

УДК 663.051.3:615.275.4

**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУСПЕНЗИЙ****¹Пантюхин А.В., ²Петров А.Ю., ¹Пантюхина Е.В.**¹*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»**Минздравоохранения России, Саратов, e-mail: pav74@yandex.ru;*²*ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»**Минздравоохранения России, Екатеринбург*

Суспензии как лекарственная форма позволяют создавать скорректированные, удобные в применении с высокой биологической доступностью лекарственные препараты. На долю суспензий в России приходится около 1% от общей массы лекарственных препаратов. Несмотря на множество преимуществ суспензий, они имеют и ряд недостатков: неустойчивость суспензий при хранении и вследствие этого низкий срок годности; высокая зависимость степени фармакологического эффекта от технологии, используемых вспомогательных веществ и др. Проведено исследование по разработке методологической схемы создания фармацевтических суспензий. Методологическая схема учитывает ряд этапов предусматривающих определение физико-химических свойств лекарственных веществ, в соответствии с которыми выбирается оптимальный вариант технологии. Затем проводятся выбор и оптимизация поверхностно-активных и вспомогательных веществ, оптимизация реологических параметров, химическая стабилизация и коррекция органолептических свойств.

Ключевые слова: суспензии, методологическая схема, гетерогенные системы**PHYSICAL AND CHEMICAL MECHANISMS OF STABILIZATION
OF EMULSIONS FOSFA-LIPIDS****¹Pantjuhin A.V., ²Petrov A.Y., ¹Pantjuhina E.V.**¹*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: pav74@yandex.ru;*²*Ural state Medical academy Minzdravsotsrazvitija of Russia, Yekaterinburg*

Suspensions as the medicinal form allows to create pleasant on the taste, convenient in application with high biological availability medical products. On a share of suspensions, in Russia, it is necessary nearby 1% from lump of medical products. Despite set of advantages of suspensions, they have also a number of lacks: instability of suspensions at storage and thereof low working life; high dependence of degree of pharmacological effect on the technology, used auxiliary substances, etc. research on working out of the methodological scheme of creation of pharmaceutical suspensions is conducted. The methodological scheme considers a number of stages of physical and chemical properties of medicinal substances providing definition according to which the optimum variant of technology gets out. Then the choice and optimization of surface-active and auxiliary substances, optimization rheological parameters, chemical stabilization and taste correction is spent.

Keywords: suspensions, the methodological scheme, heterogeneous systems

Суспензии как лекарственная форма характеризуются рядом преимуществ. На долю суспензий, выпускаемых отечественной фармацевтической промышленностью, приходится около 1% от общей массы лекарственных препаратов. Такое положение объясняется трудностями по обеспечению стабильности суспензии, не обеспечивающей точности их дозирования. Применение суспензий в фармации дает возможность вводить твердые, не растворимые в дисперсионной среде вещества в жидкую или вязкую дисперсионную среду, обеспечивая при этом большую суммарную поверхность лекарственного вещества и, следовательно, большую терапевтическую активность, а также позволяет получать препараты пролонгированного действия. 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, который действует только в течение

6 часов. Кроме возможности пролонгированного действия, характерным преимуществом в сравнении с другими лекарственными формами (порошки, таблетки), суспензии позволяют обеспечить более выраженный фармакологический эффект; маскировку неприятного вкуса и запаха, удобство в применении, что важно особенно в педиатрии [4, 5].

Наибольшее распространение получили суспензии для внутреннего употребления. Примером таких отечественных препаратов являются суспензия феноксиметилпенициллина, дексаметазона, тестостерона пропионата, ацикловира, ко-тримоксазола, гризеофульвина, ампициллина, сульфадимезина, норсульфазола, за рубежом выпускаются суспензии ампициллина, цефалексина, фузидина, эритромицина, «Алмагель», «Маалокс», «Гелусил» и мн. др. В ряде случаев при назначении лекарственных веществ в форме суспензий снижается отрицательное воздействие желудочного сока на лекарственные вещества.

Цель исследований. 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, вспомогательных веществ и др. В связи с чем задачей настоящего исследования является разработка комплексного подхода к созданию суспензий.

