***Министерство Здравоохранения РФ***

***Дальневосточный Государственный Медицинский Университет***

***Кафедра Технологии Лекарств***

**Курсовая работа**

**Прочко Д.В.**

**СУСПЕНЗИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЗАВОДСКОГО ПРОИЗВОДСТВА**

*Хабаровск, 1999 г.*

**Оглавление**

Введение 5

Устойчивость суспензионных препаратов при хранении 6

Технология производства суспензий 8

Технология изготовления суспензий дисперсионным методом 9

Диспергирование с помощью турбинных мешалок 9

Диспергирование с помощью роторно-пульсационных аппаратов 9

Диспергирование с помощью мельниц 11

Ультразвуковые методы диспергирования 11

Технологические стадии изготовления суспензий дисперсионным методом 13

Особенности технологии суспензий, изготавливаемых дисперсионным методом из веществ гидрофильного и гидрофобного характера 14

Технология изготовления суспензий конденсационным методом 14

Оценка качества суспензий 15

Заключение 16

Литература 17

Введение

Суспензионные лекарственные формы в дисперсологической классификации лекарственных форм относят к свободнодисперсным системам с жидкой дисперсионной средой.

В коллоидной химии понятие дисперсности включает широкую область размеров частиц: от больших, чем молекулы, до видимых невооруженным глазом, т.е. от 10-7 до 10-2 см. Системы с размерами частиц менее 10-7 см не относятся к коллоидным системам и образуют истинные растворы. Высокодисперсные или собственно коллоидные системы включают частицы размером от 10-7 до 10-4 см (от 1 мкм до 1 нм). В общем случае, высокодисперсные системы называют золями (от лат. Solutio — раствор). Грубодисперсные системы носят название суспензий и эмульсий, в зависимости от характера дисперсной фазы — размер их частиц более 1 мкм.

**Суспензии** представляют собой микрогетерогенные дисперсные системы с твердой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой. Граница раздела фаз в таких системах видна невооруженным глазом. Размеры частиц в суспензиях не превышают 100 мкм. В фармацевтических суспензиях размер частиц колеблется в пределах 30-50 мкм. В ГФ XI представлены общие статьи, описывающие суспензии (Suspensiones).

С точки зрения биофармации, суспензии как лекарственная форма, имеют преимущества по сравнению с другими лекарственными формами, вследствие реализации ряда фармацевтических факторов, таких как: физическое состояние лекарственного вещества, вспомогательные вещества и другие. Физическое состояние лекарственного вещества, в частности, степень его измельчения и вспомогательные вещества влияют на скорость растворения, биодоступность, метаболизм лекарственных веществ.

В лекарственных веществах в форме суспензий лекарственные вещества находятся в сильно измельченном виде и в присутствии ряда вспомогательных веществ, что дает суспензиям ряд преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами (порошками и таблетками):

* Введение нерастворимых веществ в мелкодисперсном состоянии в жидкую дисперсионную среду дает возможность получить большую поверхность твердой фазы и обеспечить тем самым лучший терапевтический эффект. Например, сульфадиметоксин микронизированный (3-12 мкм), вводимый животным в виде 2% водной суспензии из расчета 500 мг/кг, всасывался в кровь значительно быстрее по сравнению с лекарственным веществом, отвечающем требованиям нормативно-технической документации. Его максимальная концентрация через 1-2 ч составляла 18,5-21,9 мг/л, в то время как в контрольной группе максимальный уровень сульфадиметоксина в крови достигался через 4 ч и составлял 5 мг/л.
* Лекарственные вещества в форме суспензий обладают, как правило, пролонгированным действием по сравнению с растворами. В качестве примера можно привести такой лекарственный препарат, как суспензия цинк-инсулина. Этот препарат оказывает фармакологический эффект в течение 24-36 ч по сравнению с растворами инсулина, действие которых заметно только в течение не более 6 ч.
* В некоторых случаях при назначении лекарственных веществ в форме суспензий снижается отрицательное воздействие желудочного сока на лекарственные вещества.

# Устойчивость суспензионных препаратов при хранении

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

**Кинетическая (седиментационная) устойчивость** — это способность дисперсной системы сохранять равномерное распределение частиц по всему объему дисперсной фазы. Суспензии являются кинетически неустойчивыми системами. Частицы суспензий по сравнению с истинными и коллоидными растворами имеют довольно крупные размеры, которые под воздействием силы тяжести обладают способностью к седиментации, т.е. опускаются на дно или всплывают, в зависимости от относительной плотности дисперсной фазы и дисперсионной среды.

