**СУСПЕНЗИИ**

**Суспензии***(Suspensiones)*- жидкая лекарственная форма ,содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде - для внутреннего, наружного и парентерального применения (ГФ XI, вып. 2, с. 214). Размер частиц дисперсной фазы суспензий не должен превышать 50 мкм. В соответствии с требованиями фармакопеи США, Британского фармацевтического кодекса он должен составлять 10-20 мкм.

При хранении суспензии неустойчивы, поэтому:

- перед употреблением суспензии взбалтывают в течение 1- 2 мин;

- вещества сильнодействующие и ядовитые лекарственной форме не отпускают.

Исключение составляет тот случай, когда количество вещества, выписанного в рецепте, не превышает высшую разовую дозу.

При прописывании в рецепте вещества списка А в количестве более высшей разовой дозы лекарственный препарат изготовлению не подлежит.

**ПРЕИМУЩЕСТВА СУСПЕНЗИЙ**

Преимуществами суспензий перед другими лекарственными формами являются:

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

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

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

**НЕДОСТАТКИ СУСПЕНЗИЙ**

Недостатками суспензий являются:

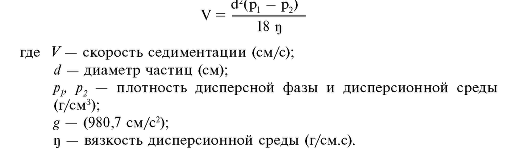
- физическая неустойчивость: осаждение (седиментация), соединение и увеличение размеров частиц (агрегация) и соединение твердой и жидкой фазы (конденсация). Данные физические явления приводят к осаждению или всплытию твердой фазы. Нарушается принцип однородности дозирования;

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

- неудовлетворительно малый срок годности - 3 сут (приказ МЗ РФ ? 214).

**ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУСПЕНЗИЙ**

Седиментационная устойчивость суспензий определяется законом Стокса, согласно которому скорость седиментации прямо пропорциональна квадрату диаметра частиц, разности плотностей частиц и дисперсной среды и в 18 раз обратно пропорциональна вязкости среды:



Из закона Стокса следует: чем выше степень измельчения частиц и больше вязкость среды, тем выше седиментационная устойчивость суспензий. Кроме того, устойчивость суспензий зависит от степени сродства лекарственного вещества к дисперсионной среде, наличия элект- рического заряда частиц. В суспензиях частицы твердой фазы в случае хорошей смачиваемости дисперсионной средой покрыты сольватными оболочками, которые препятствуют коалесценции (объединению) час-

тиц (суспензии веществ с гидрофильными свойствами). Поэтому введение поверхностно-активных веществ (ПАВ) не требуется. При плохой смачиваемости сольватные оболочки не образуются, в результате чего происходит осаждение или всплывание твердых частиц (суспензии веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами).

**20.4. МЕТОДЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ**

В фармацевтической технологии используют 2 метода изготовления суспензий:

- конденсационный (путем регулируемой кристаллизации). Например, к воде добавляют этанольные растворы кислот бор- ной, салициловой и др. Выпавшие кристаллы образуют суспензию;

- дисперсионный (путем измельчения кристаллических веществ в дисперсионной среде).

**20.5. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ СУСПЕНЗИЙ**

Для повышения устойчивости суспензий с гидрофобными веществами используют:

**А. Загустители**- вещества, обладающие незначительной поверх- ностной активностью, но обеспечивающие стабильность суспензии за счет повышения вязкости системы.

Различают загустители:

- природные (камеди, альгинаты, каррагенаны, гуаровая смола, желатин);

- синтетические (M!, натрия карбоксиметилцеллюлоза - Carbopol?);

- неорганические (аэросил, бентонит, магния алюмосиликат - Veegum?).

**Б. Стабилизаторы:**

- ПАВ, понижающие межфазное поверхностное натяжение на границе раздела фаз (твины, жиросахара, пентол, эмульгатор Т-2 и др.).

**Примечание.**Для стабилизации суспензии серы для наружного при- менения рекомендуют использовать мыло медицинское в количестве 0,1- 0,2 г на 1,0 г серы. С медицинской точки зрения добавление мыла целесообразно, так как оно разрыхляет поры кожи, являясь ПАВ, и способствует глубокому проникновению серы, которую используют при лечении чесотки и других кожных заболеваний. Следует иметь в виду, что мыло в качестве стабилизатора серы рекомендуется применять только по указанию врача. Если в рецепте содержатся соли двухвалентных металлов, то количество мыла увеличивают до 0,3-0,4 г на 10 г серы. Одновременно рекомендуется проводить стерилизацию серы в суспензиях спиртом и глицерином.

