**Лекция №16**

**Тема:** «Суспензии. Изготовление суспензий дисперсионным и конденсационным способом»

**План:**

1. Характеристика лекарственной формы.
2. Методы изготовления суспензий.
3. Приготовление суспензий из гидрофильных и гидрофобных веществ.

**1.Характеристика лекарственной формы**

***Суспензии* –** это жидкая лекарственная форма, представляющая собой свободную дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых лекарственных веществ, суспендированных в соответствующей жидкости.

Различают суспензии для наружного и внутреннего применения.

Суспензии для внутреннего применения называют микстурами – суспензиями.

Общая технология суспензий регламентируется обще групповыми статьями ГФ и приказом № 751н.

Суспензии с содержанием нерастворимых твердых лекарственных веществ готовят по массе.

Суспензии образуются в следующих случаях:

1. твердые лекарственные вещества, мало или практически не растворимы в жидкости,
2. превышен предел растворимости твердого лекарственного вещества в жидкости,
3. при взаимодействии лекарственных веществ растворимых в жидкостях образуется новое вещество, не растворимое в данной дисперсионной среде,

CaCl2 + 2NaHCO3 = CaCO3 + 2NaCl + H2O + CO2

 белый осадок

1. при смене растворителя (разбавления спиртовых настоек водными растворами).

С точки зрения эффективности суспензии занимают средние положение между растворами и тонкими порошками.

Чем меньше размер частиц в дисперсной фазе суспензии, тем более выражено ее терапевтическое действие - это связано с тем что диспергирование значительно увеличивает поверхность лекарственных веществ, а это позволяет увеличить их контакт с тканями и жидкостями организма и как следствие – возможность взаимодействия с ними.

**Применение лекарственных веществ в форме суспензии имеет ряд преимуществ**:

* Введение не растворимых веществ в тонко измельченном состояние в жидкую дисперсионную среду дает возможность обеспечить выраженный терапевтический эффект, особенно в сравнении с твердыми лекарственными формами.
* Лекарственные формы в форме суспензии обладают пролонгированным действием.
* В суспензиях можно маскировать горький и неприятный вкус лекарственных веществ, смягчать их раздражающее действие, что особенно важно для детских лекарственных форм.

**Свойства и условия стабильности суспензий.**

 Характерным свойством суспензий является их оптическая неоднородность, выражающаяся в большей или меньшей степени мутности. Мутность является неотъемлемым внешним признаком суспензии из-за наличия в ней нерастворимых частиц, непроницаемых для света. Степень мутности суспензий может быть весьма различной и определяется концентрацией взвешенной фазы и степенью ее дисперсности. Для технологии этого свойства важна с точки зрения внешнего вида и оценки качества лекарственных форм.

 Суспензии как гетерогенные системы характеризуются кинетической (седиментационной) и агрегативной (конденсационной) неустойчивостью.

**Седиментационная неустойчивость** выражается в неизбежном оседании взвешенных частиц под действием силы тяжести. Частицы могут оседать сами по себе, не слипаясь: в этом случае говорят об **агрегативной устойчивость** суспензии. Если частицы, оседая слипаются под действием молекулярных сил сцепления и образуют агрегаты – хлопья, то говорят об **агрегативной неустойчивости суспензии**. Таким образом, седиментационно неустойчивые суспензии бывают агрегативно устойчивыми и неустойчивыми. Иногда, при коагуляции суспензий образуются большие хлопья, плохо смачиваемые дисперсионной средой и всплывающие на поверхность, такое явление называется **флоккуляцией.**

Суспензии могут быть неустойчивы при хранении, в них всегда образуется осадок или плавающие на поверхности хлопья. Для достижения устойчивости суспензий необходимо стремится к максимальному уменьшению размера частиц. Это основной фактор устойчивости, так как он влечет за собой и уменьшение массы частиц, а следовательно, и уменьшения скорости их оседания. Стабилизирующим фактором является и вязкость дисперсионной 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, желатозы.*

 По отношению к воде, которая чаше всего является дисперсионной средой, все лекарственные вещества, образующие суспензии, разделяются на 2 группы: ***гидрофильные и гидрофобные***.

