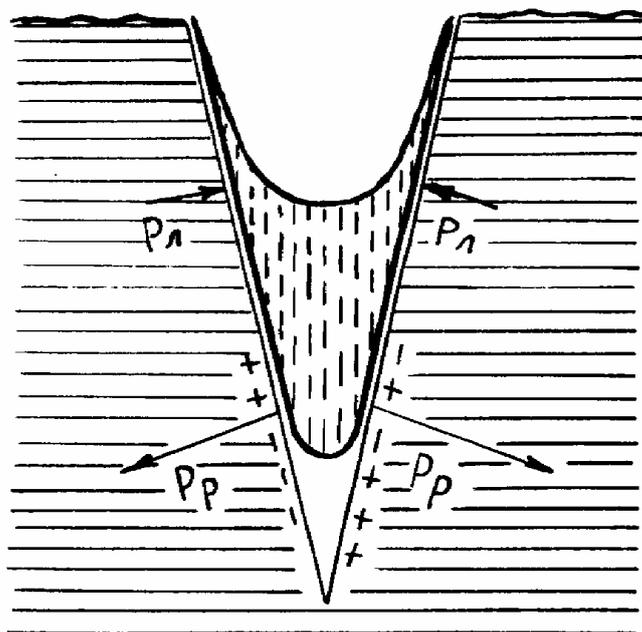
ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ СУСПЕНЗИЙ

необходимо:

повышать вязкость дисперсионной среды

как можно тоньше диспергировать твердые
частицы дисперсной фазы

СХЕМА РАСКЛИНИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЖИДКОСТИ («ЭФФЕКТ РЕБИНДЕРА»)



ПРАВИЛО ДЕРЯГИНА

Максимальный эффект диспергирования в жидкой среде наблюдается при добавлении 0,4-0,6 мл жидкости на 1,0 г сухого вещества (40-60%).

Для более тонкого измельчения твердого порошкообразного вещества жидкость берут в половинном количестве от его массы.

