ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Минздравсоцразвития России

Кафедра фармацевтической технологии

Очный факультет

Курсовая работа

**Суспензии как дисперсная система и лекарственная форма**

Гудилина Надежда Александровна,

студентка IV курса 49 группы

Руководитель:

доцент, канд. фарм. наук

Липатникова Ирина Аркадьевна

Пермь 2013

**Оглавление**

1. Введение

. Суспензии как лекарственная форма, характеристика

. Особенности технологии суспензий в аптеке

.1 Дисперсионный метод изготовления суспензий

.1.1 Суспензии из гидрофильных лекарственных веществ

.1.2 Суспензии из гидрофобных лекарственных веществ

.2 Конденсационный метод изготовления суспензий

.2.1 Замена растворителя

.2.2 Химическое взаимодействие лекарственных веществ

. Дисперсные системы типа суспензии в различных лекарственных формах

.1 Суспензионные мази и пасты

.2 Суспензионные линименты

.3 Суппозитории

. Способы стабилизации суспензий

. Пути совершенствования изучаемого вопроса

. Список литературы

**1. Введение**

Обеспеченность населения страны лекарственными средствам - одна из важнейших социальных задач. В некоторых зарубежных странах готовые лекарственные препараты составляют до 95%. В нашей стране количество и так же велико и имеет тенденцию к увеличению. Но лекарственные препараты, изготовленные в аптеках, в большей степени решают проблему индивидуального подхода при лечении конкретного больного с учетом анатомо-физиологических и возрастных особенностей организма. Весь опыт мировой медицины показывает, что индивидуализация лечения может быть успешно реализована только с помощью изготовления препаратов с несколькими вариантами дозировок в условиях рецептурно-производственных отделов аптеки.[1,8]

Среди изготавливаемых аптекой лекарственных форм высока доля жидких лекарственных форм, в которых значительное место занимают суспензии. Такое широкое распространение суспензий перед другими лекарственными формами обусловлено рядом преимуществ [1,3]:

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

регулирование терапевтического эффекта, т.е. увеличение по сравнению с порошками и таблетками и пролонгирование действия по сравнению с растворами (по эффективности терапевтического действия и скорости наступления эффекта суспензии занимают промежуточное положение между растворами и порошками);

создание депо лекарственных средств, т.е. получение лекарственных препаратов пролонгированного действия;

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

возможность отпуска в виде сухих полуфабрикатов (порошков или гранул) - так называемые «сухие» суспензии;

возможность обволакивающего действия для ряда лекарственных средств.

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

Но существуют и недостатки данной лекарственной формы, которые связаны с ее гетерогенностью [1,3]:

нестабильность (седиментационная, агрегационная, гидролитическая и микробиологическая);

относительная сложность изготовления, т.е. обязательное соблюдение некоторых приемов;

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

непродолжительный срок годности;

Таким образом, совершенствование технологии суспензий, расширение номенклатуры данной лекарственной формы является актуальным и перспективным.

**2. Суспензии как лекарственная форма, характеристика**

Суспензии является официальной лекарственной формой. Согласно ГФ XI, суспензии - это жидкая лекарственная форма, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде. Различают суспензии для внутреннего, наружного и парентерального применения. Суспензии для парентерального применения вводят только внутримышечно. [2]

По дисперсологической характеристике, суспензии - это свободные, всесторонне дисперсные системы с твердой дисперсионной фазой и жидкой дисперсионной средой. Суспензии относят к микрогетерогенным системам. В зависимости от состава и способа приготовления различают грубые суспензии, имеющие величину частиц дисперсной фазы от 0,1 до 50, иногда до 100 мкм и тонкие суспензии, имеющие размер частиц от 0,1 до 1 мкм. [9] Частицы видимы в оптический микроскоп, могут быть различимы невооруженным глазом, задерживаются на бумажных фильтрах, практически не участвуют в броуновском движении и диффузии. [8].

Характерным свойством суспензий является их оптическая неоднородность, выражающая в большей или меньшей степени мутности. Мутность является неотъемлемым внешним признаком суспензий из-за наличия в ней нерастворимых частиц, непроницаемых для света. Степень мутности суспензий может быть различной и определяется концентрацией взвешенной фазы и степенью ее дисперсности. Для технологии это свойство важно с точки зрения внешнего вида и оценки качества лекарственной формы [9].

