

Суспензии

ЖЛФ

Лекция 12

Суспензии - жидкая лекарственная форма, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных ЛВ, распределенных в жидкой дисперсионной среде.

По применению:

1. суспензии для внутреннего применения,
2. суспензии для наружного применения (в том числе капли глазные)
3. суспензии для парентерального введения (внутримышечного)

Суспензия из аптеки может быть отпущена:

1. в готовом к применению виде,
2. в виде порошков или гранул для суспензий, к которым перед применением прибавляют воду или другую подходящую жидкость, количество которой должно быть указано в рецепте.

Свойства суспензий:

- Размер частиц в суспензиях составляет 0,1 – 50 (иногда до 100) мкм.
- Частицы различимы невооруженным глазом
- Суспензии – мутные, непрозрачные системы в проходящем и отраженном свете,
- Не устойчивы, при хранении наблюдается седиментация частиц (выделение осадка и осветление жидкости).

Преимущества суспензий

1. Высокая терапевтическая активность по сравнению с таблетками и порошками (при размере частиц ДФ менее 10 мкм);
2. Более высокая дисперсность твердых веществ, чем в таблетках и порошках;
3. Выраженное пролонгированное действие по сравнению с растворами (при наличии частиц ДФ размером 40 мкм)
4. более удобны в применении, чем таблетки и порошки;
5. Возможность коррекции вкуса и запаха ЛВ и ВВ, для использования в детской практике,
6. Снижение отрицательного воздействия желудочного сока на ЛВ;
7. Возможность отпуска суспензий в виде сухого полуфабриката (гранул), суспендируемого при добавлении воды непосредственно перед применением, что увеличивает срок хранения.

Методы изготовления суспензий:

1. Дисперсионным (диспергирования);
2. Конденсационным.

В основе первого метода лежит процесс измельчения частиц.

В основе второго метода – укрупнение частиц в результате агрегации (конденсации) или образования молекул нерастворимого в данной дисперсионной среде вещества в результате химического взаимодействия.

Условия образования суспензий

1. При наличии нерастворимых ЛВ (ZnO , сера);
2. При превышении растворимости ЛВ (кислота борная более 3%, рибофлавина 0,04%);
3. При замене растворителя или ухудшении условий растворимости, добавлением экстракционных спиртовых растворов с водой или водными растворами ЛВ (Например, добавление нашатырно-анисовых капель или камфорного спирта к водным растворам),
4. При взаимодействии ЛВ, отдельно растворимых, а при взаимном смешивании, образующих нерастворимые соединения. (Например, при добавлении грудного эликсира к растворам кальция хлорида образуется кальциевая соль кислоты глицирризиновой)

Суспензии должны обладать:

- ✓ Высокой агрегативной устойчивостью
(способностью противостоять укрупнению частиц, образованию агрегатов),
- ✓ Высокой конденсационной устойчивостью
(способностью противостоять оседанию частиц, сохранять равномерное распределение частиц по всему объему или массе суспензии)
- ✓ Низкой скоростью седиментации
(оседания частиц и образования осадка).

Частицы должны оседать настолько медленно, чтобы суспензию можно было точно дозировать при приеме.

Устойчивость суспензий зависит от:

- ✓ размера частиц (величины свободной поверхностной энергии, энергии Гиббса),
- ✓ величины межфазного натяжения
- ✓ вязкости среды,
- ✓ соотношения плотностей ДФ и ДС,
- ✓ наличия электрического заряда на поверхности частиц,
- ✓ степени сродства частиц ДФ к ДС и интенсивности взаимодействия частиц со средой

Зависимость **скорости седиментации** в суспензиях от размера частиц, соотношения плотностей ДФ и ДС, вязкости ДС можно охарактеризовать законом Стокса:

$$V = \frac{2 r^2 \times (\rho_1 - \rho_2) \times g}{9\eta}$$

где V – скорость седиментации;

r – радиус частиц (м);

$(\rho_1 - \rho_2)$ – разность плотности дисперсной фазы и дисперсионной среды (кг/м^3);

g – ускорение свободного падения (м/с^2)

η - вязкость среды $\text{Па}\cdot\text{с}$.