Кинетическая устойчивость в дисперсных системах характеризуется законом Стокса:



где *υ* — скорость оседания частиц, м/с; *r* — радиус частиц, м; *d1* — плотность дисперсной фазы, г/м3; *d2* — плотность среды, г/м3; *η* — вязкость среды, Па·с; *g* — ускорение свободного падения, м/с2.

Закон Стокса применим для монодисперсных систем, в которых частицы имеют сферическую форму. В суспензиях, где частицы не имеют сферической формы и процесс седиментации более сложен, закон Стокса описывает процесс седиментации лишь в приближенном виде. Исходя из формулы Стокса, скорость седиментации прямо пропорциональна квадрату радиуса частиц, разности плотностей фазы и среды, а также обратно пропорциональна вязкости среды. Следовательно, для уменьшения скорости седиментации, т.е. для повышения седиментационной устойчивости суспензии можно использовать следующие методы:

1. Выбор дисперсионной среды с плотностью, равной или близкой к плотности лекарственного вещества;
2. Уменьшение размеров частиц за счет более тонкого измельчения лекарственного вещества;
3. Выбор дисперсионной среды с высокой вязкостью.

В условиях заводского производства выбор дисперсионной среды, близкой по плотности к плотности лекарственного вещества, выбор среды с высокой вязкостью зачастую невозможен, так как состав лекарственного препарата строго регламентирован соответствующими нормативными документами (Государственная Фармакопея, фарм. статьи, временные фарм. статьи, технические условия). Обычно для повышения седиментационной устойчивости суспензий используется второй метод — уменьшение размеров частиц лекарственного вещества за счет более тонкого его измельчения.

Малый размер частиц лекарственного вещества обусловливает их большую удельную поверхность, что приводит к увеличению свободной поверхностной энергии. Измельчение частиц до бесконечно малых размеров невозможно (2-ой закон термодинамики). Из следствия этого закона, свободная поверхностная энергия частицы стремится к минимуму. Уменьшение свободной поверхностной энергии может происходить за счет агрегации (слипания, объединения) частиц.

**Агрегативная (конденсационная) устойчивость** — это способность частиц дисперсной фазы противостоять агрегации (слипанию). Агрегационная устойчивость частиц обеспечивается наличием на их поверхности электрического заряда (вследствие диссоциации, адсорбции ионов и пр.). Препятствуют агрегации также наличие на частицах оболочки из ВМС, ПАВ, сольватной оболочки.

При большом запасе поверхностной энергии в суспензиях может происходить процесс флокуляции (осаждения дисперсной фазы в виде конгломератов — флокул), при котором вследствие уменьшения агрегативной устойчивости уменьшается кинетическая устойчивость суспензии. Восстановить дисперсную систему в таком случае удается путем взбалтывания. Флокулы по своей физико-химической структуре могут быть аморфные (плотные, творожистые, хлопьевидные, волокнистые) и кристаллические. В последнем случае восстановить дисперсную систему взбалтыванием не удается.

Для повышения агрегативной устойчивости суспензий необходимо обеспечить наличие на поверхности частиц лекарственного вещества электрических зарядов, что достигается добавлением в суспензию вспомогательных веществ. В качестве вспомогательных веществ при получении суспензий (стабилизаторов) используются высокомолекулярные вещества (ВМС), поверхностно-активные вещества (ПАВ) и др.

Механизм стабилизирующего действия ПАВ и ВМС заключается в том, что они адсорбируются на поверхности твердых частиц лекарственного вещества и, вследствие дифильности ПАВ (т.е. наличия полярной и неполярной частей в молекуле) и наличия диполей (положительного и отрицательного заряда) в молекуле ВМС. Молекулы стабилизатора ориентируются на границе раздела фаз таким образом, что своей полярной (или заряженной) частью они обращены к полярной фазе, а неполярной частью — к неполярной, образуя, таким образом, на границе раздела фаз мономолекулярный слой. Вокруг этого слоя ориентируются молекулы воды, образуя гидратную оболочку, при этом снижаются силы поверхностного натяжения на границе раздела фаз, что ведет к повышению агрегативной устойчивости суспензии.