***Правило 1***

Для стабилизации лекарственных веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами используют желатозу в соотношении 1:1, а с нерезко выраженными свойствами - 1:0,5.

Исключение: суспензия серы (см. табл. 20.1).

**20.6. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ**

Технологическая схема получения суспензий дисперсионным методом состоит из следующих стадий:

- подготовки;

- измельчения;

- смешивания;

- упаковки, оформления;

- контроля качества.

**1.** **Подготовительная стадия включает следующие технологические операции:**

- подготовку рабочего места;

- подготовку материалов, оборудования;

- расчеты, оформление обратной стороны ППК;

- приготовление растворов;

- взвешивание суспендируемых веществ.

**2.** **Стадия измельчения включает 2 технологические операции:**

- получение концентрированной суспензии (пульпы);

- получение разбавленной суспензии, в том числе фракционирование (взмучивание и отстаивание).

**Примечание.**Данная стадия обязательна для суспензий веществ, обладающих гидрофильными свойствами, и не обязательна для суспензий веществ, обладающих гидрофобными свойствами. Это объясняется седиментационной неустойчивостью первых и агрегативной неустойчивостью - вторых.

**А. Операция получения концентрированной суспензии.**Для получения концентрированной суспензии применяют операцию измельчения в среде жидкости. Введение жидкости способствует более тонкому измельчению частиц за счет раскалывающего действия сил поверхностного натяжения (эффект Ребиндера)

Впервые расклинивающее действие жидкости и понижение прочности твердых тел вследствие указанного воздействия были исследованы отечественным ученым П.А. Ребиндером в 1928 г.

Б.В. Дерягин исследовал влияние эффекта Ребиндера на измельчение фармацевтических порошков. Им было определено оптимальное соотношение массы жидкости к массе твердого тела, которое при- мерно равно 1/2.

***Правило 2***

Для получения тонко измельченных лекарственных веществ рекомендуется сначала получать концентрированную суспензию путем растирания суспендируемых веществ в воде, растворах лекарс - твенных веществ или другой вспомогательной жидкости, взятой в количестве 1/2 от массы измельчаемого лекарственного вещества (правило Б.В. Дерягина, основанное на эффекте Ребиндера).

**Б. Операция получения разбавленной суспензии, в том числе фракционирование (взмучивание и отстаивание).**Целью операции является получение частиц размером менее 50 мкм. Частицы данного размера образуют суспензии, сохраняющие однородное состояние в течение 2-3 мин, т.е. того времени, которое необходимо на дозирование и прием лекарственной формы пациентом.

***Правило 3***

После получения концентрированной суспензии добавляют воду в количестве, превышающем 10-20 раз дисперсной фазы. Затем суспензию интенсивно перемешивают (прием взмучивания) и отстаивают в течение 2-3 мин с целью фракционирования частиц. Mелкие частицы находятся во взвешенном состоянии, крупные частицы оседают на дно. Тонкую взвесь сливают, осадок повторно измельчают и взмучивают с новой порцией жидкости. Операцию повторяют, пока весь осадок не перейдет в тонкую взвесь.

***Пример 1***

*Rp.: Amyli*

*Bismuthi subnitratis ana 3,0 Aq. риг. 200 ml*

*M.D.S. Протирать кожу лица.*

*В подставку отмеривают 200 мл воды очищенной. В ступке измельчают 3,0 г крахмала и 3,0 г висмута нитрата основного с 3 мл воды (правило Б.В. Дерягина), добавляют 60-90 мл воды, смесь взмучивают и оставляют в покое на 2-3 мин. Тонкую взвесь осторожно сливают с осадка во флакон. Остаток в ступке дополнительно растирают пестиком, смешивают с новой порцией воды, сливают. Измельчение и взмучивание повторяют, пока все крупные частицы не превратятся в тонкую взвесь.*

***Правило 4***

При изготовлении суспензий гидрофобных веществ с резко выраженными свойствами необходимо добавление этанола как при диспергировании трудно измельчаемых веществ.

***Пример 2***

*Rp.: Solutionis Natrii bromidi 0,5% - 120 ml*

*Camphorae 1,0*

*Coffeini-natrii benzoatis 0,5*

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

*В подставку отмеривают 112 мл воды очищенной, 5 мл раствора кофеина-натрия бензоата (1:10) и 3 мл раствора натрия бромида (1:5). В ступке растирают до растворения 1,0г камфоры с 10 каплями 95% этанола, добавляют 1,0 г желатозы и 1 мл приготовленного раствора лекарствен- ных веществ, смешивают до получения тонкой пульпы. Переводят пульпу в отпускной флакон раствором кофеина-натрия бензоата и натрия бромида, добавляя его по частям.*

***Правило 5***

При изготовлении суспензий, содержащих лекарственные вещества в концентрации 3% и более, их готовят по массе, поэтому в паспорте письменного контроля в данном случае обязательно указание массы тары и массы изготовленной суспензии.