- ✓ **Скорость седиментации прямо пропорциональна квадрату размера частиц, разности плотностей ДФ и ДС и обратно пропорциональна вязкости.**
- ✓ В зависимости от разности плотностей частицы могут оседать ($\rho_1 > \rho_2$) или всплывать ($\rho_1 < \rho_2$), или находится во взвешенном состоянии ($\rho_1 = \rho_2$).
- ✓ *Выбор среды, близкой по плотности к ДФ и добавление веществ, повышающих вязкость (сиропы, глицерин и др.), имеет значение при разработке ЛП.*

Чтобы повысить устойчивость суспензии, необходимо уменьшить размер частиц или изменить последовательность добавления ингредиентов (значение вязкости, pH и др.).

Малый размер частиц обуславливает их большую удельную поверхность (ΔS), что приводит к увеличению свободной поверхностной энергии (ΔG).

$\Delta G = \Delta S \times \sigma$, где ΔG – изменение свободной поверхностной энергии (энергии Гиббса) (н·м);

ΔS – изменение поверхности (м²);

σ - межфазное натяжение (н/м).

Энергия Гиббса стремясь к минимуму $\Delta G \longrightarrow 0$, будет способствовать обратной агрегации частиц.

Чтобы сохранить высокую дисперсность суспензии, необходимо, чтобы уменьшение ΔG не происходило за счет уменьшения ΔS (т.е. за счет агрегации частиц).

Это достигают путем **снижения величины межфазного натяжения (добавления ПАВ, сольватации и др.).**

В качестве ВВ в ЛФ «Суспензии» ГФ XI разрешает использование в-в:

- ✓ повышающих вязкость дисперсионной среды,
- ✓ ПАВ,
- ✓ буферных веществ,
- ✓ корригентов,
- ✓ консервантов,
- ✓ антиоксидантов,
- ✓ красителей,

и других ВВ, разрешенные к медицинскому применению, количества которых указываются в частных статьях или прописях рецептов.

Особенности изготовления суспензий

- ✓ При поступлении рецепта в аптеку необходимо отличить ЛФ **«Суспензии»** от фармацевтической несовместимости, обусловленной нерастворимостью вещества в данной ДС.
- ✓ В суспензиях для внутреннего применения в осадке не должны содержаться ядовитые вещества (**список А**)
- ✓ Масса ЛВ **списка Б** в суспензиях для внутреннего применения не должна превышать ВРД
- ✓ Осадок должен легко ресуспендироваться, быть тонко дисперсным, не оказывать раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки

- ✓ Препарат в виде суспензии должен оказывать необходимое фармакологическое действие.
- ✓ Дозы веществ **списка Б** (в виде суспензии или раствора) и **списка А** (в виде раствора в составе суспензии) проверяют аналогично другим ЖЛФ для внутреннего применения.
- ✓ Для веществ, находящихся на ПКУ проверяют соответствие выписанной в прописи массы вещества норме допустимого отпуска по одному рецепту.

Если ЛВ, выписанные в прописи рецепта, практически нерастворимы в дисперсионной среде или врачом превышен предел растворимости ЛВ, суспензии изготавливают **дисперсионным методом**

При изготовлении суспензий дисперсионным методом важно знать отношение вещества к дисперсионной среде

Не резко гидрофобные

краевой угол смачивания водой $90^\circ > 0 > 45^\circ$, **тальк** – 69° , **сера** – 78° , терпингидрат, **сульфомоноксид** – 81° , **сульфодиметоксин**, фенилсалицилат, этазол, фталазол, стрептоцид и др.

Гидрофильные

хорошо смачиваются водой,
краевой угол смачивания
 $0^\circ < \theta < 45^\circ$; полное смачивание имеет место тогда, когда капля жидкости полностью растекается в тонкую пленку по поверхности твердого вещества.
висмута нитрат основной, крахмал, цинка оксид, магния оксид, магния карбонат, глина белая, кальция глицерофосфат

Гидрофобные

краевой угол смачивания водой
 $180^\circ > \theta > 90^\circ$,
(**парафин** – 106°)
ментол,
тимол,
камфора

Суспензии гидрофильных ЛВ

- Готовят без стабилизатора
- Агрегативная и седиментационная устойчивости могут быть обеспечены путем соблюдения соответствующих технологических приемов:
 1. измельчение нескольких твердых по правилам изготовления порошков,
 2. использование при измельчении расклинивающей жидкости по правилу оптимального диспергирования (правилу проф. Б.В. Дерягина),
 3. применения приема дробного фракционирования (взмучивания) и др.)

ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ СУСПЕНЗИИ УЧИТЫВАЮТ:

- Наличие в составе ЛП вязких жидкостей, которые замедляют скорость седиментации;
- Незначительное различие плотности дисперсной фазы и дисперсионной среды, которое снижает скорость седиментации
(см. математическое выражение закона Стокса).

Суспензии гидрофобных ЛВ

Для ЛВ, ограниченно смачивающихся дисперсионной средой или не смачивающихся, необходима **лиофилизация** (в случае водных суспензий – гидрофилизация) поверхности частиц, что достигается путем добавления стабилизатора (**ПАВ**).

Для предварительного измельчения гидрофобных трудно измельчаемых ЛВ: ментола, тимола, камфоры при изготовлении водных суспензий применяют этанол (90%).

Суспензия талька (не резко гидрофобное ЛВ) можно получить без введения стабилизаторов, благодаря высокой дисперсности исходного вещества и его сочетания в высококонцентрированных суспензиях с такими гидрофильными в-вами как крахмал, цинка оксид, магния оксид и др.

СТАБИЛИЗАТОРЫ СУСПЕНЗИЙ

- ✓ Желатоза, камеди;
- ✓ Растворы полисахаридов:
крахмала, производных целлюлозы (МЦ, NaKMЦ, микрокристаллическая целлюлоза);
- ✓ Полисахариды, полученные методами биотехнологии (ксантан, аубазидан);
бентонит (3-4 % гели);
- ✓ Другие вещества: глицирам; твины, спены, молоко сухое, яичный порошок и др.

Расчет стабилизатора с учетом степени гидрофобности ЛВ

- Для не резко гидрофобных - желатоза в соотношении 0,5 г на 1,0 стабилизируемого вещества;
- Для резко гидрофобных - желатоза в соотношении 1:1.

Особый случай - суспензия серы:

Частицы серы адсорбируются на поверхности пузырьков воздуха, которые всплывают на поверхность в виде пенистого слоя.

В качестве стабилизатора суспензии серы целесообразно использовать **медицинское мыло** (на 1,0 серы 0,1-0,2 г мыла), так как мыло способствует увеличению фармакологической активности серы.

Конденсационный метод

Суспензии получают:

- при замене растворителя, в случае добавления настоек, жидких экстрактов, спиртов (камфорного, салицилового) к водному раствору,
- при изменении значения рН раствора,
- при высаливающем действии избытка одноименных ионов и других факторов.

РАСЧЕТЫ

- ✓ Водные суспензии изготавливают в **массо-объемной концентрации** и контролируют по объему при содержании твердой фазы **менее 3 %**;
- ✓ При содержании твердой фазы **3 и более%** суспензии изготавливают и контролируют **по массе**.
- ✓ Суспензии в вязких и летучих дисперсионных средах изготавливают и контролируют **по массе**.

(приказ №308)

Суспензии гидрофильных веществ

При изготовлении водных суспензий гидрофильных веществ рассчитывают:

1. Количество воды очищенной для получения первичной пульпы (1/2 от массы измельчаемого вещества);
2. Объем каждой порции дробного фракционирования и число фракций;
3. Объем воды, взятый для фракционирования, должен в 10 – 20 раз превышать объем, занимаемый массой вещества.

Пример 1

Rp.: *Solutionis Natrii benzoatis*
1% - 120 ml
Bismuthi subnitrat 2,0
Sirupi simplicis 10 ml
M.D.S. По 1 стол. ложке 3 р.д.

Висмут нитрат основной
гидрофильное ЛВ,
практически
нерастворимое в воде и
этаноле. В виде суспензии
обладает вяжущим
действием.

Натрий бензоат растворим в воде.

Концентрация висмута нитрата основного менее 3% $\Rightarrow$
суспензию изготавливают в массо-объемной
концентрации

130 - 2,0

100 - X $\Rightarrow$ X = 1,54%

Может быть использован 10% концентрированный
раствор натрия бензоата 12 мл (1,2 x 10)

V H₂O для получения первичной пульпы – 1 мл (1/2 от
массы вещества).

V H₂O для фракционирования – 107 мл (120 – 1 – 12), т.е.
5 раз по ~ 20 мл.