Для повышения устойчивости при хранении изготавливаемых в условиях заводского производства суспензий, таким образом, можно использовать два способа: максимальное измельчение лекарственного вещества и введение специально подобранных вспомогательных веществ (стабилизаторов).

# Технология производства суспензий

Существует два метода получения суспензий: дисперсионный и конденсационный. Дисперсионный способ получения суспензий основан на измельчении частиц лекарственного вещества механическими способами, с помощью ультразвука и другими. При получении суспензии дисперсионным методом учитывают степень гидрофильности или гидрофобности лекарственного вещества, вводимого в состав суспензии. Конденсационный способ получения суспензий основан на замене растворителя; при этом к дисперсионной среде, в которой лекарственное вещество нерастворимо, добавляют раствор лекарственного вещества в растворителе, который смешивается с дисперсионной средой.

Получение суспензий на крупных фармацевтических предприятиях осуществляется различными способами:

1. интенсивным механическим перемешиванием с помощью быстроходных мешалок и роторно-пульсационных аппаратов;
2. размолом твердой фазы в жидкой среде на коллоидных мельницах;
3. ультразвуковым диспергированием с использованием магнитострикционных и электрострикционных излучателей;
4. конденсационным способом.

Конденсационный метод получения суспензий в условиях заводского производства обычно используется редко; этим способом пользуются, в основном, в условиях аптечного производства.

## Технология изготовления суспензий дисперсионным методом

При изготовлении суспензий дисперсионным методом наиболее пристальное внимание относят к измельчению лекарственного вещества, так как именно этот фактор в наибольшей степени влияет на устойчивость образующейся суспензии.

При изготовлении суспензии этим методом лекарственное вещество (твердая фаза) предварительно измельчают до мелкодисперсного состояния на специальных машинах, готовят концентрированную суспензию перемешиванием в смесителях, затем многократно диспергируют на коллоидных мельницах или ультразвуковых установках. Для «сухих» суспензий, представляющих собой смесь лекарственного и вспомогательных веществ, образующих суспензию после добавления воды (в аптечных или домашних условиях), каждый ингредиент измельчают отдельно и просеивают через тонкое сито. После смешения ингредиентов во избежание расслоения смесь вновь просеивают.

### Диспергирование с помощью турбинных мешалок

Для механического диспергирования могут применяться пропеллерные и турбинные мешалки закрытого и открытого типов. Пропеллерные мешалки создают круговое и осевое движение жидкости со скоростью 160-1800 об/мин и применяются для маловязких систем. В процессе перемешивания часто используют вакуум для удаления воздуха, который понижает устойчивость суспензии. Более тонко диспергированные и стойкие эмульсии можно получить с помощью турбинных мешалок, которые создают турбулентное движение жидкости.

Мешалки открытого типа представляют собой турбины с прямыми, наклонными под разными углами или криволинейными лопастями.

Мешалки закрытого типа — это турбины, установленные внутри неподвижного кольца с лопастями, изогнутыми под углом 45-900. Жидкость входит в мешалку в основании турбины, где расположены круглые отверстия, и под действием центробежной силы выбрасывается из нее через прорези между лопастями кольца, интенсивно перемешиваясь во всем объеме реактора. Скорость вращения турбин в таких мешалках составляет 1000-7000 об/мин.

### Диспергирование с помощью роторно-пульсационных аппаратов

В промышленной технологии суспензионных препаратов широкое распространение нашли роторно-пульсационные аппараты. В последнее время появилось много зарубежных и отечественных конструкций РПА различных типов — погружного, вмонтированного и проходного (проточного) типов.

РПА погружного типа обычно выполняются в виде мешалок, помещаемых в емкость с обрабатываемой средой. Для повышения эффективности перемешивания погружных РПА иногда устанавливают дополнительно к имеющимся мешалкам других типов (например, якорный).

Погружные РПА серийно выпускаются отечественной промышленностью под названием гидродинамических аппаратов роторного типа, а также рядом зарубежных фирм. Несмотря на конструктивную простоту погружных РПА, они не обеспечивают достаточно однородной обработки всей массы продукта.

Наибольшее распространение получили РПА проточного типа, рабочие органы которых смонтированы в небольшом корпусе, имеющем патрубки для входа и выхода обрабатываемой среды. При этом в большинстве конструкций обрабатываемая среда поступает по осевому патрубку во внутреннюю зону устройства и движется в нем от центра к периферии. Известны конструкции РПА, в которых обрабатываемая среда движется в обратном направлении, перемещаясь от периферии к центру. При таком движении степень турбулизации потока возрастает, одновременно с этим повышаются гидравлическое сопротивление аппарата, затраты электроэнергии и разогрев обрабатываемой среды. Отдельные модификации РПА могут иметь рабочие камеры с различным направлением движения потока.