Как микрогетерогенные системы суспензии характеризуются кинетической (седиментационной) и агрегативной (конденсационной) неустойчивостью.[1] Кинетическая неустойчивость выражается в неспособности системы противостоять оседанию частиц и сохранять равномерное распределение частиц по всему объему или массе суспензии. Под агрегативной неустойчивостью понимают слипание частиц суспензии под действием молекулярных сил, при этом образуются агрегаты. [9]

Вследствие неустойчивости суспензий, нарушается точность дозирования, поэтому в суспензиях для внутреннего применения запрещается изготовление лекарственных препаратов, содержащих ядовитые вещества, при изготовлении суспензий, содержащих сильнодействующие вещества, масса этого вещества не должна превышать высшую разовую дозу. [8]

При изготовлении лекарственной формы, провизору-технологу следует предвидеть образование суспензии. Лекарственная форма «суспензия» будет получена в следующих случаях [3,8]:

) при нерастворимости лекарственного вещества в дисперсионной среде, указанной в прописи (например, суспензии цинка оксида, стрептоцида, висмута нитрата основного, серы и др.);

) при превышении предела растворимости лекарственного вещества в данной дисперсионной среде (например, для натрия гидрокарбоната в концентрации более 8%, для борной кислоты - более 4%);

) в результате снижения растворимости вещества под влиянием избыточного количества одноименного иона (например, папаверина гидрохлорид выпадает в осадок при содержании в растворе избытков иона хлора);

) в результате высаливающего, коагулирующего действия сильных электролитов (например, кальция хлорида на экстрактивные вещества настоек, настоев, экстрактов);

) вследствие химического взаимодействия лекарственных веществ;

) в результате ухудшения условий растворения при смешивании двух или нескольких растворителей, отличающихся растворяющей способностью (например, при добавлении к водному раствору спирта камфорного, настоек, экстрактов и других жидкостей, содержащих этанол и т.п.).

Технология суспензий должна включать особые технологические приемы, которые обеспечивают получение данной лекарственной формы с тонко диспергированными частицами. При изготовлении суспензии не фильтруют.

Оценку качества суспензий проводят согласно ГФ XI, при этом проверяют:

однородность частиц дисперсной фазы (определяют при микроскопировании, не должно быть неоднородных крупных частиц; размер частиц должен соответствовать значению, приведенному в частных статьях);

время отстаивания (по величине отстоянного слоя при хранении судят об устойчивости суспензий, чем меньше высота отстоянного слоя, тем устойчивость больше);

ресуспендируемость (способность частиц дисперсной фазы равномерно распределятся во всем объеме суспензии при взбалтывании - после 24 часов хранения в течение 15-20 секунд, а после трех суток хранения - в течение 40-60 секунд);

- сухой остаток (определяют с целью проверки точности дозирования суспензий; для этого отмеряют необходимое количество суспензии, высушивают и устанавливают массу сухого остатка. Отклонение в содержании действующих веществ в 1 г (мл) суспензии не должно превышать ± 10%);

Суспензии отпускают во флаконах из бесцветного стекла, за исключением суспензий светочувствительных препаратов, чтобы визуально контролировать однородность и ресуспендируемость. Флаконы снабжают этикеткой «Внутреннее» или «Наружное», дополнительные этикетки «Перед употреблением взбалтывать» и «Хранить в прохладном месте» (для нестерильных водных суспензий). [3]. Срок хранения водных суспензий, изготовленных в аптеке не более трех суток, если нет других указаний в нормативных документах. [2,8]

**3. Особенности технологии суспензий в аптеке**

Общие вопросы технологии суспензий регламентирует статья «Суспензии», включенная в ГФ XI вып.2 и приказ МЗ РФ №308 от 21.10.97 «Об утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».

Согласно приказу МЗ РФ №308 от 21.10.97, водные и водно-спиртовые суспензии с содержанием твердых веществ менее 3% изготавливают массо-объемным способом. Суспензии с содержанием нерастворимых твердых веществ 3% и более изготавливают по массе, при этом концентрированные растворы водорастворимых лекарственных при изготовлении суспензий не используют.

В фармацевтической технологии используют два метода изготовления суспензий: дисперсионный и конденсационный. Чаще всего суспензии готовят дисперсионным методом, который основан на измельчении частиц лекарственного вещества. При конденсационном методе суспензии образуются в результате укрупнения исходных частиц растворенного вещества до частиц, образующих суспензию. [9]

**.1 Дисперсионный метод изготовления суспензий**

Дисперсионным методом изготавливают суспензии в том случае, если в прописи рецепта выписаны лекарственные вещества практически не растворимые в данной дисперсионной среде или с превышением предела растворимости. Метод диспергирования требует затраты энергии на преодоление сил межмолекулярного взаимодействия и накопление свободной энергии образовавшихся частиц. [8] Общий принцип дисперсионного метода заключается в том, что грубодисперсные частицы твердой фазы измельчаются до нужных размеров. Это достигается путем постепенного уменьшения размера частиц дисперсионной фазы в присутствии дисперсионной среды, реже простым смешиванием дисперсной фазы и среды (в случае изготовления суспензии из полуфабрикатов). При этом технологические приемы при изготовлении суспензий определяются физико-химическими свойствами лекарственных веществ, которые классифицируются следующим образом [3]:

. Гидрофильные вещества, поверхность частиц которых хорошо смачивается водой: висмута нитрат основной, цинка оксид, магния оксид, крахмал, тальк, глина белая, алюминия гидроксид, магния карбонат основной, кальция карбонат и другие.

