

**ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России**  
**Кафедра фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии**

## **ЛЕКЦИЯ 12. СУСПЕНЗИИ**

**11.05.2020**

**Разработчик: ст. преподаватель Цибизова А.А.**

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



## 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
- Неустойчивы, 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 дисперсной фазы 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 дисперсной фазы размером 40 мкм)
4. Более удобны в применении, чем таблетки и порошки;
5. Возможность коррекции вкуса и запаха лекарственных веществ и вспомогательных веществ, для использования в детской практике,
6. Снижение отрицательного воздействия желудочного сока на лекарственные вещества;
7. Возможность отпуска суспензий в виде сухого полуфабриката (гранул), суспендируемого при добавлении воды непосредственно перед применением, что увеличивает срок хранения.

# Методы изготовления суспензий:

1. Дисперсионный (диспергирование). В основе - процесс измельчения частиц.
2. Конденсационный. В основе - укрупнение частиц в результате агрегации (конденсации) или образования молекул нерастворимого в данной дисперсионной среде вещества в результате химического взаимодействия.

# Условия образования суспензий



# 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),

# Устойчивость суспензий зависит от:

- ✓ размера частиц (величины свободной поверхностной энергии, энергии Гиббса)
- ✓ величины межфазного натяжения
- ✓ вязкости среды
- ✓ соотношения плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды
- ✓ наличия электрического заряда на

поверхности частиц. Чтобы повысить устойчивость суспензии, необходимо

уменьшить размер частиц или изменить последовательность добавления ингредиентов (значение вязкости, pH и др.).

интенсивности взаимодействия частиц со

средой



- Агрегативная устойчивость – это устойчивость против сцепления частиц.
- Седиментационная устойчивость – это устойчивость против оседания частиц, связанных только с их размером
  
- Флокуляция – всплывание больших хлопьевидных агрегатов гидрофобного вещества на поверхность воды.
- Седиментация – оседание частиц

# 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.

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 ( $\text{кг/м}^3$ );

$g$  – ускорение свободного падения ( $\text{м/с}^2$ )

$\eta$  - 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, рН и др.).

Малый размер частиц обуславливает их большую удельную поверхность ( $\Delta S$ ), что приводит к увеличению свободной поверхностной энергии ( $\Delta G$ ).

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

$\Delta S$  – изменение поверхности (м<sup>2</sup>);

$\sigma$  - межфазное натяжение

(н/м).

Энергия Гиббса стремясь к минимуму  $\Delta G \rightarrow 0$ ,

## В качестве ВВ в ЛФ «Суспензии» используют:

- ✓ 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<sup>15</sup>

## Лекарственные вещества, нерастворимые в воде

### Гидрофильные

#### ненабухающие

- алюминия гидроксид;
- висмута нитрат основной;
- глина белая;
- магнезия оксид;
- магнезия карбонат основной;
- кальция карбонат;
- тальк;
- цинка оксид.

#### набухающие

- танальбин;
- теальбин.

### Гидрофобные

#### с нерезко выраженными свойствами

- терпингидрат;
- фенилсалицилат;
- стрептоцид;
- норсульфазол;
- сульфадимезин;
- сульфадиметоксин.

#### с резко выраженными свойствами

- камфора;
- ментол;
- тимол;
- сера.



# 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.)

## Суспензии гидрофобных ЛВ

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

## СТАБИЛИЗАТОРЫ СУСПЕНЗИЙ

- ✓ Желатоза, камеди;
- ✓ Растворы полисахаридов: крахмала, производных целлюлозы (МЦ, NaКМЦ, 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 лекарственных веществ

## 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 не резко 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

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.

# 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 %).