РПА различных типов могут быть выполнены с вертикальным или горизонтальным приводным валом. Вертикальный вал имеет большинство погружных РПА, а также некоторые проточные РПА. Большинство проточных РПА выполняются с горизонтальным валом.

По количеству рабочих камер РПА могут быть однокамерными и многокамерными. Однокамерные аппараты имеют два диска с концентрическими рядами зубьев или цилиндрами с прорезями. Один или оба диска вращаются. В многокамерных аппаратах имеется более двух дисков с зубьями или перфорированными цилиндрами, в результате чего образуется две или более зоны активной обработки среды.

Кроме основных рабочих органов (цилиндров с прорезями, дисков), РПА могут иметь дополнительные рабочие органы, предназначенные для повышения эффективности их работы. Часто в качестве дополнительных элементов используют лопасти-ножи, устанавливаемые на роторе, статоре или корпусе. Лопасти на роторе позволяют значительно улучшить напорно-расходные характеристики РПА, повысить эффективность обработки потока во внутренней зоне и создать дополнительные ступени обработки. Повышение эффективности РПА может быть достигнуто за счет установки в рабочем пространстве дополнительных рабочих органов, не связанных жестко с основными органами. В этом случае используют диспергирующие и другие дополнительные тела, обеспечивающие повышение эффективности диспергирования и степени турбулизации потока. Наличие инертных тел — шаров, бисера, колец и др., приводит к дополнительной интенсификации проводимых процессов измельчения.

Значительно повышается эффективность диспергирования в РПА с увеличением концентрации суспензии, так как при этом измельчение происходит не только за счет РПА, но и путем интенсивного механического трения частиц дисперсной фазы друг с другом.

### Диспергирование с помощью мельниц

Для получения суспензий часто используют коллоидные мельницы, работающие по принципу истирания твердых частиц, удара, истирания и удара, кавитации.

Диспергирование лекарственного вещества с помощью мельниц осуществляется, в основном, в жидкой среде. Рабочие поверхности мельниц гладкие или рифленые, по форме — в виде усеченного конуса-ротора, вращающегося в коническом гнезде-статоре, или в виде плоских дисков, из которых один неподвижен, или оба диска вращаются в разные стороны. На дисках укреплены «пальцы» или имеются канавки.

При работе фрикционной мельницы ротор вращается со скоростью до 20 000 об/мин, диспергируемая смесь засасывается в щель между ротором и статором, размер которой регулируется микровинтом и составляет 0,025-0,05 мм. Смесь многократно прогоняется через щель до получения суспензии с очень небольшим размером частиц.

В коллоидную мельницу, работающую по принципу удара, смесь подается между вращающимся диском и корпусом с насажанными на них пальцами. При вращении диска частицы дисперсной фазы подвергаются мощному гидравлическому воздействию, возникающему в результате многочисленных ударов пальцев по жидкости, образуя тонкую суспензию.

### Ультразвуковые методы диспергирования

Весьма эффективными в производстве суспензий являются устройства для ультразвукового диспергирования.

Механизм действия ультразвука на дисперсную фазу заключается в том, что при действии ультразвука на гетерогенную систему на границе раздела фаз возникают зоны сжатия и разрежения, которые, в свою очередь, создают давление. Избыточное давление, создаваемое ультразвуковой волной, накладывается на постоянное гидростатическое давление и суммарно может составлять несколько атмосфер. В фазу разрежения во всем объеме жидкости, особенно у границ раздела фаз, в местах, где имеются пузырьки газа и мельчайшие твердые частицы, образуются полости (кавитационные пузырьки). При повторном сжатии кавитационные пузырьки захлопываются, развивая давление до сотен атмосфер. Образуется ударная волна высокой интенсивности, которая приводит к механическому разрушению твердых частиц. При ультразвуковом диспергировании может происходить не только диспергирование частиц, но и их коагуляция, что связано с разрушением сольватной оболочки на частицах дисперсной фазы. С введением стабилизаторов эффективность действия ультразвука резко возрастает, повышается степень дисперсности.