СТАБИЛИЗАЦИЯ СУСПЕНЗИЙ

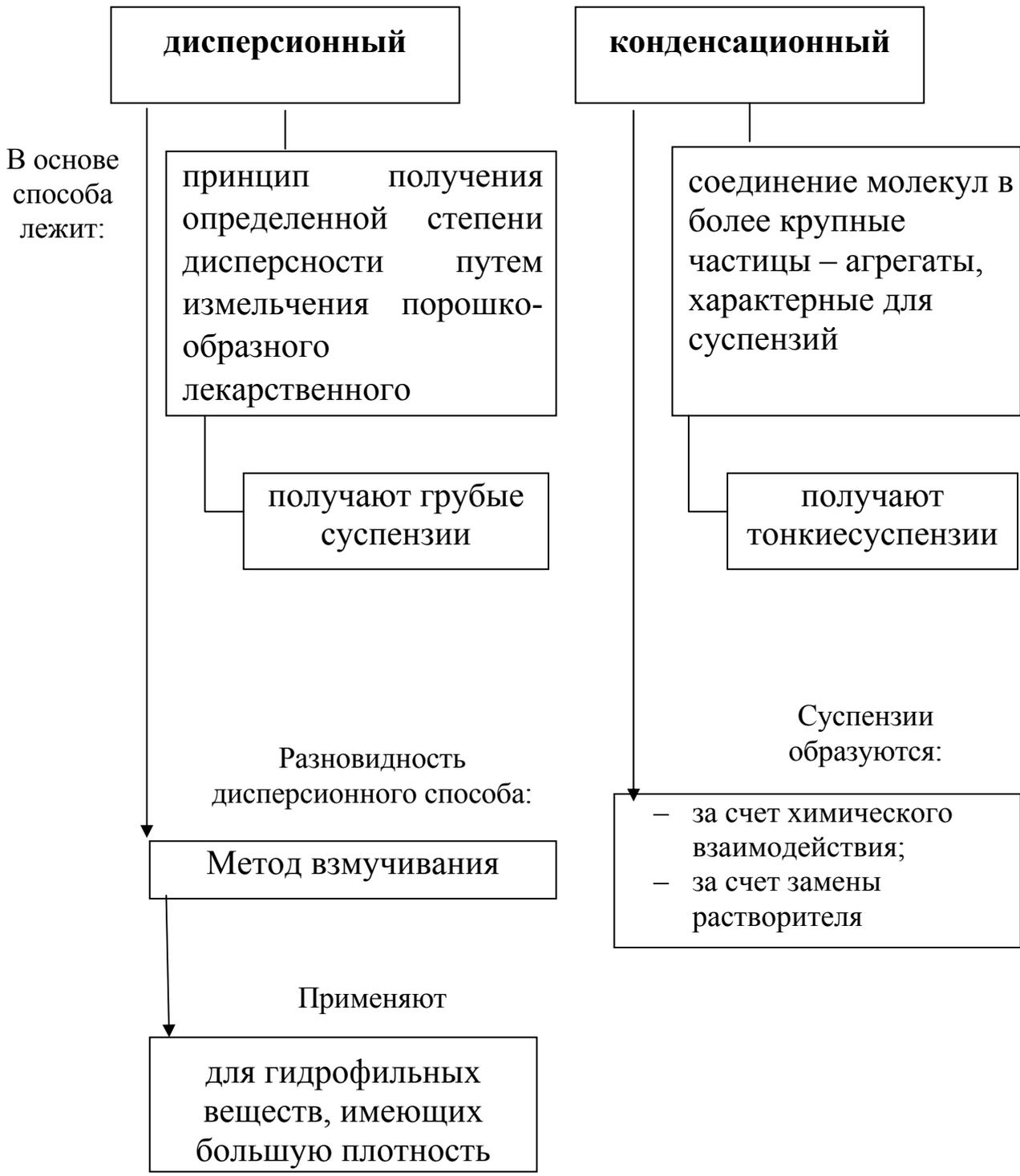
Соотношение между твердой фазой суспензии и защитными ВМС зависит от степени гидрофобности препарата и гидрофилизирующих свойств защитного вещества и устанавливается экспериментальным путем.

Количество стабилизатора на 1,0 г гидрофобного вещества

Количество стабилизатора, г	На 1,0 г вещества	
	с резко выраженными гидрофобными свойствами: камфора, ментол и др.	с нерезко выраженными гидрофобными свойствами: терпингидрат, фенилсалицилат и др.
Абрикосовая камедь	0,5	0,25
Желатоза	1,0	0,5
5% раствор метилцеллюлозы	2,0	1,0
Твин-80	0,2	0,1

Гидрофилизирующие свойства указанных защитных веществ проявляются в присутствии воды. Для образования первичной пульпы требуется количество воды, равное полусумме препарата и защитного вещества.

СПОСОБЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ



ПРИГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ ДИСПЕРСИОННЫМ МЕТОДОМ

(с гидрофильными веществами)

Технологическая операция (ТО) I

Лекарственное вещество растирают в ступке в сухом виде



ТО II

Растирают (по правилу Дерягина) с половинным количеством жидкости от массы сухого вещества



ТО III

Полученную смесь (пульпу) постепенно разбавляют водой, перемешивают и переносят во флакон для отпуска

Rp.: Zinci oxydi 10,0

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Для примочек.