***Пример 3****Rp.: Zinci oxydi Talci ana 5,0*

*Aq. purificata 100 ml*

*M.D.S. Протирать кожу лица.*

*В ступке смешивают 5,0 г цинка оксида и 5,0 г талька сначала в сухом виде, затем добавляют приблизительно 5 мл воды очищенной (правило Б.В. Дерягина), растирают до образования кашицеобразной массы. К тонкой пульпе добавляют по частям оставшуюся воду очищенную, перемешивая пестиком, переносят во флакон и оформляют.*

***Правило 6***

Суспензии не фильтруют.

**3. Стадия смешивания**включает введение других лекарственных веществ в виде растворов. Особенностью данной стадии является необходимость проверки совместимости как лекарственных веществ, так и их влияния на седиментационную устойчивость суспензий. Сильные электролиты и полярные вещества резко ухудшают ста- бильность суспензий.

***Правило 7***

Если в состав суспензии входят неорганические соли, то концентрированную суспензию лучше готовить, растирая вещество с очищенной водой, затем добавлять стабилизатор, а затем растворы солей в порядке возрастания концентрации.

**4.** **Стадия оформления и упаковки.**Суспензии упаковывают аналогично жидким лекарственным формам в тару, обеспечивающую сохранность качества препарата в течение срока годности. Наиболее удобной является упаковка суспензий в шприцы, снабженные переходниками, и дозаторы (рис. 20.2).

При оформлении обязательно наличие на этикетке дополнительных предупредительных надписей: «Перед употреблением взбалтывать», «Замерзание недопустимо», «Срок годности 3 суток».

**5.** **Оценка качества суспензий.**Качество приготовленных суспензий оценивают так же, как и других жидких лекарственных форм, т.е. проверяют документа-

цию (рецепт, паспорт), оформление, упаковку, цвет, запах, отсутствие механических включений, отклонения в объеме или мас- се. Специфическими показателями качества для суспензий являются ресуспендируемость и однородность частиц дисперсной фазы.

**Примечание.**Определение размера частиц проводится при микро- скопировании. Размер частиц дисперсной фазы не должен превышать размеров, указанных в частных статьях на суспензии отдельных лекарственных веществ (ФС, ВФС).

**ПРИМЕРЫ РЕЦЕПТОВ СУСПЕНЗИЙ (ПРИКАЗ МЗ СССР ? 223 ОТ 12.08.1991 г.)**

1. *Суспензия йодоформа и циника оксида в глицерине*Rp.: Iodoformii 9,0

Zinci oxydi 10,0 Glycerini ad 25,0 M.D.S. Наружное.

*Действие и показания:*антисептическое средство.

2. *Суспензия серы с левомицетином и кислотой салициловой спиртовая*

Rp.: Laevomycetini Ас. salicylici ana 1,5 Sulfuris praecip. 2,5 Sp. aethylici 70% - 50 ml M.D.S. Протирать кожу.

*Действие и показания:*антибактериальное и антисептическое средство при заболеваниях кожи.

3. *Суспензия цинка окисида, талька и крахмала*Rp.: Zinci oxydi

Talci

Amyli ana 20,0

Aq. pur. 100 ml M.D.S. Наружное.

*Действие и показания:*антисептическое, вяжущее средство.

4. *Суспензия «Новоциндол»*Rp.: Zinci oxydi

Talci

Glycerini ana 12,4 Novocaini 1,2 Ас. borici 0,9

Sp. aethylici 96% - 21,4 ml

Aq. рш\ ad 100,0 M.D.S. Смазывать кожу.

*Действие и показания:*антисептическое, вяжущее и местно-анестезирующее средство.

5. *Суспензия цинка оксида, талька, крахмала и анестезина спиртовоглицериновая*

Rp.: Zinci oxydi

Talci

Amyli

Anaesthesini ana 12,0

Glycerini 20.0

Sp. aethylici 70% - 20,0 ml Aq. pur. ad 100,0

M.D.S. Наносить на кожу.

*Действие и показания:*антисептическое, вяжущее, местно-анестезирующее средство.