Дата. ППК № 1 а

Bismuthi subnitratis 2,0
Aquae purificatae 1 ml
Aquae purificatae 107 ml
Solutionis Natrii benzoatis 10% 12 ml
Sirupi simplicis 10 ml

V = 130 ml

Подписи:

Aquae purificatae 108 ml
Solutionis Natrii benzoatis 10% -12 ml
V = 120 ml

Дата. ППК № 1 б

Bismuthi subnitratis 2,0
Solutionis Natrii benzoatis 1% 1 ml
Solutionis Natrii benzoatis 1% 119 ml
Sirupi simplicis 10 ml

V = 130 ml

Подписи:

Для изготовления первичной пульпы и
дробного фракционирования может быть
использован предварительно изготовленный
раствор натрия бензоата (ППК № 1b)

Суспензии ЛВ с не резко выраженными гидрофобными свойствами

Пример 2

Rp.: *Sulfadimezini* 2,0
Aquae purificatae 100 ml
M.D.S. По 1 чайн.л. 3 р. д.

Дата

ППК к рецепту № 2

Gelatosae 1,0
Aquae purificatae 1,5 ml
Sulfadimezini 2,0
Aquae purificatae 98,5 ml

V = 100 ml

Подписи:

Сульфадимезин – белый или слегка желтоватый порошок практически нерастворимый в воде, мало растворим в 95 % этаноле.

Концентрация твердой фазы **менее 3 % (2%)** ⇒

Суспензию изготавливают в **массо-объемной концентрации.**

Количество желатозы – 1,0 (1/2 от массы вещества)

Воды очищенной для получения первичной пульпы – 1,5 мл

$[(2,0 + 1,0) : 2]$

Пример 3

Rp.: Sulfuris praecipitati 4,0

Glycerini 2,0

Aquae purificatae 65 ml

*Misce. Da. Signa. Протирать
кожу лица.*

Сера осажденная
аморфный порошок бледно
– желтого цвета.

Нерастворим в воде,
Противопаразитарное,
противомикробное,
подсушивающее средство.

$$m_{\text{серы}} = 4,0 \text{ г}$$

$$V_{\text{общ.}} = 65 + 1,6 = 66,6 \text{ мл}$$

Проводим пересчет через значения плотности.

$$V = m/\delta = 1,6 \text{ мл (приказ № 308 от 21.10.97).}$$

% твердой фазы (сера, гидрофобное вещество с нерезко
выраженными свойствами)

$$4,0 - 66,6 \text{ мл}$$

$$x - 100 \text{ мл, } \Rightarrow x = 6\%, \text{ готовят в концентрации по массе}$$

Стабилизацию серы проводим по указанию врача мылом
медицинским в количестве 0,1-0,2 на 1 грамм серы.

$$m_{\text{калийного (медицинского)}} = 0,6 \text{ г}$$

H₂O для получения первичной пульпы – 1,0 (1мл)

m_{глицерина} = 2,0 г

m H₂O = 65,0

m_{общ по рецепту} = 65,0 + 2,0 + 4,0 = 71,0

m_{общ практическая} = 71,0 + 0,6 = 71,6

Дата ППК к рецепту № 3

Sulfuris praecipitati 4,0

Glycerini 2,0

Saponis medicinalis 0,6

Aquae purificatae 65,0

m_{общ.по рецепту} = 71,0

m_{общ практическая} = 71,6

Доп. отклонения ± 3% (приказ №305)

71,0 ± 2,13

Подписи:

Суспензии ЛВ с резко выраженными гидрофобными свойствами

Пример 4

Rp.: *Mentholi* 0,5

Natrii hydrocarbonatis

Natrii chloridi ana 1,5

Aquae purificatae 100 ml

M.D.S. Полоскание.

Дата

ППК к рецепту № 4

Mentholi 0,5

Spiritus aethylici 90 % 0,5

Gelatosae 0,5

Aquae purificatae 0,5 ml

(gtts X)

Aquae purificatae 54,5 ml

Sol. Natrii hydrocarbonatis

5% 30 ml

Sol. Natrii chloridi 10% 15 ml

V = 100 ml

Подписи:

ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ

Включает следующие стадии:

1. Измельчение;
2. Смешивание;
3. Упаковка;
4. Оформление.

Как правило, в состав прописи водных суспензий помимо ЛВ, вводимых по типу суспензии, входят вещества, растворимые в воде $\Rightarrow$ учитывать стадии изготовления водных растворов – **растворение и фильтрование** или **смешивание концентрированных растворов ЛВ** с водой очищенной (если концентрация веществ, вводимых по типу суспензии, не превышает 3 %).