ППК

Дата

№ рецепта

Zinci oxydi 10,0

Aquae purificatae 100 ml

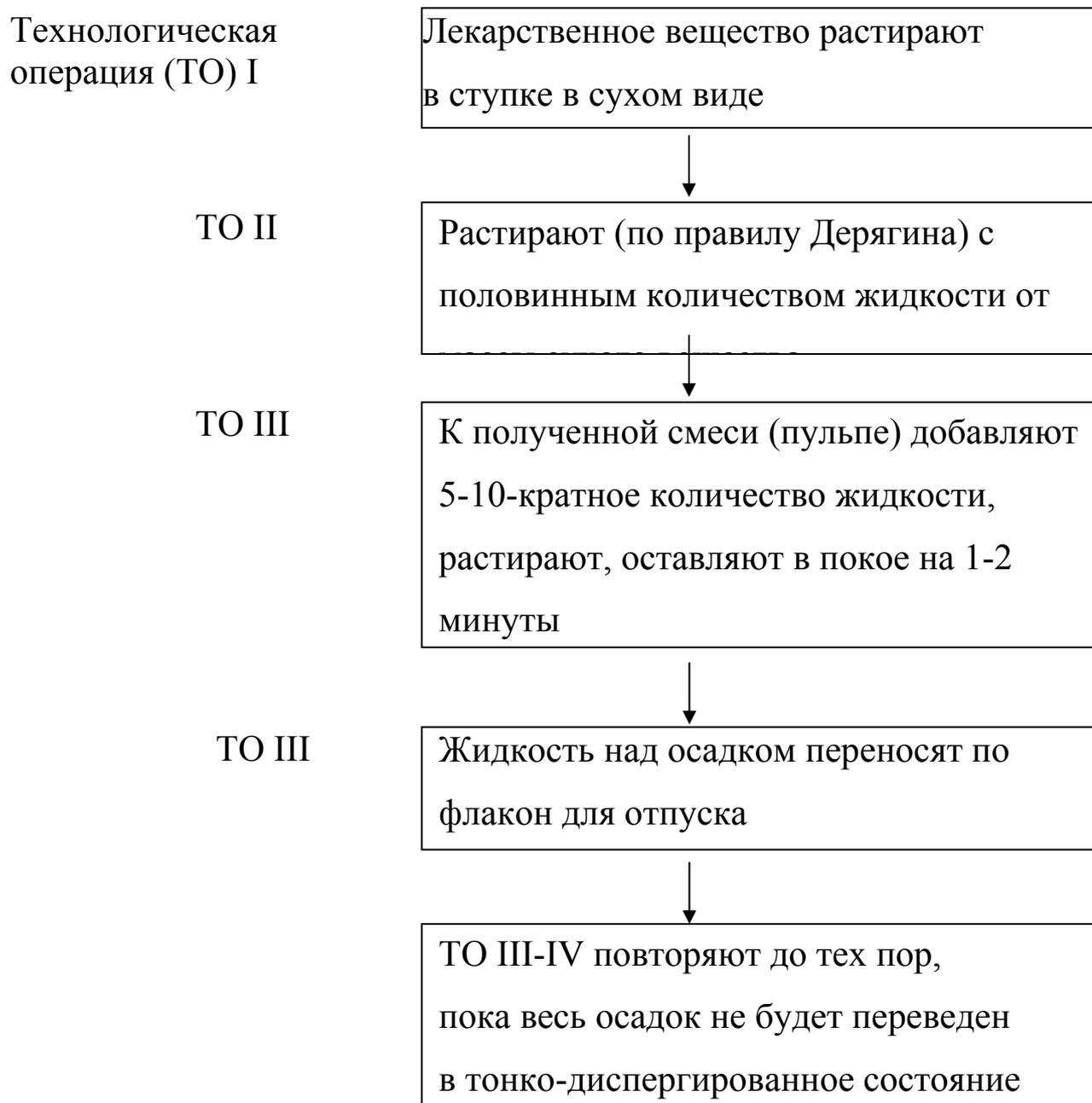
$m_{\text{общ.}} = 110,0$

Приготовил: (подпись)

Проверил: (подпись)

Оформляют этикетками «Наружное» и «Перед употреблением взбалтывать».

ПРИГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИЕМА ВЗМУЧИВАНИЯ



Rp.: Bismuthi subnitratіs 2,0

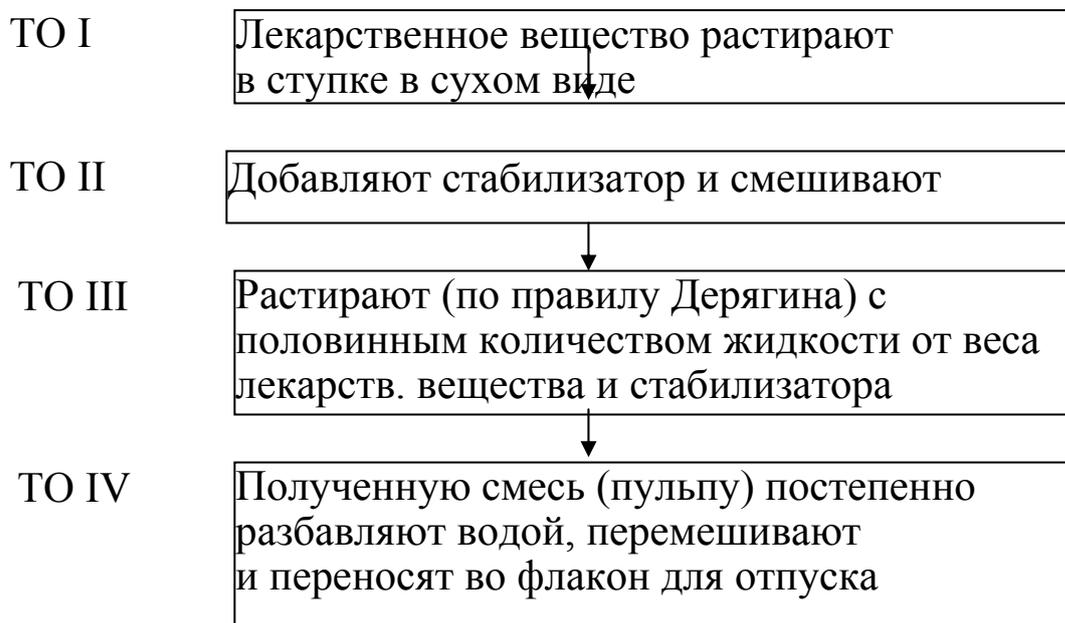
Aquae Menthae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке

3 раза в день.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ ДИСПЕРСИОННЫМ МЕТОДОМ

(с гидрофобными веществами)



Rp.: Therpini hydrati 2,0
Natrii hydrocarbonatis 2,0
Aquaе purificatae 100 ml
Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке
3 раза в день.

ППК

Дата № рецепта

Aquaе purificatae 80 ml

Solutionis Natrii hydro-
carbonatis 5% 20 ml

Therpini hydrati 2,0

Gelatosae 1,0

$V_{\text{общ.}} = 100 \text{ ml}$

Приготовил: (подпись)

Проверил: (подпись)

Rp.: Sulfuris praecipitati 2,0

Glycerini 5,0

Aquaе purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Втирать в кожу головы.

В качестве стабилизатора суспензий серы для наружного применения используют калийное или зеленое мыло из расчета на 1,0 г серы 0,1-0,2 г мыла.

Серу растирают с частью глицерина 0,8-1,2 г. К полученной пульпе добавляют остальной глицерин и очищенную воду, перемешивают и переносят смесь во флакон для отпуска. Во флакон добавляют 0,2 г калийного мыла и тщательно взбалтывают.

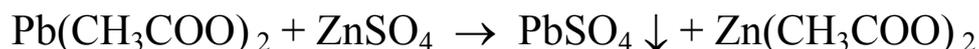
ПРИГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ КОНДЕНСАЦИОННЫМ МЕТОДОМ

Rp.: Calcii chloridi 10,0
Natrii hydrocarbonatis 4,0
Aquae purificatae 200 ml
Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке
3 раза в день.