Для получения ультразвуковых волн используют различные аппараты и установки, генерирующие ультразвуковые колебания. Источниками ультразвукового излучения могут быть механические и электромеханические (электродинамические, магнитострикционные и электрострикционные) излучатели.

К механическим источникам ультразвука относится жидкостной свисток. Принцип его работы заключается в следующем: струя жидкости подается под давлением через сопло на острие закрепленной в двух местах пластинки; под ударом струи жидкости пластинка колеблется, излучая два пучка ультразвука, направленных перпендикулярно к ее поверхности. Частота колебаний, возбуждаемых излучателем, составляет около 30 кГц. Жидкостной свисток используется, в основном, для получения эмульсий; при этом в качестве жидкости используется непосредственно дисперсионная среда и дисперсная фаза.

К электродинамическим излучателям относится высокочастотный ротационный аппарат, построенный по типу турбинной мешалки. Возбудимый им ультразвук имеет низкую интенсивность. Магнитострикционные излучатели представляют собой вибрационные устройства, состоящие из магнитопровода (металлического стержня) с обмоткой, вмонтированного в сосуд с диспергируемой средой. Магнитопровод изготавливают из ферромагнитных металлов, различных сплавов и других материалов, способных менять линейные размеры при намагничивании. Такими свойствами обладают никель, железо, кобальт, нержавеющая сталь, сплавы в системах железо-никель, железо-кобальт и др. Для уменьшения потерь на вихревые токи магнитопровод изготавливают из тонких изолированных друг от друга пластин толщиной 0,1-0,3 мм, покрытых никелем. Во избежание повышения температуры при работе магнитостриктора внутри металлического стержня оставляют узкий канал, через который для его охлаждения циркулирует холодная вода. При пропускании по обмотке переменного тока соответствующей частоты возникает магнитное поле и происходит деформация магнитопровода по его продольной оси. Образуются ультразвуковые колебания, размах которых увеличивается, когда излучатель работает в условиях резонанса возбуждаемых частот и собственных колебаний стержня.

Электрострикционные (пьезоэлектрические) излучатели представляют собой устройства, действие которых основано на пьезоэлектрическом эффекте, используются при получении ультразвука высокой частоты, от 100 до 500 кГц. Пьезоэлементами служат пластинки, изготовленные из кварца или других кристаллов, колеблющихся по толщине. Эти пластинки имеют прямоугольную форму, размер их не менее 10х15х1 мм3. Одна из граней пластинки должна быть параллельна оптической оси кристалла, другая — одной из его электрических осей. Для создания резонанса частот пластинка с обеих сторон снабжается металлическими обкладками. При сжатии или растяжении таких пластинок вдоль электрической оси, на их поверхности возникают противоположные электрические заряды. Это явление называется пьезоэффектом. При наложении электрического поля пластинка испытывает деформацию растяжения (при положительном заряде), т. е. в переменном электрическом поле пьезокварцевая пластинка совершает резонансные колебания (обратный пьезоэлектрический эффект). Для повышения интенсивности излучателя изменяют форму пластинки и применяют вогнутые, сферические и цилиндрические излучатели. Пьезоэлектрический элемент устанавливается в масляной бане на специальном механизме, так как масло играет роль изолирующего агента и является хорошим проводником акустической энергии. Над ним на расстоянии около 5 мм закрепляется сосуд с диспергируемыми веществами. К пьезоэлементу (металлическим обкладкам пластины) проводится источник переменного тока высокой частоты через газотронный выпрямитель и генератор, чтобы направление тока совпало с электрической осью элемента. Чередующиеся сжатия и разрежения в масле от пьезоэлемента передаются стенки сосуда в диспергируемую систему. Для предохранения от перегрева содержимого сосуда вокруг него размещают змеевик для пропускания холодной воды.

### Технологические стадии изготовления суспензий дисперсионным методом

Как правило, в состав суспензий, помимо лекарственного вещества, нерастворимого в дисперсионной среде, входят также вещества, в ней растворимые. Поэтому для стадий технологического процесса, характерных для технологии суспензий, следует учитывать стадии изготовления водных и неводных растворов — растворение и процеживание. На основании инструкций по использованию массо-объемных методов при изготовлении суспензий, содержащих лекарственные вещества в концентрации более 4%, их готовят по массе. Общая технология суспензий, изготовляемых дисперсионным методом, включает следующие стадии: взвешивание, измельчение, смешивание, упаковка.