Гидрофильные вещества, хорошо смачиваемые водой, дают агрегативно устойчивые суспензии, так как на них образуются упругие водные оболочки, препятствующие слипанию частиц.

Гидрофобные частицы, плохо смачиваемые водой, не в состояние сами по себе образовать стабилизирующую водную оболочку, а потому легко, самопроизвольно слипаются, образуя хлопья, которые быстро оседают или всплывают.

**2. Методы изготовления суспензий.**

***Существуют два метода изготовления суспензий.***

* *Дисперсионный*
* *Конденсационный*

Чаще всего суспензии готовят дисперсионном методом, который основан на измельчении частиц лекарственного вещества.

При **конденсационном методе** суспензии образуются в результате укрупнения исходных частиц растворенного вещества до частиц, образующих суспензию. Это происходит:

- при смене растворителя,

-при смешивании двух растворов из веществ хорошо растворимых по отдельности, но при сливании вступающих в реакцию осаждения,

-при изготовлении пересыщенного раствора.

Конденсационный метод предполагает использование массо-объемного способа изготовления.

**Дисперсионный метод**

Данный метод изготовления суспензий заключается в измельчении твердой фазы (гидрофильного или гидрофобного вещества) в ступке в присутствии жидкости.

В начале применяется технология приготовления порошков. При этом технологические приемы при изготовлении суспензий определяются физико-химическими свойствами лекарственных веществ.

***Гидрофильные вещества:***

* Висмута нитрат основной
* Глина белая
* Магния оксид
* Тальк
* Магния карбонат основной
* Кальция карбонат основной
* Крахмал
* Цинка оксид

***Гидрофобные вещества:***

* *С не резко выраженными свойствами: С резко выраженными*

 *свойствами:*

Фенилсалицилат Камфора

Стрептоцид Ментол

Норсульфазол Тимол

Сульфадимезин Сера

Сульфадиметоксин

Сульфамонометоксин

Общая технология приготовления суспензий по дисперсионном методу включает следующие стадии:

* Измельчение веществ
* Смешивание
* Образование пульпы
* Взмучивание
* Упаковка
* Оформление

***Микстуры*** – ***суспензии,*** получаемые дисперсионным методом, называют взбалтываемыми микстурами («болтушки»).

**3.Приготовление суспензий из гидрофильных и гидрофобных веществ.**

***Приготовление суспензий с гидрофильными веществами.***

Изготовление суспензий из гидрофильных веществ не требуют введение стабилизатора, так как на поверхности частиц таких лекарственных веществ образуется сольватный (гидратный) слой, обеспечивающий устойчивость системы.

 Для получения тонкоизмельченных лекарственных веществ рекомендуется при растирании применять воду или другую вспомогательную жидкость в количестве ½ от массы измельчаемого лекарственного вещества (**правило Б.В Дерягина**).

 После измельчения частиц с жидкостью ½ используют прием взмучивания. Взмучивание заключается в том, что при смешивании твердого вещества с жидкостью (1/2) образуется **пульпа** (вязкая масса для взмучивания), и к ней добавляют от 2;3;5 - 10 кратное количество воды по отношению к порошкам и снова измельчают, мелкие частицы находятся во взвешенном состоянии, а крупные частицы оседают на дно.

Тонкую взвесь сливают через воронку во флакон, осадок оставшийся повторно измельчают и взмучивают с новой порцией жидкости. Операцию повторят, пока весь осадок не перейдет в тонкую взвесь.

**Пример № 1 Rp.: Zinzi oxydi 2,0**

 **Talci**

 **Boli albae ana 2,0**

 **Glycerini 20,0**

 **Aquae puruficatae 200 ml.**

 **M.D.S. На марлевые повязки.**

* Ж.Л.Ф., для наружного применения, гетерогенная система с дисперсной фазой гидрофильным веществом.
* Теоретическое обоснование:

 готовим на основании ГФ и приказа № 751н, используем дисперсионный способ приготовления, применяя правило Дерягина, готовим по массе.