. Гидрофобные вещества, поверхность частиц которых плохо смачивается или не смачивается водой:

.1. Вещества, обладающие нерезко выраженными гидрофобными свойствами: терпингидрат, фенилсалицилат, стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, сульфадиметоксин и другие.

.2. Вещества, обладающие резко выраженными гидрофобными свойствами: камфара, ментол, тимол, сера и другие.

**.1.1 Суспензии из гидрофильных лекарственных веществ**

Изготовление суспензий из гидрофильных веществ, как правило, не требует введения стабилизатора. [9] Агрегативную и седиментационную устойчивость обеспечивают соответствующими технологическими приемами.

Изначально лекарственные вещества измельчают в ступках, кофемолках, электромельницах, в том случае, если в состав прописи входит несколько нерастворимых веществ, то их измельчают по правилам изготовления порошков.

Изготовление суспензий должно обязательно проходить стадию образования первичной пульпы (концентрата эмульсии), когда твердая фаза измельчается в присутствии оптимального количества жидкой фазы (воды очищенной, растворов лекарственных средств или вязкой жидкости). Наивысшая степень дисперсности достигается при оптимальном соотношении дисперсной фазы и дисперсионной среды, так называемом, правилом Б.В. Дерягина. На 1,0 г измельчаемой твердой фазы необходимо добавить 0,4 - 0,6 мл смачивающей жидкости.[3] Введение жидкости способствует более тонкому измельчению в среде жидкости за счет расклинивающего действия сил поверхностного натяжения (эффект Ребиндера) (рис.1). В результате происходит многократное падение прочности, повышение хрупкости твердого тела. Это облегчает и улучшает механическое измельчение различных материалов. [1]



После изготовления вязкой и густой пульпы, ее разбавляют в 2-3 приема водой очищенной или раствором лекарственных веществ.

В случаях, если дисперсионная среда преобладает над дисперсионной фазой в 15-30 раз (т.е. содержание твердой фазы не более 3%), то используют разновидность метода диспергирования - прием взмучивания, который заключается в следующем: полученную тончайшую пульпу разбавляют небольшим количеством (5-10-ти кратным) дисперсионной среды и оставляют на некоторое время в покое (2-3 минуты). При этом полученная полидисперсная система быстро разделяется на 2 слоя: грубо- и мелкодисперсный. Грубые, недостаточно диспергированные частицы быстро выделяются в осадок, в то время как тонкие частицы остаются во взвешенном состоянии. Тонкую суспензию сливают с осадка. Эту операцию повторяют до тех пор, пока вся дисперсная фаза не перейдет в тонкую суспензию. При правильном изготовлении весь осадок должен перейти во взвешенное состояние после добавления последней порции жидкости, указанной в рецепте.[3]

Пример1.

Rp.: Amyli

Bismuthi subnitratis ana 3,0

Aquae purificatae 200 ml

M.D.S.: протирать кожу лица.

В рецепте выписана жидкая лекарственная форма - суспензия, для наружного применения. В состав суспензии входят гидрофильные лекарственные вещества, поэтому стабилизатор не требуется. Концентрация твердых нерастворимых веществ 3%, следовательно, суспензию изготавливают по массе.

Технология: в подставку отмеривают 200,0 воды очищенной. В ступке измельчают 3,0 г висмута нитрата основного и 3,0 крахмала, затем по правилу Б.В. Дерягина отмеривают из подставки в ступку 3,0 воды очищенной, изготавливают пульпу. Далее концентрат суспензии в 3 - 4 приема разбавляют 197,0 воды очищенной и, не фильтруя, переносят через стеклянную воронку во флакон для отпуска. [1]

**.1.2 Суспензии из гидрофобных лекарственных веществ**

Для получения устойчивых суспензий гидрофобных веществ необходимо введение стабилизатора. В качестве стабилизаторов в суспензиях гидрофобных веществ применяют природные и синтетические ПАВ: желатозу, камеди, растительные слизи, природные полисахаридные комплексы, метилцеллюлозу, твины, бентониты и т.д. Выбор стабилизатора и его количество обусловлено свойствами стабилизируемого вещества, степенью его гидрофобности. [9]

При изготовлении суспензий, содержащих трудноизмельчаемые гидрофобные вещества, для измельчения твердых лекарственных средств (камфора, ментол и т.д.) используют 95% спирт этиловый. [1]

Для изготовления пульпы жидкую фазу берут в количестве ½ от массы выписанного гидрофобного вещества и стабилизатора. Затем пульпу в 3-4 приема разбавляют дисперсионной средой и переносят во флакон для отпуска. [9]

Пример 2.

Rp.: Sol. Natrii bromidi 3% 200 ml

Camphorae 3,0

M.D.S. принимать по 1 столовой ложке 3 раза в день.

В рецепте выписана жидкая лекарственная форма - суспензия, для внутреннего применения. В состав суспензии входит гидрофобное трудноизмельчаемое вещество - камфора. Концентрация твердых нерастворимых веществ менее 3%, следовательно, изготавливаем массо-объемным методом. При изготовлении лекарственной формы можно использовать концентрированный 20% раствор натрия бромида. В качестве стабилизатора применяется желатоза в соотношении 1:1.