### Особенности технологии суспензий, изготавливаемых дисперсионным методом из веществ гидрофильного и гидрофобного характера

Изготовление суспензий гидрофильных веществ не требует введения стабилизатора, так как на поверхности частиц, имеющих сродство к дисперсионной среде, образуется сольватный слой, обеспечивающий устойчивость системы.

Для получения тонко измельченного лекарственного вещества при его диспергировании рекомендуется добавлять растворитель в количестве ½ от массы измельчаемого лекарственного вещества (правило Б.В. Дерягина). Введение вспомогательной жидкости основано на эффекте Ребиндера. Частицы лекарственного вещества имеют трещины, в которые проникает жидкость. Жидкость оказывает расклинивающее давление на частицу, которое превосходит стягивающие силы, что и способствует измельчению.

После измельчения лекарственного вещества используют прием взмучивания с целью фракционирования частиц. Взмучивание состоит в том, что при смешивании твердого вещества с жидкостью, в 10-20 раз по объему превосходящей его массу, мелкие частицы находятся во взвешенном состоянии, а крупные оседают на дно. Этот эффект объясняется разной скоростью седиментации частиц разных размеров (закон Стокса). Взвесь наиболее измельченных частиц сливают, а осадок повторно измельчают и взмучивают с новой порцией жидкости до тех пор, пока весь осадок не перейдет в тонкую взвесь.

Для получения устойчивых суспензий гидрофобных веществ необходимо введение вспомогательных веществ (стабилизаторов). В качестве стабилизаторов используются ВМС и ПАВ — твин-80, поливинол, аэросил, эфиры целлюлозы, бентониты, детергенты. Выбор конкретного стабилизатора и его количество обусловлен свойствами стабилизирующего вещества, степенью его гидрофобности.

## Технология изготовления суспензий конденсационным методом

Конденсационным методом в условиях заводского производства получают микрокристаллические суспензии. При использовании конденсационного метода для изготовления суспензий имеет значение факт, что растворимость лекарственного вещества может изменяться в зависимости от температуры, характера перемешивания, рН среды, состава растворителя и др.

Для изготовления суспензии конденсационным методом обычно сначала готовят раствор лекарственного вещества в растворителе, в котором оно хорошо растворяется. После этого, раствор лекарственного вещества добавляют, при непрерывном перемешивании, в дисперсную фазу, роль которой наиболее часто играет вода. При необходимости, дополнительно создают условия, приводящие к уменьшению растворимости лекарственного вещества (добавление вспомогательных веществ, изменение рН среды и пр.). При непрерывном перемешивании в дисперсионной среде происходят процессы кристаллизации, растворения и перекристаллизации, в результате чего образуются кристаллы лекарственного вещества с размерами, зависящими от условий проведения процесса.

Типичным примером суспензии, изготавливаемой конденсационным методом, может служить суспензия цинк-инсулина кристаллического (для инъекций). При изготовлении этой суспензии к раствору инсулина добавляют раствор хлорида цинка, с которым инсулин образует малорастворимый комплекс. При соответствующей температуре и рН среды образующийся комплекс имеет стабильную кристаллическую структуру.

# Оценка качества суспензий

Оценка качества суспензий проводится так же, как и всех жидких лекарственных форм.

Оценку качества суспензий проводят на основании материалов ГФ XI, ФС, ВФС по следующим показателям: содержание действующих веществ, однородность частиц дисперсной фазы, время отстаивания, ресуспендируемость, сухой остаток, рН среды.

*Однородность частиц дисперсной фазы* определяют при микроскопировании. В суспензиях не должно быть неоднородных, крупных частиц дисперсной фазы. Размер частиц не должен превышать показателей, указанных в частных статьях на суспензии отдельных лекарственных веществ. Обычно размер частиц не превышает 50 мкм.

*Время отстаивания* характеризует кинетическую устойчивость суспензии. Об устойчивости суспензии судят по величине отстоявшегося слоя (чем она меньше, тем устойчивость суспензии больше).

*Ресуспендируемость* характеризует способность суспензии восстанавливать свои свойства как гетерогенной системы при взбалтывании. При нарушении агрегативной устойчивости суспензий они должны восстанавливать равномерное распределение частиц по всему объему после 24 ч хранения при взбалтывании в течение 15-20 с, а после 3 суток хранения — в течение 40-60с.

*Сухой остаток* проверяют с целью проверки точности дозирования суспензий. Для этого отмеривают необходимое количество суспензии, высушивают и устанавливают массу сухого остатка.