Дисперсионный метод

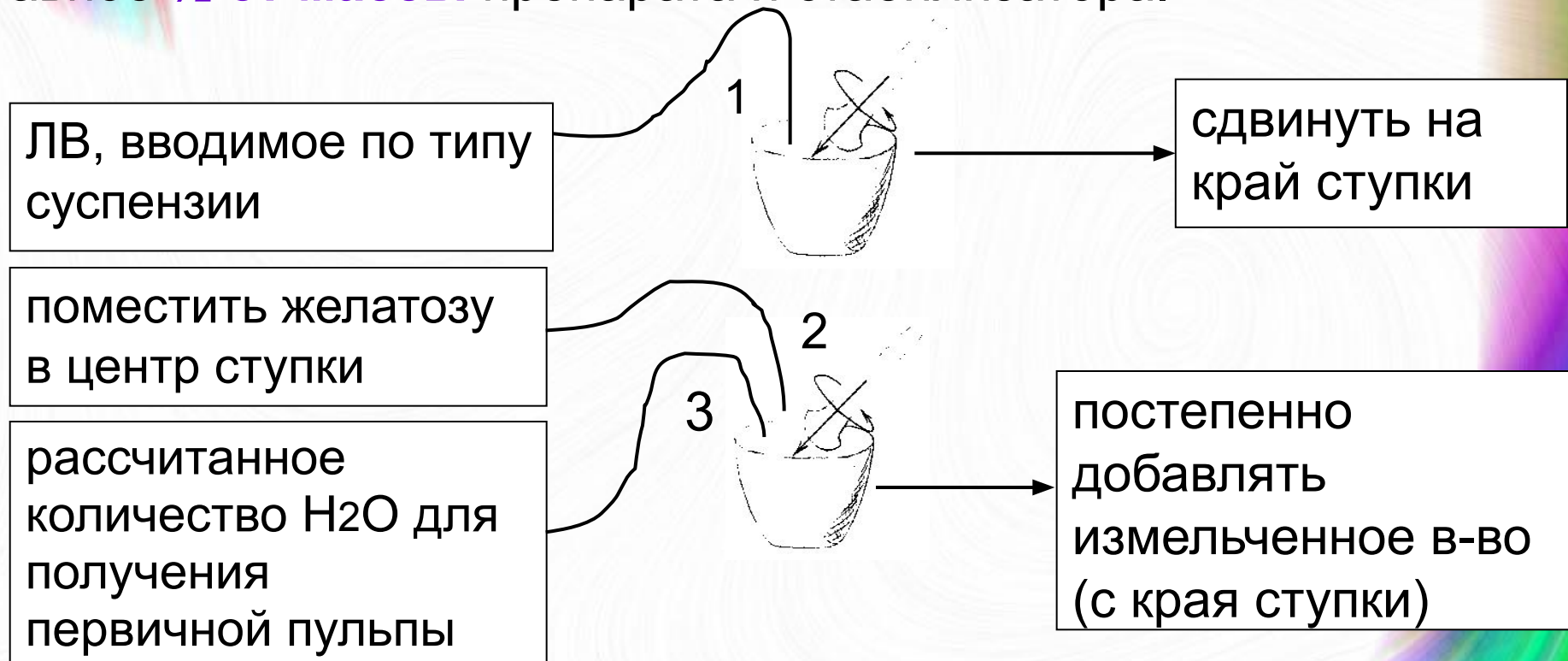
Изготовление суспензий гидрофильных ЛВ

Измельчение и смешивание нескольких гидрофильных ЛВ проводят по правилам изготовления порошков.

- К измельченной порошкообразной массе добавляют ДС в количестве $\frac{1}{2}$ от массы порошка (правило проф. Дерягина) с целью обеспечения расклинивающего действия.
- **ДС в количестве $\frac{1}{2}$ от массы сухих веществ добавляют к измельченной порошкообразной массе**
- При смешивании гидрофильных ЛВ с дисперсионной средой используют прием дробного диспергирования (взмучивания).
- К измельченному веществу добавляют водный раствор, объем которого в 10-20 раз превышает объем массы порошка, оставляют на 2-3 минуты, а затем взвесь сливают во флакон (при необходимости с оставшимся осадком повторяют операцию - измельчение)
- **При изготовлении высококонцентрированных суспензий прием дробного фракционирования не применяют.**

Изготовление суспензий не резко гидрофобных веществ

Гидрофилизирующие свойства стабилизаторов (желатозы), проявляются в присутствии воды очищенной. Для образования первичной пульпы требуется количество воды, приблизительно равное $\frac{1}{2}$ от массы препарата и стабилизатора.