Технология: в подставку отмеривают 170 мл воды очищенной и 30 мл 20% раствора натрия бромида (1:5). В ступке тщательно измельчают 3,0 г камфоры с 30 каплями 95% спирта этилового (из расчета 1,0 г вещества - 10 капель спирта этилового), до полного улетучивания вспомогательной жидкости. Далее в ступку добавляют 3,0 г желатозы и 6 мл раствора натрия бромида из подставки. Смесь тщательно растирают до получение однородной пульпы. Отдельными порциями при перемешивании прибавляют остальной раствор натрия бромида и переносят суспензию из ступки во флакон для отпуска.[9]

Особого подхода требует изготовление суспензии серы. Применение для стабилизации серы общепринятых стабилизаторов нецелесообразно, т.к. они уменьшают фармакологическую активность серы. В качестве стабилизатора суспензии серы для наружного применения рекомендуют мыло медицинское в количестве 0,1 - 0,2 г на 1,0 г серы. С медицинской точки зрения добавление мыла целесообразно, т.к. оно открывает поры, являясь ПАВ, и способствует глубокому проникновению серы, которую используют при лечении чесотки и других кожных заболеваний. Однако введение этого стабилизатора возможно, если он выписан в рецепте врачом. [9]

Если в составе суспензии серы прописаны спирт и (или) глицерин, то суспензия получается достаточно устойчивой без дополнительного введения стабилизатора, т.к. спирт и глицерин гидрофилизируют поверхность частиц серы, глицерин повышает вязкость дисперсионной среды. Суспензии с серой не рекомендуется сильно взбалтывать, т.к. сера, находясь в водной среде, интенсивно адсорбируясь пузырьками воздуха, появляющимися при встряхивании суспензии, и вместе с ними всплывает на поверхность, образуя обильную пену (флотация). [3]

Пример 3..: Sulfuris praecipitati 2,06,0aethylici 4 ml. Acidi borici 2% - 80 ml

M.D.S.: Протирать кожу лица.

В рецепте выписана жидкая лекарственная форма - суспензия, для наружного применения. В состав суспензии входит гидрофобное вещество - сера осажденная. Для стабилизации серы используют выписанные в рецепте спирт этиловый и глицерин. Концентрация твердых нерастворимых в дисперсионной среде не превышает 3%, следовательно, суспензию готовят масс-объемным методом. Общий объем лекарственной формы (при пересчете массы глицерина в объем, используя показателя плотности) равен 88,9 мл.

Технология: В подставке отмеряют 80 мл воды очищенной, отвешивают 1,6 г кислоты борной и готовят раствор при нагревании (Сmax=3%/0,68 = 4,41%, Сфакт = 2%, следовательно, объем воды не уменьшают), фильтруют. В тарированный флакон для отпуска отвешивают 6,0 глицерина и отмеривают 4 мл 90% (концентрация не указана, следовательно, по приказу №308 используют 90% спирт этиловый). В ступку отвешивают 2,0 серы. Для получения пульпы прибавляют приблизительно 1 мл смеси глицерина и этанола из флакона для отпуска, диспергируют, добавляют оставшееся количество смеси. Пульпу в несколько приемов разбавляют раствором кислоты борной из подставки, сливают суспензию во флакон, остатком раствора смывают осадок из ступки в отпускной флакон. [3,7]

**.2 Конденсационный метод изготовления суспензий**

При изготовлении суспензий методами конденсации частицы твердой фазы выделяются из пересыщенных жидких растворов, которые образуются при охлаждении, изменении растворяющей способности среды (метод замены растворителя), вследствие химических реакций, приводящих к образованию малорастворимых соединений. Размер частиц кристаллизующегося вещества обусловлен соотношением скоростей - образования центров кристаллизации и роста кристаллов. Дисперсность образующихся суспензий можно так же регулировать с помощью добавления ПАВ.

**.2.1 Замена растворителя**

По методу замены растворителя получают более тонкие суспензии, чем при механическом диспергировании. Конденсационным способом могут быть получены при замене растворителя - добавление к воде или водным растворам настоек, жидких экстрактов, спиртов (камфорного, салицилового и других). Внешне они представляют собой опалесцирующие жидкости (размер частиц 0,1 - 1 мкм), в связи с чем, за данной группой микстур закрепилось название мутных (Mixturae turbidae). [9].

Чаще мутные микстуры получаются при добавлении к водным растворам настоек, жидких экстрактов и некоторых других галеновых препаратов. В результате происходящего при этом значительного понижения концентрации спирта наблюдается выпадение из экстрактов или настоек веществ, растворимых в крепком спирте, но не растворимых в слабом спирте (концентрация менее 20%) и воде. К числу трудно растворимых или не растворимых в воде экстрактивных веществ, характерных для многих настоек и жидких экстрактов, относятся эфирные масла, смолы, стеарины, воск, жиры, хлорофилл и т.п. В зависимости от условий замены одного растворителя другим (спирта водой), количества и свойств водонерастворимых веществ их выделение происходит различно и приводит к образованию систем с различной степенью дисперсности: золей, мутей, суспензий.

