

Суспензии. Характеристика. Классификация.

Стабильность суспензий. Стабилизаторы.

Суспензии - жидкие лекарственные формы, представляющие собой дисперсные системы с твердой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой, предназначенные для внутреннего (микстуры-суспензии), наружного (смазывания, полоскания, спринцевания) и парентерального (внутримышечного) применения. Суспензии могут быть готовыми к применению, а также в виде порошков и гранул для суспензий, к которым перед применением прибавляют определенное количество воды или другой жидкости, указанной в частных статьях.

Суспензии образуются при наличии нерастворимых лекарственных веществ (цинка оксид, сера); превышении их растворимости (метилурацил, стрептоцид); при ухудшении условий растворимости, смешивании экстракционных спиртовых растворов с водой или водными растворами (добавление нашатырно-анисовых капель к водным растворам), а также взаимодействии лекарственных веществ, отдельно растворимых или при взаимном смешивании веществ, образующих нерастворимые соединения (рис. 1). Например, при добавлении грудного эликсира к растворам кальция хлорида образуется кальциевая соль кислоты глицеризиновой.



Рис.1 Условия образования суспензий

Суспензии, как и другие лекарства, имеют положительные и отрицательные свойства.

К положительным следует отнести: удобство приема, возможность исправления вкуса и запаха, что имеет особое значение при их использовании в детской практике, а также возможность их отпуска в виде сухого полуфабриката (гранул), который суспендируют добавлением воды непосредственно перед применением. Это позволяет хранить лекарственные вещества длительное время.

Недостатком суспензий можно считать возможность гидролитического разложения лекарственных веществ в результате длительного взаимодействия с дисперсионной средой (водой).

С биофармацевтической точки зрения суспензии имеют существенные преимущества перед порошками и таблетками, поскольку позволяют (путем введения нерастворимых веществ в мелкоизмельченном состоянии в жидкую дисперсионную среду) получить большую суммарную поверхность твердой фазы и обеспечить тем самым лучший терапевтический эффект. В некоторых случаях при применении суспензий наблюдается снижение отрицательного воздействия желудочного сока на лекарственные вещества, находящиеся в виде мелких частиц, по сравнению с истинными растворами, где лекарственные вещества находятся в виде ионов и молекул. Суспензии позволяют обеспечить пролонгированное действие и регулировать его продолжительность путем изменения величины частиц лекарственного вещества. Чем меньше размер частиц дисперсной фазы в суспензии, тем при прочих равных условиях более выражено ее терапевтическое действие.

Экстемпорально приготовленные суспензии представляют собой полидисперсные системы. Монодисперсные системы в условиях аптек приготовить практически невозможно. Суспензии как гетерогенные системы характеризуются кинетической и агрегативной неустойчивостью. Кинетическая (седиментационная) устойчивость является одной из важнейших особенностей суспензий, которая влияет на способы их приготовления, отпуска, хранения и применения. Она

характеризует способность дисперсной системы сохранять равномерное распределение частиц во всем объеме препарата. Поэтому основным требованием к суспензии (при разработке ее состава или приготовлении) является устойчивость.

В приближенном виде устойчивость полидисперсных систем можно охарактеризовать с помощью формулы Стокса (закон Стокса применим для монодисперсных систем, в которых частицы имеют сферическую форму):

$$V = 2r^2 (d_1 - d_2) \cdot g / g\eta$$

где V - скорость оседания частиц, см/с; r - радиус частиц, см; d_1 плотность фазы, г/см³, d_2 - плотность дисперсионной среды, г/см³, η - вязкость среды, Па • с; g - ускорение свободного падения, см/с².

Согласно формуле Стокса скорость седиментации прямо пропорциональна разности плотности фазы и среды. В зависимости от этого показателя частицы дисперсной фазы могут оседать ($d_1 - d_2$) или всплывать ($d_2 - d_1$). Система будет устойчива при $d_1 = d_2$. Скорость оседания частиц обратно пропорциональна вязкости среды. Следовательно, лекарственная система будет устойчивой, если в ее состав будут входить вязкие жидкости (сиропы, глицерин и др.), что необходимо учитывать при разработке состава лекарства.

Скорость седиментации прямо пропорциональна размеру частиц. Чтобы повысить устойчивость системы, необходимо уменьшить размер частиц. Путем диспергирования частиц дисперсной фазы достигается большая удельная поверхность, что приводит к увеличению свободной поверхностной энергии

$$\Delta F = \Delta \cdot Q,$$

где ΔF - изменение свободной поверхностной энергии, н/см; ΔS - изменение поверхности, см², Q - поверхностное натяжение, н/см.

Механическое измельчение частиц вещества до бесконечно малых размеров невозможно. Измельчение всегда приводит к увеличению свободной поверхностной энергии. Согласно второму закону термодинамики свободная поверхностная энергия стремится к минимуму, что приводит к агрегации частиц. Способность частиц дисперсной фазы противостоять слипанию, агрегации принято называть агрегативной устойчивостью. Частицы могут оседать сами по себе, не

слипаясь, в этом случае говорят об агрегативной устойчивости суспензии. Если частицы слипаются под воздействием молекулярных сил сцепления и образуют агрегаты, то говорят об агрегативной неустойчивости суспензии.

Таким образом, седиментационно неустойчивые суспензии могут быть агрегативно устойчивыми и неустойчивыми. Устойчивость суспензии будет тем больше, чем меньше радиус частиц дисперсной фазы, чем ближе разность плотности фазы и среды, чем больше вязкость дисперсной среды. Следовательно, важнейшей задачей технолога при приготовлении суспензии является максимальное диспергирование твердых частиц дисперсной фазы и повышение вязкости дисперсионной среды (достигается введением ПАВ, вязких жидкостей, гидрофильных коллоидов), что обеспечивает максимальную поверхность контакта лекарственного вещества с тканями организма, а значит, и ее максимальное терапевтическое действие.

При изготовлении суспензий применяются множество нерастворимых лекарственных веществ, которые можно классифицировать на две группы: гидрофильные и гидрофобные (рис.2)

Лекарственные вещества, нерастворимые в воде			
<u>Гидрофильные</u>		<u>Гидрофобные</u>	
<u>ненабухающие</u>	<u>набухающие</u>	<u>с нерезко выраженными свойствами</u>	<u>с резко выраженными свойствами</u>
– алюминия гидроксид; – висмута нитрат основной; – глина белая; – магния оксид; – магния карбонат основной; – кальция карбонат; – тальк; – цинка оксид.	– танальбин; – теальбин.	– терпингидрат; – фенилсалицилат; – стрептоцид; – норсульфазол; – сульфадимезин; – сульфадиметоксин.	– камфора; – ментол; – тимол; – сера.

Рис. 2 Классификация лекарственных веществ, нерастворимых в воде

При изготовлении суспензий из нерастворимых веществ гидрофобной группы с целью обеспечения используют стабилизаторы: 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.