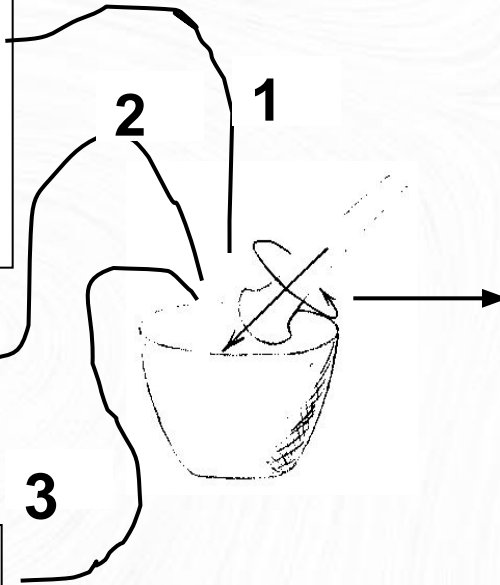
Постепенно малыми порциями добавляют остальное количество H₂O или раствор ЛВ, изготовленный путем растворения веществ или разведения концентрированных р-ров, сливая полученную взвесь во флакон для отпуска.

Изготовление суспензии серы

растереть рассчитанное количество мыла медицинского с несколькими каплями теплой воды

добавить измельченную серу

добавить глицерин



смыть водой очищенной или раствором ЛВ во флакон для отпуска

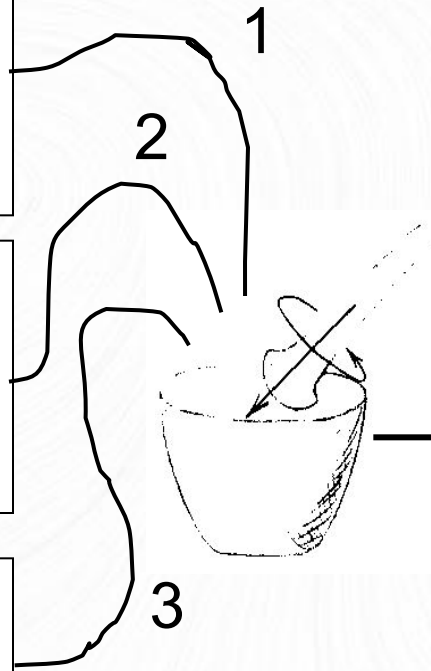
Стабилизирующее действие мыла проявляется также и при его добавлении **непосредственно** к готовой суспензии и сильном взбалтывании. Следует помнить о том, что мыло нельзя добавлять, если в прописи присутствуют соли щелочноземельных и тяжелых металлов.

Изготовление суспензий резко гидрофобных веществ

поместить в ступку гидрофобное ЛВ и добавить равное количество 90% этилового спирта

после неполного испарения этанола сдвинуть смесь из центра ступки

Добавить желатозу и воду очищенную для получения пульпы



смыть водой очищенной или раствором ЛВ во флакон для отпуска

Суспензия резко гидрофобных веществ может быть получена конденсационным методом, если ЛВ предварительно растворить в этаноле или настойках, выписанных в прописи рецепта, а затем добавить к водному раствору.

КОНДЕНСАЦИОННЫЙ МЕТОД

Наиболее распространенным случаем образования суспензий конденсационным методом является добавление к водному раствору:

- этанольных растворов,
- жидкостей, содержащих этанол, (настойки, жидкие экстракты),
- эфира

Имеет место *смена растворителя*.

Из этанольного раствора начинают выделяться в-ва, нерастворимые в воде и более разбавленных растворах этанола, и, наоборот, из водного раствора — нерастворимые в этаноле и водно-этанольных растворах.

Объясняется это тем, что по отношению к изменившейся ДС, концентрация веществ становится насыщенной и даже пересыщенной

Образование осадка в пересыщенных растворах обусловлено скоростью протекания двух взаимосвязанных процессов:

1. Скоростью образования центров кристаллизации;
2. Скоростью роста кристаллов.