Результаты исследования и их обсуждение

Неустойчивость суспензий характеризуется двумя видами – агрегативной и седиментационной. Агрегативная (конденсационная) устойчивость – это способность частиц дисперсной фазы противостоять агрегации (слипанию) [8, 9, 10]. Агрегативная устойчивость суспензий является результатом действия сил различной природы, препятствующих слипанию частиц:

1) отталкивания, обусловленного двойным электрическим слоем;

2) «энтропийного» отталкивания, проявляющегося, когда частицы сближаются друг с другом на такие расстояния, при которых адсорбированные на них молекулы поверхностно активных веществ начинают задевать друг друга углеводородными цепями, находящимися в состоянии микроброуновского движения;

3) отталкивания, обусловленного сольватными оболочками. Этот вид отталкивания возникает между частицами, если на их поверхности адсорбируются молекулы растворителя, образуя сольватный слой толщиной в один-два молекулярных диаметра. Образующиеся сольватированные суспензии агрегативно устойчивы без специальных методов стабилизации.

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. Используемая в настоящее время теория седиментации основана на уравнении Стокса, которая справедлива для одиночной частицы. Реальные скорости осаждения могут значительно отличаться от стоксовской скорости, особенно для густой полидисперсной суспензии. Это связано

с тем, что частицы, движущиеся с разными скоростями и на небольшом расстоянии друг от друга, могут взаимодействовать между собой [1, 2, 3].

Вопросы повышения седиментационной устойчивости суспензии решаются в основном двумя путями:

- уменьшение размера частиц;
- обеспечение необходимой вязкости дисперсионной среды;
- получение мицеллярного раствора.

Размер частиц или дисперсность может выражаться либо определенной функцией их распределения, либо некоторым средним их размером. Различная диспергируемость частиц (кристаллов и агломератов) лекарственных порошков при одинаковых условиях измельчения определяется их структурой, механической прочностью и механизмом диспергирования в различных измельчителях. Одним из основных показателей, определяющих биологическое действие, является степень дисперсности суспензии (средний размер частиц и их распределение по размерам). Сформулированные в ГФ XII требования определяют размер, форму и поверхность. Одним из основных методов контроля дисперсности является приведенный в ГФ XII изд. – микроскопический. Однако для получения количественных результатов этот метод достаточно трудоемок и дорог. Возмоздност и информативность методов светорассеяния обсуждались во многих работах при исследовании суспензий клеток, эритроцитов крови, эмульсий кровезаменителей, и др. Среди спектральных методов, применяемых для определения дисперсности суспензий, существуют значительно более простые по математической обработке результатов, чем используемая модификация метода спектра мутности. Однако они требуют достаточно сложного оборудования для измерения малоуглового рассеяния, в то время как измерения для метода спектра мутности могут проводиться на обычном спектрофотометре. Изучение факторов, обеспечивающих устойчивость и точность дозирования суспензий, методом скрининга – длительный процесс.

Анализ нормативной документации, поступающей на государственный контроль, свидетельствует об отсутствии как единой методики оценки размера частиц, так и объективных критериев нормирования этих размеров. Известен метод определения точности дозирования суспензий, основанный на определении весовых отклонений отдельных доз суспензий по сухому остатку. Однако такое определение точности дозирования суспензий для детей, в которых

количество лекарственного вещества (ЛВ) составляет незначительный процент от количества вспомогательных веществ, входящих в состав суспензии, неприемлемо. В тех случаях, когда в суспензиях соотношение между ЛВ и вспомогательным веществом велико, целесообразно точно дозировать и определять по количественному содержанию действующих веществ в дозе на прием.

Необходимую дисперсность веществ при изготовлении суспензий в заводском производстве достигают с использованием роторно-пульсационных аппаратов и быстходных мешалок; размолот твердой фазы в жидкой среде на коллоидных мельницах, ультразвуковым диспергированием с использованием магнитно-стрикционных и электрострикционных излучателей. Кроме метода диспергирования, суспензии изготавливают и методом конденсации, основанным на реакциях химического взаимодействия.