Во флакон для отпуска отмеривают 100 мл воды очищенной, добавляют 20 мл 50% раствора кальция хлорида и 80 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната.

Rp.: Plumbi acetates
Zinci sulfatis ana 1,5
Aquae purificatae 100 ml
Misce. Da. Signa. Для уретральных
впрыскиваний.



В этом примере использовать раздельное растворение веществ нельзя, т.к. выпадут кристаллы свинца сульфата с острыми краями.

В ступке растирают твердые ингредиенты сначала в сухом виде, а затем добавляют воду в половинном количестве от массы сухих веществ, растирают до получения пульпы, добавляют остальное количество воды, перемешивают и сливают во флакон для отпуска.

Опалесцирующие и мутные микстуры образуются при добавлении к водным растворам настоек, жидких экстрактов, нашатырно-анисовых капель и др.

Осадки в этом случае образуются достаточно тонкими и хорошо распределяются в жидкой среде при взбалтывании.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА, ХРАНЕНИЕ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СУСПЕНЗИЙ

Для оценки качества суспензий проверяют:

- однородность частиц дисперсной фазы,
- время отстаивания,
- ресуспендируемость,
- сухой остаток.

Отклонение в содержании действующих веществ в 1 г (мл) суспензии не должно превышать $\pm 10\%$.

Суспензии отпускают во флаконах из бесцветного стекла с дополнительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». Хранят в прохладном месте.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СУСПЕНЗИЙ

поиск новых стабилизаторов, консервантов

внедрение инструментальных методов оценки качества

разработка средств малой механизации

приготовление «сухих суспензий»

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Дайте характеристику суспензий как дисперсной системы.
2. Перечислите случаи образования суспензий.
3. На основании Закона Стокса назовите факторы, влияющие на устойчивость суспензий.
4. Сформулируйте правило Дерягина.
5. Перечислите вспомогательные вещества, применяемые для стабилизации суспензий. Укажите их количества в зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ.
6. Назовите методы приготовления суспензий.
7. Укажите, в чем заключается прием взмучивания?
8. Перечислите показатели, которые используются для оценки качества суспензий

ЛИТЕРАТУРА

1. Технология и стандартизация лекарств. Сб. науч. Трудов. / Под ред. Георгиевского В.П. и Конева Ф.А. – Харьков: «Рирег», 1996, – С. 606-698.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Государственная фармакопея СССР, XI изд., вып. 1. – М.: Медицина, 1990. – С. 113, 194, 198.
4. Государственная фармакопея СССР, XI изд., вып. 2. – М.: Медицина, 1990. – С. 140.
5. Евстратова К.И., Купина Н.А., Малахова Е.Е. Физическая и коллоидная химия: Учеб. для фарм. вузов и факультетов / Под ред. К.И. Евстратовой. – М.: Высш. шк., 1990. – 487 с.

6. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Технология лекарств: Учеб. Для фармац. вузов и фак.: Пер. с укр./ Под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2002.– 704 с.
7. Биофармация: Учеб. Для студ. Фармац. вузов и фак./ А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец и др.; Под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2003.– 240 с.
8. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. Учеб. Для слушателей ин-тов, фак. Повышения квалификации специалистов фармации: В 2 т./ И.М. Перцев, И.А. Зупанец, Л.Д.Шевченко и др.; Под. ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. – Х.: Изд-во НФаУ, 1999.– Т.1.– 448 с.
9. Хмелевська С.С., Павличко С.С. Технологія виробництва лікарських засобів відповідно до правил GMP // Медицина України. – 1996. – № 4. – С. 46-48.
10. Наказ МОЗ України від 07.09.93 № 197 “Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем”.
11. Екстемпоральна рецептура (технологія, застосування). Рідкі лікарські форми: Довідник/ О.І. Тихонов, В.П. Черних, Т.Г. Ярних та ін.; За ред. О.І. Тихонова.– Х.: Вид-во НФАУ, 2000.– 208с.