Во избежание получение грубодисперсных систем нужно взять за правило прибавлять к водным микстурам спиртовые препараты после возможного разведения водного раствора, т.е. под самый конец изготовления микстуры, в порядке увеличения концентрации спирта. [3,6]

Во всех случаях, когда в микстуру, содержащую спиртовые экстракционные препараты, входят сиропы, слизи или содержащие слизь препараты, которые могут стабилизировать гидрофобную суспензию, целесообразно использовать эти ингредиенты для предварительного смешения с ними спиртовых препаратов.[3]

При разбавлении спиртов (камфорного, салицилового) для образования мелкодисперсного осадка необходимо, чтобы скорость образования центров кристаллизации превышала скорость роста кристаллов. Это достигается при добавлении к большему объему меньшего объема жидкости с иной растворяющей способностью, а при содержании в ней этанола - по мере увеличения его концентрации. Образуется сразу много точечных центров кристаллизации, процесс идет быстро.

Как показывает практика, осадки при смене растворителя образуются в этанольных растворах: камфоры 2% или 10% растворах при снижении крепости этанола до 26% или 47% соответственно; анестезина 5% при снижении концентрации этанола до 39%; кислоты салициловой 3% при снижении концентрации этанола до 22%; ментола 1 или 2% при снижении концентрации до 31% и 41% соответственно.[8]

Пример 4.

Rp.: Sol.Natrii bromidi 2% - 150ml

Clucosi 6,0

Tincturae Leonuri 5 ml

Adonisidi 3 ml

Misce. Da.

Signa: принимать по 1 столовой ложке 3 раза в день.

В рецепте выписана жидкая лекарственная форма - микстура. В прописи указаны спиртосодержащие ингредиенты: настойка пустырника и адонизид; при добавлении их к водному раствору, происходит смена растворителя и экстрактивные вещества выпадают в осадок. При изготовлении лекарственной формы можно использовать концентрированные растворы.

Технология: в отпускной флакон вместимостью 200 мл отмеривают 105 мл воды очищенной, 15 мл 20% раствора натрия бромида, 30 мл 20% раствора глюкозы. В последнюю очередь 3 мл адонизида и 5 мл настойки пустырника (последовательность добавления жидкостей, содержащих спирт, определяется «Инструкцией по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм»). [7]

**3.2.2 Химическое взаимодействие лекарственных веществ**

Для получения тонких суспензий могут быть использованы химические реакции (химическая конденсация). С целью получения возможно более тонкой суспензии необходимо, чтобы исходные вещества находились в состоянии сильно разбавленных растворов или тонких дисперсий. [9]

Суспензии образуются в результате химической реакции при смешивании двух веществ, порознь хорошо растворимых в дисперсионной среде, но при совместном присутствии образующие осадки. Суспензии, получаемым этим методом, встречаются крайне редко.

Пример 5.

Rp.: Nartii hydrocarbonatis 4,0

Calcii chloride 8,0

Aquae purificatae 200 ml

M.D.S.: Принимать по 1 столовой ложке 2 раза в день

В рецепте выписана жидкая лекарственная форма - суспензия для внутреннего применения, которая образуется при химическом взаимодействии натрия гидрокарбоната и кальция хлорида.

Технология: во флакон для отпуска отмеривают 80 мл воды очищенной, 40 мл 20% раствора кальция карбоната и 80 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната, используя бюреточную установку. В результате, при смешении растворов солей прописанных веществ образуется тонкая суспензия кальция карбоната. [3,7]

**4. Дисперсные системы типа суспензии в различных лекарственных формах**

Дисперсионные системы типа суспензии могут входить в такие лекарственные формы, как мази и суппозитории. В мазях можно выделить следующие группы, при изготовлении которых, возможно введение лекарственных веществ в виде суспензии: собственно мази, пасты и линименты.

**.1 Суспензионные мази и пасты**

Мази - это мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны и слизистые оболочки. [2]

Мази-суспензии образуются, если твердое лекарственное вещество нерастворимо ни в основе, ни в воде, превышен предел растворимости и в других особых случаях. Примерами таких мазей являются фармакопейные прописи - мазь ксероформная, стрептоцидная, цинковая, ртути окиси желтой и др. [9]

В виде суспензий в отдельных случаях вводятся также лекарственные вещества, которые растворяются в воде, но образуют едкие, вызывающие сильно раздражение и некроз кожи растворы (резорцин, цинка сульфат - в составе дерматологических мазей, но при изготовлении глазных мазей, эти вещества вводят только в виде растворов). [1]

Так же имеется особенность при изготовлении мазей, содержащих антибиотики. Из-за быстрой инактивации антибиотиков, введенных в мазь в виде водного раствора, их измельчают со стерильным маслом вазелиновым или стерильной основой в виде пульпы, то есть вводят по типу суспензии. [1,3]

При изготовлении суспензионных мазей лекарственные средства предварительно измельчают и смешивают в твердом виде по правилам изготовления сложных порошков, затем диспергируют с жидкостью, обеспечивающей расклинивающее действие. [3]

Роль расклинивающей жидкости может выполнять дополнительно вводимая вспомогательная жидкость, родственная основе (во избежание расслаивания), или часть расплавленной основы или жидкий компонент мази.