Как следует из данных литературы, суспензии нуждаются в улучшении своих свойств, определяющих, в том числе их стабильность. Кроме технологических приемов, эта проблема решается введением в их состав вспомогательных веществ. Роли вспомогательных веществ в технологии суспензий посвящен ряд исследований, которые проводились А.И. Тенцовой, В.Д. Козьминным, В.А. Вайнштейн, И.Ф. Белоконов, И.Р. Сурковой, Т.Ф. Рудая и др. [3, 5].

Суспензии – агрегативно и кинетически не стабильные системы, требующие особого методического подхода. Для чего необходимо определить физико-химические свойства ЛВ, наиболее значимые: растворимость в горячей воде или орграстворителях, смачиваемость водой или растворами поверхностно-активных веществ (рисунок) [6, 7, 8].

На первом этапе разработки суспензий необходимо сформулировать цель исследований на основании технического задания и анализа материала. На этом основании делается вывод о виде лекарственной формы и требованиях к ним: суспензия для наружного или внутреннего применения, дозировки препарата. При этом учитывается дозировка ЛВ, физико-химические свойства ЛВ: химические свойства и возможное взаимодействие с дисперсионной средой, растворимость в воде и органических растворителях, смачиваемость водой и растворами поверхностно-активных веществ (ПАВ), гидрофильно-липофильные свойства, механическая прочность.

Соответственно определив дизайн разрабатываемой суспензии, концентрации

и физико-химические свойства ЛВ, выбирается соответствующий способ уменьшения дисперсности ЛВ: вещества, не растворимые ни в чем, измельчаются с подбором оптимальных режимов и оборудования; для ЛВ, ограниченно растворимых в воде и органических растворителях, подбирается соответствующий режим конденсации или в некоторых случаях химической реакции.

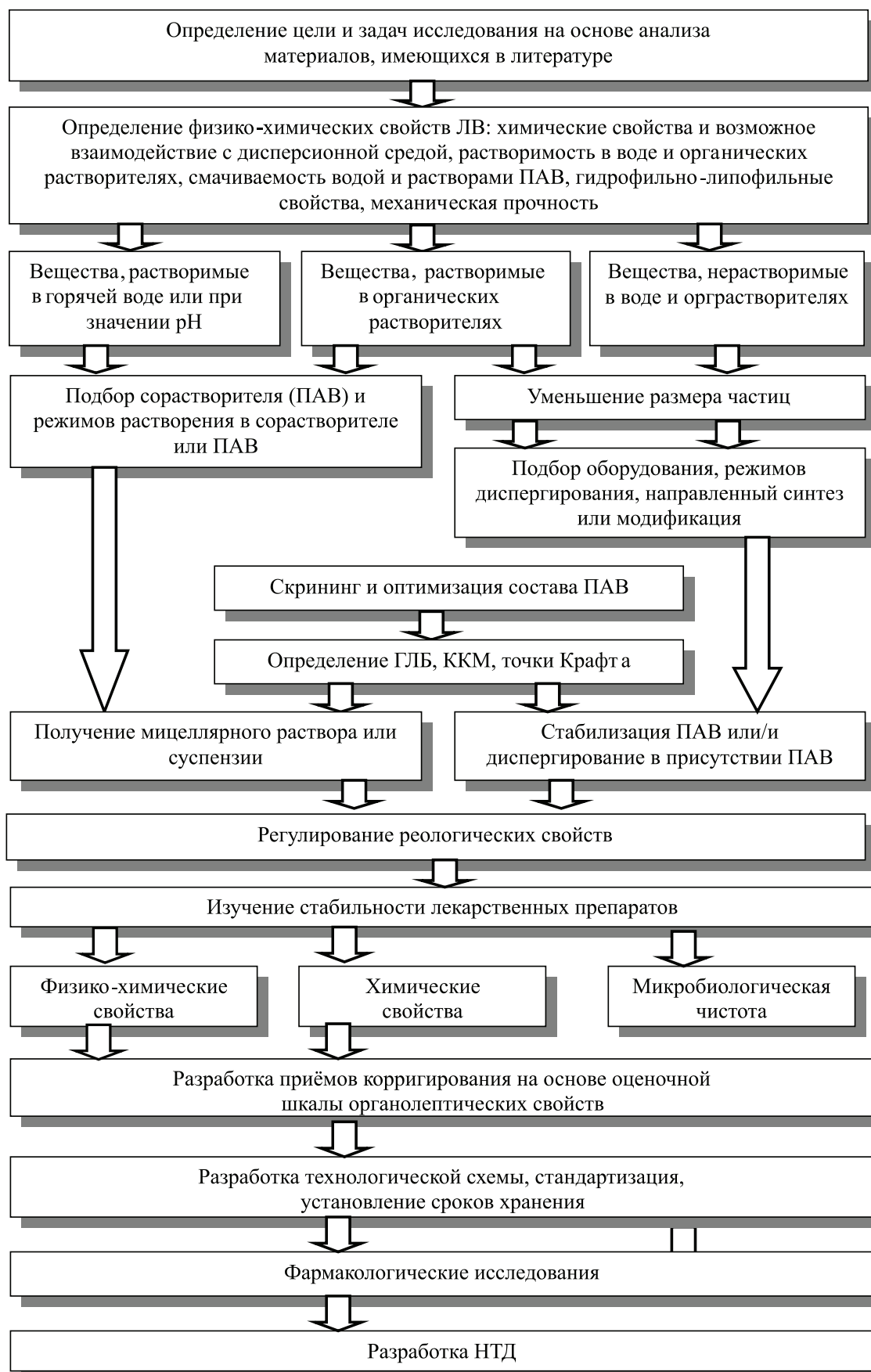
Соответственно вещества, растворимые в воде или органических растворителях, вводятся в мицеллярный раствор, используя данные по ПАВ – критическую концентрацию мицеллообразования и точку Крафта. Используя минимальное количество соразстворителя или раствора ПАВ с помощью оригинальных технологических приемов получить мицеллярный раствор или ультра дисперсную суспензию. Вещества нерастворимые диспергируются, наиболее эффективное диспергирование в присутствии ПАВ. При возможности для получения суспензий, можно подобрать режимы синтеза или проведение химической модификации ЛВ, с целью получения высокодисперсной субстанции, которую затем стабилизируют.