* Расчеты: mобщ = 2,0+2,0+2,0+20,0+200,0 =226,0

 по правилу Дерягина ½ от массы л/в 6,0 / 2 = 3 ml воды – для пульпы.

6,0 \* 5= 30 ml воды- для взмучивания.

**Технология приготовления.** Начинаем с технологии приготовления порошков. Первым в ступку помещаем цинка оксид и затираем им поры ступки, затем отвешиваем 2,0 талька высыпаем в ступку, смешиваем. Затем отвешиваем 2,0 белой глины и смешиваем.

Тарируем флаконы и в отпускной флакон отвешивают 20,0 глицерина.

Отмериваем 200 ml воды в подставку, отмериваем 3 ml воды для получения пульпы, затем отмериваем 30 ml из подставки и начинаем взмучивать. Даем одну, две минуты постоять и верхний слой взвеси выливаем через воронку в отпускной флакон. Оставшийся осадок растираем пестиком, наливаем 30 ml воды и взмучиваем и выливаем во флакон через воронку.

Таким образом не растворимые вещества при помощи взмучивания и растирания превращаются в тонкую взвесь – суспензию. Последними порциями воды обмываем пестик, ступку, воронку. Операцию повторяют пока весь осадок не превратится взвесь. Герметически укупориваем, оформляем ППК и этикетку для наружного применения и дополнительную «хранить в прохладном темном месте», «перед употреблением взбалтывать». Срок хранения 3 суток.

 **ППК № 18**

Zinzi oxydi 2,0

Talci 2,0

Boli albae 2,0

Glycerini 20,0

Aquae puruficatae 200 ml

**moб = 226,0**

***Подпись 28.09.10***

***Приготовление суспензий из гидрофобных веществ.***

Для получения устойчивых суспензий гидрофобных веществ необходимо введение стабилизаторов. В качестве стабилизаторов в суспензиях гидрофобных веществ применяют природные или синтетические поверхностно-активные вещества:

желатоза, камеди, растительные слизи, природные полисахаридные комплексы, метилцеллюлоза.

 Выбор стабилизатора и его количество обусловлены свойствами стабилизируемого вещества, степенью его гидрофобности. Для стабилизации лекарственных веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами обычно в аптечной практике используют желатозу в соотношение 1:1 (то есть на 1,0 ментола = 1,0 желатозы).

С не резко выраженными свойствами, на 1,0 = 0,5 желатозы.

При изготовлении суспензии из трудноизмельчаемых или труднопорошкуемых веществ в начале их измельчают в присутствии этилового спирта, после измельчения со спиртом лекарственные вещества смешивают со стабилизатором и затем добавляют жидкость в количестве ½ от суммы гидрофобного вещества и стабилизатора для получения пульпы.

Измельчают таким образом, чтобы каждая частичка лекарственного вещества была покрыта гидрофильной оболочкой стабилизатора.

Полученную пульпу взмучивают кратным количеством воды, среды или жидкости.

 **Особого подхода требует изготовления суспензий из серы.**

Применение общепринятых стабилизаторов для серы не целесообразны, так как они уменьшают фармакологическую активность серы. В качестве стабилизатора суспензии серы, для наружного применения рекомендуют медицинское мыло, в количестве 1/10 или 1/20 части от 1,0 серы. 0,1; 0, 2 на 1,0 серы, если в 10 раз меньше серы, то на 3,0 серы = 0,3 стабилизатора.

С медицинской точки добавление мыла целесообразно, так как оно открывает поры кожи и способствует глубокому проникновению серы, которую используют при лечении чесотки и других кожных заболеваниях.

Введение этого стабилизатора возможно, если он выписан в рецепте врачом.

Применяется также 5% крахмальный клейстер, которого берут равное количество по отношению к массе серы.