Вспомогательную жидкость добавляют обычно при концентрации твердой фазы менее 5% общей массы мази, в количестве ½ от массы твердой веществ. При содержании твердой фазы 5% - 25%, лекарственные средства измельчают с частью расплавленной основы в количестве ½ от массы твердой фазы. Остальное количество основы, во избежание расслаивания, берут в нерасплавленном виде. Суспензионные мази с высокой концентрацией твердой фазы - более 25%, называются пастами, при изготовлении для диспергирования используют расплавленную основу в количестве ½ от массы твердой фазы, затем добавляют остальную расплавленную основу и перемешивают до полного охлаждения. [1,3,8]

Пример 6.

Rp.: Resorcini 0,2

Sulfuris praecipitati 2,0

Lanolini anhydrici 10,0

Vaselini 20,0

Misce, ut fiat unguentum

Da.Signa: Смазывать кожу стопы.

В рецепте выписана суспензионная мазь на дифильной (абсорбционной) основе (ланолин безводный и вазелин). Сера практически не растворима в воде, жирах и углеводородах. Резорцин очень легко растворим в воде, однако, ввиду токсического (раздражающего действия в состав дерматологических мазей его вводят по типу суспензии. Т.к. концентрация твердой фазы превышает 5%, то для диспергирования следует использовать расплавленный вазелин в количестве ½ от массы твердой фазы.

Технология: на отдельные пергаментные капсулы на тарирных весах отвешивают 10,0 г ланолина безводного и 20,0 г вазелина. Сера выписана в большем количестве, чем резорцин, однако, сера сильно электризуется при измельчении, поэтому первой в ступке ее не измельчают. В предварительно нагретую ступку, на ручных весах отвешивают резорцин и измельчают, затем серу смешивают с резорцином, добавляют ≈ 1,1 г расплавленного вазелина и тщательно диспергируют до образования однородной пульпы. К полученной пульпе частями добавляют вазелин и ланолин безводный и перемешивают до получения однородной мази.[3]

При контроле качества суспензионных мазей следует учитывать, что в мазях эффект седиментации выражен менее, чем в лекарственной форме «суспензии», учитывая более высокую вязкость дисперсионной среды.

**.2 Суспензионные линименты**

Линименты, или жидкие мази, представляют собой жидкости или студнеобразные массы. Лекарственные вещества вводятся в линименты по тому же принципу что и в мази. Если в составе линимента присутствуют лекарственные вещества, нерастворимые в данной среде, то они вводятся в виде тончайших взвесей. [9] При прописывании нескольких жидких компонентов для измельчения используют нелетучую жидкость, наименее вязкую и густую. [1]. В отличие от собственно мазей, суспензионные линименты характеризуются невысокой седиментационной устойчивостью. Для ее повышения используют загустители (аэросил) [3]

Примером таких линиментов может служить бальзамическая мазь Вишневского.

Пример 7.

Rp.: Picis liquidae Betulae

Xeroformii aa 3,0

Olei Ricini ad 100,0

M.D.S.: Мазь Вишневского

В рецепте выписана мягкая лекарственная форма - линимент, для наружного применения. В настоящее время в соответствии с ФС42-1093-77 в линимент вводят 5% оксила для повышения седиментационной (кинетической) устойчивости. В целом линимент имеет состав:

Xeroformum 3,0

Pix liquida 3,0

Oxylum 5,0

Oleum Ricini 89,0

Технология: В предварительно старированную подставку отвешивают 89,0 г масла касторового. В ступку на ручных весах отвешивают 3,0 г ксероформа, измельчают и добавляют ≈ 1,5 г касторового масла, тщательно растирают до получения однородной пульпы, сдвигают с помощью скребка на край ступки, затем в ступку отвешивают оксил и смешивают его с частью масла касторового и с пульпой ксероформа. К полученной смеси частями при перемешивании добавляют оставшееся масло касторовое. В последнюю очередь дозируют деготь и перемешивают до получения однородной мази. [7] В аптеке изготавливают линимент по А.В. Вишневскому как с оксилом, так и без стабилизатора [5,8]

**.3 Суппозитории**

Суппозитории - это твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы. [2]

По типу суспензии, в виде мельчайших порошков, в суппозитории вводят вещества в случае, если для растворения веществ требуется значительный объем воды (сульфаниламиды, кислота борная и другие) или если вещества нерастворимы в основе или в воде (висмута нитрат основной, цинка оксид, осарсол, дерматол, ксероформ и другие). [1]

К измельченному порошку (в зависимости от основы) либо по частям добавляют измельченное масло какао (при изготовлении способом ручного формирования), либо часть расплавленной липофильной основы или жидкого компонента гидрофильной основы, взятых по правилу Дерягина в количестве ½ массы измельченных порошков (при изготовлении способом выливании в формы). Затем измельченную массу смешивают с подготовленной основой.