На следующем этапе проводится отбор ПАВ с учетом назначения суспензии. Из отобранных ПАВ готовятся образцы, каждый образец исследуется на кинетическую устойчивость, термостабильность, дисперсионный анализ фракционного состава. В дальнейшем наиболее стабильные образцы оптимизируют состав на основании реологических показателей и насыщенности поверхности раздела фаз. На основании полученных показателей оптимизируются концентрация и состав ПАВ, при необходимости реологические свойства корректируются добавлением соответствующих вспомогательных веществ.

В дальнейшем проводится доработка состава до нужных потребительских свойств: добавляются консерванты, стабилизаторы перекисного окисления, а также вкусо-ароматические добавки. Оптимизируется технологическая схема производства применительно к промышленным условиям с разработкой соответствующей нормативно-технической документации. Заключительным этапом является проведение фармакологических исследований разработанной лекарственной формы.

Выводы

На основании проведенного исследования разработана методологическая схема исследований по созданию фармацевтиче-



Методологическая схема разработки суспензий

ских суспензий. Методологическая схема учитывает ряд этапов, предусматривающих определение физико-химических свойств лекарственных веществ, в соответствии с которыми выбирается оптимальный вариант технологии. Затем проводится выбор и оптимизация поверхностно-активных и вспомогательных веществ, оптимизация реологических параметров, химическая стабилизация и коррекция органолептических свойств.