**Пример № 2 Rp.: Sulfurus 1,5**

 **Saponis medicinalis q.s.**

 **Glycerini 2,0**

 **Spiritus aethylici 70% - 5 ml**

 **Aquae puruficatae 90 ml.**

 **M.D.S. На марлевые повязки.**

* Ж.Л.Ф., для наружного применения, суспензия гетерогенная система с резко выраженными гидрофобными веществами.
* Теоретическое обоснование: готовим на основании ГФ и приказа № 751н, по массе. Для приготовления применяем медицинское мыло.
* Расчеты: мыла медицинского 1/10 от серы = 1,5 : 10= **0,15**;

воды для пульпы ½ 1,5 : 2= 0,75 (**15 капель**); для взмучивания 6 кратное количество воды 1,5\*6= **9ml**

70% х 5мл /95% = 3,68 мл х 0,8114 =3,0 масса 95% спирта

5мл х 0,886 = 4,43 масса 70% спирта

M общ= 90,0+1,5+0,15+2,0+4,43=98,08

**Технология приготовления.**

 В отпускной флакон тарированный отвешиваем 2,0 глицерина. На ручных весах отвешиваем 1,5 серы и высыпаем в ступку. Отвешиваем 1/10 от части серы медицинского мыла 0,15, помещаем в ступку и растираем.

В подставку отмериваем 90 ml воды. Берем ½ от веса серы воды 15 капель и готовим пульпу.

Затем наливаем 9 ml воды для взмучивания. Верхний слой отливаем в отпускной флакон, осадок продолжаем растирать и добавляем 9 ml воды и продолжаем взмучивать, выливаем во флакон и до тех пор, пока всю серу не переведем в тонкую взвесь.

В отпускной флакон выливаем отмеренный этиловый спирт, полученный у ответственного лица.

Оформляем ППК, этикетку и дополнительные.

 **ППК № 18 *28.09.10***

**Glycerini 2,0**

**Sulfurus 1,5**

**Saponis medicinalis 0,15**

**Aquae puruficatae 90 ml**

**Spiritus aethylici 70% - 5 ml**

**moб =98,08**

***Подпись приготовил***

***Подпись расфасовал***

***Подпись проверил ан.№***

**Хранение и отпуск суспензий.**

Специфическим показателем качества суспензий является***ресуспендируемость* и *однородность*** частиц дисперсной фазы.

Ресуспендируемость определяют путем взбалтывания суспензий. При взбалтывания суспензии в течение 15-20 секунд после 24 часов хранения и в течение 40-60 секунд, после 3 суток хранения твердые частицы, составляющие осадок, должны равномерно распределяться по всему объему суспензии.

***Однородность частиц дисперсной части***.

Не должно быть неоднородных крупных частиц дисперсной фазы. Показателями качества суспензий являются также время отстаивания и сухой остаток. По величине отстоявшегося слоя при хранении судят об устойчивости суспензий: чем меньше высота отстоявшегося слоя, тем устойчивость больше.

 Хранение суспензий в аптеках разрешается приказом МЗ РФ № 751н в течение 3 суток в прохладном месте.

Отпускают только свежеприготовленные, так как это неустойчивые системы они снабжены этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

Флаконы должны быть из бесцветного стекла, чтобы видеть результаты взбалтывания.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1. Что такое суспензия?

2. Правила приготовления суспензий конденсационным методом. Привести примеры.

3. Правила приготовления суспензий дисперсионным методом. Привести примеры.

**Рекомендуемая литература**

**Основные:**

Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учеб. для мед. училищ и колледжей И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.

 **Дополнительные**:

 Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970424995.html С. Н. Орехов; ред. В. А. Быков , А. В. Катлинский М. : ГЭОТАРМедиа, 2019.

**Электронные ресурсы:**

ЭБС КрасГМУ «Colibris»;

 ЭБС Консультант студента ВУЗ;

 ЭБС Консультант студента Колледж;

ЭМБ Консультант врача;

 СПС КонсультантПлюс.