6. *Суспензия цинка оксида, крахмала, талька, анестезина и кислоты борной водно-глицериновая*

Rp.: Zinci охidi Amyli

Talci ana 30,0 Anaesthesini 5,0

Glycerini 20,0

Sol. Ac. borici 2% - 200,0

M.D.S. Наносить на кожу.

*Действие и показания:*антисептическое, вяжущее и местно-анестезирующее средство.

**Контрольные вопросы**

1. Каково определение суспензий как лекарственной формы? Каковы ее

особенности как гетерогенной системы?

2. Каковы виды устойчивости суспензии как гетерогенной системы?

3. Какие факторы влияют на устойчивость суспензий?

4. Как приготовить суспензию из гидрофильных веществ?

5. Как объяснить применение правила проф. Б.В. Дерягина и приема взмучивания при изготовлении суспензий?

6. Какова роль стабилизаторов и механизм их действия?

7. Как обосновать выбор стабилизатора для суспензий гидрофобных веществ?

8. Как приготовить суспензии из веществ с нерезко выраженными гидрофобными свойствами?

9. Как приготовить суспензии из веществ с резко выраженными гидро-

фобными свойствами?

10. Каковы особенности приготовления суспензии серы?

11. Каковы основные показатели оценки качества суспензии?

12. Каким изменениям могут подвергаться суспензии в процессе хранения?

**Тесты**

**1.** **Перед употреблением суспензии взбалтывают в течение:**

1. 1 мин.

2. 1-2 мин.

3. 2 мин.

**2.** **Ядовитые вещества в суспензиях:**

1. Отпускают.

2. Отпускают, если количество ядовитого вещества, выписанного в рецепте, не превышает высшую разовую дозу.

**3.** **Скорость седиментации прямо пропорциональна:**

1. Квадрату диаметра частиц.

2. Плотностей частиц и дисперсной среды.

3. Вязкости среды.

**4.** **Преимуществами суспензий перед другими лекарственными формами являются:**

1. Физическая устойчивость (седиментация).

2. Удобство лекарственной формы для пациентов (детей), которые не могут глотать таблетки или капсулы.

3. Mалый срок годности - 3 сут.

**5.** **Из закона Стокса следует: чем выше степень измельчения частиц, тем седиментационная устойчивость суспензий:**

1. Выше.

2. Ниже.

**6.** **Из закона Стокса следует: чем больше вязкость среды, тем седиментационная устойчивость суспензий:**

1. Выше.

2. Ниже.

**7.** **Для стабилизации лекарственных веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами используют желатозу в соотношении:**

1. 1:1.

2. 1:2.

3. 1:0,5.

**8.** **Для стабилизации лекарственных веществ с нерезко выраженными гидрофобными свойствами используют желатозу в соотношении:**

1. 1:1.

2. 1:2.

3. 1:0,5.

**9.** **Фракционирование (взмучивание и отстаивание) обязательно для суспензий веществ, обладающих:**

1. Гидрофильными свойствами.

2. Гидрофобными свойствами.

**10.** **Для получения тонко измельченных лекарственных веществ рекомендуется сначала получать концентрированную суспензию путем растирания суспендируемых веществ в воде, растворах лекарственных веществ или другой вспомогательной жидкости в количестве:**

1. 1/1 от массы измельчаемого лекарственного вещества.

2. 1/2 от массы измельчаемого лекарственного вещества.

3. 2/1 от массы измельчаемого лекарственного вещества.

**11.** **При изготовлении суспензий, содержащих лекарственные вещества в концентрации 3%, их готовят:**

1. По массе.

2. По объему.

**12.** **Суспензии:**

1. Фильтруют.

2. Не фильтруют.

**13.** **Если в состав суспензии входят неорганические соли, то концентрированную суспензию лучше готовить, растирая вещество с:**

1. Раствором соли.

2. Очищенной водой.

**14.** **На изготовление рецепта:**

**Rp.: Solutionis Natrii bromidi 0,5% 120 ml Camphorae 1,0 Coffeini-natrii benzoatis 0,5 потребуется желатозы:**

1. 1,0.

2. 2,0.

3. 3,0.

**15.** **Общий объем рецепта:**

**Rp.: Solutionis Natrii bromidi 0,5% 120 ml Camphorae 1,0 Coffeini-natrii benzoatis 0,5:**

1. 120 мл.

2. 121,5 мл.

3. Рецепт изготавливают по массе.

**16.** **Rp.: Zinci oxydi; Talci ana 5,0 Aquae purificata 100 ml**

**Для изготовления рецепта используют желатозу в количестве:**

1. 10,0.

2. 5,0.

3. 0,0.