# Заключение

Суспензии являются широко используемыми в настоящее время препаратами, особенно в педиатрии. Широкое распространение суспензий объясняется рядом преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами: более выраженный фармакологический эффект по сравнению с порошками и таблетками; пролонгированное действие суспензий для парентерального введения при сравнении с растворами для инъекций; возможность маскировки неприятного вкуса лекарственного вещества, что удобно для применения в детской практике и ряд других, не менее важных свойств.

Однако, несмотря на множество преимуществ суспензий, они имеют и ряд недостатков, в частности: неустойчивость суспензий при хранении и вследствие этого низкий срок годности; высокая зависимость степени фармакологического эффекта от технологии изготовления и др.

Основной задачей в совершенствовании технологии суспензий в настоящее время является повышение уровня степени дисперсности суспензий и, как следствие, повышение фармакологического эффекта, а также повышение устойчивости получаемых суспензий.

Дисперсность и устойчивость суспензий существенно зависят от физико-химических свойств составляющих компонентов, от способов их смешения, технологии изготовления и применяемой аппаратуры. Выполненные рядом авторов [1] исследования подтвердили высокую эффективность применения РПА в процессах изготовления суспензий. Использование РПА на фармацевтических заводах позволяет значительно повысить эффективность производства и сократить длительность приготовления суспензий. Как показывают результаты микроскопического анализа, степень дисперсности и устойчивость суспензий, полученных на РПА значительно выше, чем изготовленных по существующей технологии с использованием аппарата с мешалкой и коллоидной мельницы. Применение РПА позволило также получить некоторые новые суспензионные препараты, в частности мазь с экстрактом прополиса и суспензии салазапиридазина, соответствующие предъявляемым к ним требованиям по степени однородности и дисперсности, в то время как применение существующих методов и оборудования не обеспечило необходимого качества. Таким образом, применение РПА позволяет при повышении качества изготавливаемой продукции существенно интенсифицировать приготовление суспензий и резко сократить затраты времени, энергии, количество применяемого оборудования и число промежуточных операций.

Применение ультразвука [5] дает возможность получать монодисперсные системы с очень малым размером частиц дисперсной фазы (0,1-1,0 мкм). Кроме того, ультразвук обладает бактерицидным действием, поэтому суспензии, изготовленные с применением ультразвукового диспергирования, стерильны. Стерилизация суспензий обычными путями зачастую невозможна вследствие неустойчивости суспензий при нагревании и изменении свойств дисперсионной среды. Однако требование стерильности лекарственных форм относится к инъекционным и детским лекарственным формам. Поэтому, для изготовления суспензий для инъекционного применения и для использования в детской практике, зачастую единственным оптимальным способом изготовления является ультразвуковое диспергирование.

Перспективным в развитии лекарственной формы суспензии является приготовление «сухих суспензий», которые представляют собой смесь лекарственного вещества со вспомогательными веществами (стабилизаторы, консерванты и др.), чаще в виде гранул. По мере необходимости к сухим суспензиям добавляют дистиллированную воду в нужном количестве (в условиях аптеки) и получают фармакопейный препарат. Сухие суспензии удобны для транспортировки, хранятся практически неограниченное время.

Необходимым условием для стабильности суспензий, изготовленных из лекарственных веществ с гидрофобными свойствами, является применение стабилизаторов. В условиях заводского производства стабилизаторы входят в состав большинства суспензий. Одной из важных задач технологии суспензий является поиск новых, эффективных стабилизаторов, а также разработка композиционных стабилизаторов с целью уменьшения количества применяемого стабилизатора при изготовлении суспензий.

# Литература

1. *Балабудкин М.А.* Роторно-пульсационные аппараты в химико-фармацевтической промышленности. –М., 1983, с. 92-100; 130-142
2. *Бобылев Р.В., Грядунова Г.П., Иванова Л.А. и др.* Технология лекарственных форм. –М.: «Медицина», 1991, т. 2, с. 491-503
3. Государственная Фармакопея РФ, XI издание, –М.: «Медицина».
4. *Кондратьева Т.С., Иванова Л.А., Зеликсон Ю.И. и др.* Технология лекарственных форм. –М.: «Медицина», 1991, т. 1, с. 38-44; 159; 232-251
5. *Молчанов Г.И.* Ультразвук в фармации. –М., 1980