Для образования мелкодисперсного осадка необходимо, чтобы скорость образования центров кристаллизации превышала скорость роста кристаллов.

Это достигается при добавлении к большему объему жидкости меньшего объема жидкости с иной растворяющей способностью ДС.

Жидкости, содержащие этанол добавляют к водному раствору в порядке увеличения концентрации этанола.

С целью уменьшения возможности выделения в виде грубодисперсного осадка слабых оснований из их солей, компоненты следует добавлять в порядке постепенного возрастания значения рН и, наоборот, для слабых кислот – в порядке постепенного снижения рН.

Осадки при смене растворителя образуются в:

- ✓ 2% растворе камфоры при снижении крепости этанола до 26%;
- ✓ 10% растворе камфоры при снижении концентрации этанола до 47 %;
- ✓ 5% растворе анестезина при снижении концентрации этанола до 39%;
- ✓ 3% растворе кислоты салициловой при снижении концентрации этанола до 22 %;
- ✓ 1% растворе ментолового спирта при снижении концентрации этанола до 33 %;
- ✓ 2% ментоловом спирте при снижении концентрации этанола до 41%.

Примером получения суспензий **конденсационным методом** является образование осадка в результате химического взаимодействия между ЛВ, по отдельности растворимыми в воде.

Пример 5

Rp.: Solutionis Natrii

hydrocarbonatis 2% 120 ml

Calcii chloridi 3,0

Extracti Glycyrrhizae 2,0

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

$$m \text{ NaHCO}_3 = 2,4 \text{ г} \Rightarrow$$

$$V \text{ 5\% р-ра} = 2,4 \times 20 = 48 \text{ мл}$$

$$m \text{ CaCl}_2 = 3 \text{ г} \Rightarrow$$

$$V \text{ 50\% р-ра} = 3 \times 2 = 6 \text{ мл}$$

$$V \text{ H}_2\text{O} = 120 - (48+6) = 66 \text{ мл}$$

Дата

ППК к рецепту № 5

Extracti Glycyrrhizae 2,0

Aquae purificatae 1 ml

Aquae purificatae 65 ml

Sol. Natrii hydrocarbonatis

5% - 48 ml

Sol. Calcii chloridi 50% - 6 ml

V = 120 ml

Подписи:

- ✓ Экстракт солодки густой помещают в ступку, растирают с 1 мл воды очищенной, добавляют воду до получения раствора.
- ✓ Во флакон для отпуска к оставшемуся объему воды добавляют 48 мл 5% р-ра натрия гидрокарбоната и 6 мл 50% р-ра кальция хлорида, добавляют из ступки раствор экстракта солодки. Перемешивают.
- ✓ Контролируют объем ($V=120$ мл).

Образуется суспензия кальциевой соли глицирризиновой кислоты в результате реакции обмена аммониевой соли глицирризиновой кислоты экстракта солодки и кальция хлорида.

УПАКОВКА.

Суспензии упаковывают во флаконы для отпуска аналогично другим ЛФ с жидкой дисперсионной средой.

ОФОРМЛЕНИЕ К ОТПУСКУ

- Основная этикетка: **«Внутреннее»** или **«Наружное»** с обязательной предупредительной надписью или дополнительной этикеткой **«Перед употреблением взбалтывать»**
- Дополнительные этикетки в зависимости от свойств ЛВ и особенностей приема:
«Сохранять в прохладном месте»
«Хранить в защищенном от света месте»
«Для детей» и т.д.
- **Срок хранения суспензий**, изготовленных в аптеке не более 3 суток, если нет других указаний в НД.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

- ✓ На стадиях изготовления и изготовленного препарата оценивают: однородность пульпы, цвет, запах, отсутствие механических включений, однородность частиц ДФ и равномерность их распределения по всему объему (массе) суспензии, соответствие выписанному объему или массе.
- ✓ Специфическим показателем суспензий является **ресуспендируемость**. При наличии осадка суспензия должна восстанавливать равномерное распределение частиц по всему объему препарата при взбалтывании в течение 15 – 20 секунд после 24 часов хранения и за 40 – 60 секунд после 3 суток хранения.
- ✓ **Определение размера частиц** проводится методом микроскопии. Размер частиц дисперсной фазы не должен превышать размеров, указанных в нормативных документах (ФС в ГФ, ФСП и др.).