Пример 8:

Rp.: Dematoli

Ichthyoli ana 3,0

Butyroli quantum satis ut fiant suppositoria numero 10.

Da. Signa: по 1 свече в прямую кишку на ночь.

В рецепте выписаны суппозитории ректальные на липофильной основе - бутирол. Суппозитории выписаны разделительным способом для наружного применения, с веществом, не растворимым в основе - дерматол, и вязкой жидкостью - ихтиол. Для изготовления суппозиториев методом выливания необходимо использовать форму, объем гнезда которой, соответствует объему 3,0 г жировой основы, так как масса одного суппозитория не указана. Проводят расчеты по количеству основы, используя прямой или обратный коэффициент замещения ихтиола и дерматола, таким образом, бутирола необходимо взять 26,12 г.

Технология: в фарфоровой чашке расплавляют небольшое количество бутирола и готовят суспензию с 3,0 г дерматола, затем прибавляют 3,0 г ихтиола, перемешивают и добавляют остальное количество бутирола. Расплав тщательно перемешивают и быстро разливают в предварительно охлажденные и смазанные мыльным спиртом формы (основа жировая, поэтому смазка для формы должна быть гидрофильной для свободного извлечения суппозиторий из гнезд формы при ее раскрытии). Форму помещают в холодильник на 10-12 мин, затем извлекают, раскрывают форму, суппозитории подсушивают на воздухе в течение нескольких минут. [8,9]

**5. Способы стабилизации суспензий**

суспензия лекарственный мазь линимент

Устойчивость суспензии зависит от многих факторов: формы частиц, их моно- или полидисперсности, размера, величины свободной поверхностной энергии (энергии Гиббса); вязкости среды; соотношение плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды; наличия адсорбционного слоя ПАВ и плотности электрического заряда на поверхности частиц, их потенциала (потенциал Штерна); величины межфазного натяжения, степени сродства частиц дисперсной фазы к дисперсионной среде. Для обеспечения высокой эффективности лекарственная форма «суспензии» должна обладать высокой агрегативной и кинетической устойчивостью и низкой скоростью седиментации. [8]

Седиментационная устойчивость суспензий (способность дисперсной системы сохранять равномерное распределение частиц по всему объему или массе препарата) определяется законом Стокса, согласно которому скорость седиментации прямо пропорционально квадрату диаметра частиц, разности плотностей частиц и дисперсной среды и в 18 раз пропорциональна вязкости среды [1]:



где V - скорость оседания частиц, м/с; r - радиус частиц, м; d1 - плотность фазы, г/м3; d2 - плотность среды, г/м3; η - вязкость среды, Па∙с; g - ускорение свободного падения, м/с2.

На практике часто используют понятие гидравлической крупности суспензии (ГКС), характеризующее скорость оседания частиц (мм/с) в неподвижной жидкой среде. В зависимости от разности плотностей частицы могут оседать (d1>d2) или всплывать (d1<d2), или находиться во взвешенном состоянии (d1=d2).Подбор среды, близкой по плотности к дисперсной фазе, имеет значение при разработке новых лекарственных препаратов. [8]

Стабилизирующим фактором является и вязкость среды, поскольку по мере ее повышения уменьшается скорость оседания частиц. По этой причине масляные суспензии более устойчивы, чем водные. Еще большей стабильностью обладают глицериновые суспензии вследствие высокой вязкости глицерина. Увеличить степень вязкости жидкой фазы можно введением сиропов, глицерина, камедей, слизей, крахмального клейстера, производных целлюлозы, желатозы и других. Более удобно изменить вязкость путем введения в пропись вспомогательных веществ, повышающих вязкость, - сиропа сахарного, глицерина и т.д. Однако изменить пропись рецепта может только врач. [9]

Исходя из формулы Стокса, наибольшее влияние на скорость осаждения твердых частиц оказывает величина их радиусов. Уменьшение размера частиц вдвое обозначает уменьшение скорости отстаивания дисперсной фазы или увеличение устойчивости системы вчетверо, и т.д. Поэтому для достижения устойчивости суспензий необходимо стремиться к максимальному уменьшению размера частиц [8,9]. Однако малый размер частиц обуславливает их большую удельную поверхность, что приводит к увеличению свободной поверхностной энергии (энергии Гиббса). Изменение свободной поверхностной энергии ∆G, Н∙м, выражается формулой:

∆G → ∆Sσ,

Увеличение свободной поверхности при измельчении ведет к увеличению энергии Гиббса, которая стремясь к минимуму, будет способствовать обратной агрегации частиц. Чтобы сохранить высокую дисперсность суспензии, нужно добиться того, чтобы уменьшение энергии Гиббса не происходило за счет уменьшения удельной поверхности (т.е. за счет агрегации, укрупнения частиц).[8]

Агрегативную устойчивость суспензии (способность противостоять укрупнению частиц и образованию агрегатов) приобретают в тех случаях, когда частицы дисперсной фазы покрыты сольватными оболочками, состоящими из молекул дисперсионной среды. Для того, чтобы на твердых частицах образовалась сольватная оболочка, дисперсионная среда должна хорошо смачивать поверхность частиц дисперсной фазы, что зависит от лиофильности суспендированного вещества. [9]

Такие гидрофильные порошки как магния оксид, магния карбонат, кальция карбонат, цинка оксид и т.п., взмученные воде дают достаточно агрегативно-устойчивые суспензии благодаря образованию на них упругих водных оболочек, препятствующих сцеплению частиц. Гидрофобные частицы сами по себе не в состоянии образовать стабилизирующую водную оболочку, а потому легко самопроизвольно слипаются, образуя в последующей стадии агрегаты-хлопья, которые быстро оседают. Если при коагуляции суспензий образующие хлопья плохо смачиваются водой, то они всплывают на поверхность воды. Такое явление получило название флокуляции. Плохое смачивание твердой фазы содействует прилипанию пузырьков воздуха, поэтому флокуляция усиливается при взбалтывании суспензии с воздухом. [4]

Для получения устойчивой взвеси гидрофобного вещества необходимо добавление стабилизаторов. К группе термодинамических (структурно-механических) стабилизаторов дисперсных систем относятся следующие вещества: диспергаторы, загустители, структурообразователи, ПАВ, т.е. те вещества, способные повышать агрегативную и седиментационную устойчивость. Из большого многообразия веществ этой группы наибольшего внимания заслуживают ПАВ благодаря полифункциональности [4,8].

Механизм стабилизирующего действия ПАВ обусловлен их способностями [2]:

) адсорбироваться на поверхности твердых частиц, ориентируясь определенным образом;

) снижать межфазное натяжение на границе раздела фаз и, соответственно, поверхностной энергии (энергии Гиббса), так как ∆G = ∆Sσ; ∆G → min, если σ → min;

) образовывать защитную пленку (моно- или полимолекулярный слои); сольватный слой; двойной электрический слой (в случае ионогенных ПАВ)

) повышать вязкость.

В качестве стабилизаторов суспензий используют неионогенные ПАВ (например, крахмал, микробные полисахариды, спены, твины и т.д.), ионогенные ПАВ, из них чаще используются анионоактивные (камеди, соли альгиновой кислоты, мыла) и амфотерные (желатоза).

Наибольшее предпочтение отдают неионогенных ПАВ, которые малочувствительны к изменению рН, способны проявлять свои свойства в любой среде, как правило, биологически безвредны.[8]

Для стабилизации суспензий ПАВ должны добавляться в оптимальных количествах, значения которых, приведены в справочных материалах.

**6. Пути совершенствования изучаемого вопроса**

В настоящее время перспективным является изготовление «сухих суспензий» (в виде порошков или гранул), представляющие смесь лекарственных веществ со стабилизатором, иногда с добавлением консерванта. Сухие суспензии удобны для транспортировки, могут сохраняться длительное время.[8]

Основными тенденциями совершенствования фармацевтических суспензий является так же повышение устойчивости и пролонгированное действие лекарственных средств, которые входят данную лекарственную форму. К основным направлениям совершенствования суспензий относятся:

поиск новых стабилизаторов, консервантов;

внедрение инструментальных методов оценки качества;

разработка средств малой механизации;

внедрение инструментальных методов оценки качества

**7. Список литературы**

1. Гаврилов, А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник / А.С. Гаврилов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 624с.

. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989.- 400с.

. Курс лекций по фармацевтической технологии: Учеб. пособие / проф. Н.А. Пулина, проф. И.В. Алексеева, доц. И.А. Липатникова и др. - Пермь, 2012. - 252с.

. Муравьев, И.А. Технология лекарств изд. 3-е, перераб. и доп. / И.А. Муравьев. - М.: Медицина, 1980. - Т. 1,2 - 704с.

. Практикум по технологии лекарственных форм: Учеб. пособие / Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. - 4-е изд., стер. - М.: Издательский центр «Академия», 2010. - 432с.

. Приказ МЗ РФ №308 от 21.10.1997. «Об утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».

. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической технологии: Учеб. пособие / проф. Н.А. Пулина, проф. И.В. Алексеева, проф. Е.В. Вихарева. и др. - Пермь, 2012. - 350с.

. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: Учеб. пособие / Под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. - 4-е изд., стер. - М.: Издательский центр «Академия», 2010. - 592 с.

. Фармацевтическая технология: Учеб. пособие / Под ред. В.И. Погорелова. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. - 544 с.