Список литературы

1. Абрамзон А.А. Поверхностно-активные вещества. – Л.: Химия, 1975. – 250 с.
2. Алексеев Г.И., Богданов Н.Н. Изучение связи устойчивости эмульсии и размеров её частиц с количеством эмульгатора // Известия вузов. Сер. 2. – 1993. – №1 – С. 76–79.
3. Бондаренко А.И. К вопросу о степени дисперсности лекарственных веществ в фармацевтических суспензиях // Фармация. – 1982. – № 4. – С. 27–30.
4. Давыдова В.А. Изучение возможности солиubilизации некоторых гидрофобных веществ // Всероссийский съезд фармацевтов (4; 1981; Воронеж): Материалы... (Тез. Докл.) – Воронеж, 1981. – С. 275–276.
5. Седиментационная устойчивость суспензий некоторых противомикробных средств / Ю.А. Ершов, Н.В. Соколов, Н.Н. Старкова, А.И. Тенцова // Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – Т. 25, № 8. – С. 64–67.
6. Насыбулина Н.М. К вопросу доклинического изучения мелоксикама и его лекарственных форм в экспериментах на животных // Современные наукоемкие технологии. – М., 2010. – №2, – С. 16–20.
7. Насыбулина Н.М., Захматова Е.Ю., Зверев Р.Р. Растворимость липоевой кислоты и кинетика набухания полимера // Фармация. – 2005. – №4. – С. 35–36.
8. Насыбулина Н.М., Мустафин Р.А., Эль Али Ф.А. Изучение растворимости производных бензотиазина и процесса набухания гелеобразователя // Фармация. – М., 2010. – № 5. – С. 29–31.
9. Пантюхин А.В., Петров А.Ю. Разработка и изучение стабильности фармацевтических эмульсий на примере эмульсии винилина // Вестник новых медицинских технологий (Тула). – 2005. – Т. 12, № 3–4. – С. 102.
10. Шукин Е.Д., Перцов А.В., Амелина Е.А. Коллоидная химия. – М.: Химия, 1992.

References

1. Abramzon A.A. *Poverchnostno – aktivnye veschestva*. L.: Khimiya, 1975. 250 p.
2. Alexeev G.I., Bogadshev N.N. *Izutschenie svyazi ustojtschivosti emulsii i rasmrov eey tschastis s kolitschestvom emulgatora – Isvestiay vuzov*. Ser. 2. 1993. no. 1. pp. 76–79.
3. Bondarenko A.I. *K voprosu o stepeni dispersnosti lekarstvennykh vetschestv v farmaceutitscheskikh suspenziyakh – Farmaciay*. 1982. no. 4. pp. 27–30.
4. Davydova V.A. *Izutschenie nozmozhnosti solubiliztii nekotorykh godrofibnljch betschestv // Vserossijskij s'ezd farmacists* (4; 1981; Voronezh): Material... (Tez. Rep.). Voronezh, 1981. pp. 275–276.
5. *Sedimentacionnaaj ustojtschivost suspenzij nekotorykh protivomikrobnijch sredstv / Yuri Ershov, N.V. Sokolov, N.N. Starkova, A.I. Tencova – Chemical pharmaceutical journal*. 1991. T. 25, no. 8. pp. 64–67.
6. Nasybulina N.M. *K voprosu doklinitscheskogo izutschenij melokxikama I ego lekarstvennykh form v 'xperimente na zhivotnykh – Soremennuje naukojemkie tehnologii*. M., 2010. no. 2. pp. 16–20.
7. Nasybulina n.m., Zahmatova e.y., Zverev R.r. *Solubility of lipoic acid and kinetics of swelling polymer – Pharmacy* no. 4. 2005. pp. 35–36.
8. Nasybulina n.m., Mustafin r.a., Al Ali F.a. *Izutschenie rastvorimosti proizvodnykh benzotiazina I procissa geleobrazovaiay – Pharmacy*, 2010. no. 5. pp. 29–31.
9. Pantjuhin A.V., Petrov A.Yu. *Razrabotka I izutscheni stabilnjesti farmaceutitscheskch emulsii na primere emulsii vanilina – Vestnik novykh medicinskich technologies* (Tula). 2005. Vol. 12. no. 3–4. pp. 102.
10. Schukin E.D., Peppers A.V., Amelina E.A. *Colloidnaj chimiay*. M., Chimiay, 1992.

Рецензенты:

Пеньевская Н.А., д.м.н., проф., зав.каф. фармацевтической химии с курсом биотехнологии ГБОУ «Омская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Омск;

Голиков А.Г., д.х.н., доц., зав. каф. фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 05.03.2012.