Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.451.22:615.014.42:615.246.2:541.18.043.5

ВИБІР СТАБІЛІЗАТОРІВ ПРИ РОЗРОБЦІ СУСПЕНЗІЇ З СИЛІКСОМ

Г.Б.Ходарченко, О.І.Тихонов, Л.Д.Грицан

Національний фармацевтичний університет

Вивчена агрегативна стійкість зразків суспензії в залежності від стабілізаторів та терміну їх зберігання. Проведено аналіз ресуспендованості запропонованих стабілізованих суспензій і обрані оптимальні стабілізатори розроблюваної суспензії, такі як ПВП та NaКМЦ у концентраціях 0,5% та 0,2% відповідно для подальших досліджень.

У медичній практиці суспензії посідають певне місце серед існуючих лікарських форм. Призначення препаратів у вигляді суспензій має ряд переваг перед іншими лікарськими формами. Ці переваги з особливою наочністю виявилися при біофармацевтичному аналізі ліків. Саме суспензії дають змогу ввести тверді нерозчинні речовини з високим ступенем дисперсності у рідину і цим самим забезпечити швидкий та повний прояв лікувальної дії. При необхідності суспензії також можуть забезпечувати пролонгуючу дію та можливість регулювання її тривалості завдяки зміні розміру часток лікарської речовини. Слід відмітити, що саме суспензія дає можливість легкого коригування смаку, запаху та кольору, що поліпшує органолептичні показники якості лікарської форми.

З іншого боку, суспензія є однією з найбільш нестійких лікарських форм. Саме цей факт може викликати ускладнення при точному дозуванні діючої лікарської речовини, тим самим змінюючи терапевтичний ефект [1, 2].

За останній час сучасний фармацевтичний ринок України не поповнився новими вітчизняними лікарськими формами у вигляді готових суспензій для перорального застосування. Це явище обумовлене тим, що при розробці легкоресуспендованих суспензій у фармацевтичній промисловості виникає ряд значних труднощів. Оскільки головною задачею при розробці складу та технології суспензії є забезпечення певної стійкості, що досягається за рахунок стабілізаторів та поверхневоактивних речовин (ПАР), вибір допоміжних речовин вважається першим етапом у стабілізації суспензій. Другим етапом є скринінг ресуспендованості та седиментаційної стійкості суспензії [1].

Метою запропонованої роботи був підбір оптимального стабілізатора для суспензії з силіксом з наступним створенням нового вітчизняного препарату для застосування у гастроентерології.

Експериментальна частина

Діючою речовиною суспензії, яку ми розробляємо, було обрано нову субстанцію високодисперсного кремнезему (ВДК) — силікс. Силікс є гідрофільним нетоксичним адсорбентом з високою адсорбційною здатністю і розвиненою поверхнею ($S_{пит}$=200-400 м^2/г) [4, 6, 10].

Субстанція розроблена в Інституті хімії поверхні НАН України і на сьогоднішній день дуже широко використовується у різних областях медичної практики [8, 9, 11].

Для виготовлення зразків водних суспензій із силіксом ми використовували найбільш поширені у фармацевтичній промисловості стабілізатори [5]: метилцелюлозу (МЦ), натрій карбоксиметилцелюлозу (натрій-КМЦ), полівінілпіролідон (ПВП) та пектин у різних концентраціях. Концентрацію загусників підбирали таким чином, щоб ефективна в'язкість розчину, який утворюється, була більшою за 2,1 Па·с (експериментально визначена в'язкість розчину силіксу з масовою часткою (ω) 4% дорівнювала 2,07±0,02 Пас).

Розчини стабілізаторів готували окремо у різних концентраціях і додавали до суспензії з масовою часткою силіксу 4% у кількості 10,0 г на 100,0 г суспензії.

Агрегативну стійкість запропонованих зразків суспензій зі стабілізаторами визначали за відомою методикою: у циліндри з притертим корком наливали по 50 см^3 суспензії, після чого циліндри щільно закривали корком и ретельно перемішували їх вміст протягом 5 хв (механічним шляхом). Потім циліндри виставляли у ряд і залишали у спокої. Через певні інтервали часу (t) вимірювали об'єми (V) седиментаційних осадів до тих пір, поки вони не переставали змінюватися.

За одержаними експериментальними даними були побудовані діаграми (рис. 1), які дозволили наочно порівняти агрегативну стійкість стабілізованих суспензій протягом трьох діб.

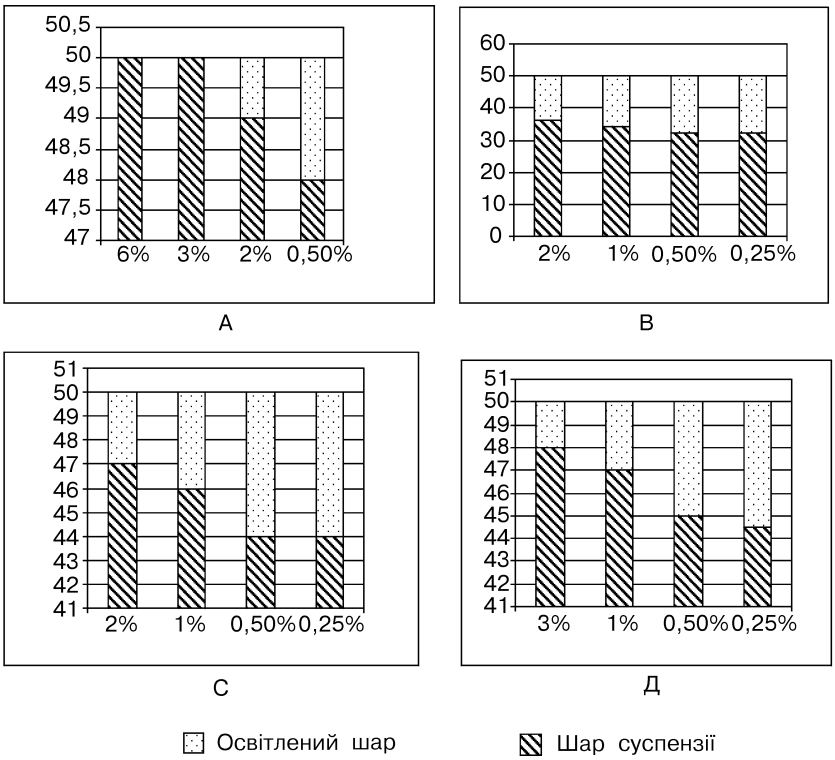

Рис. 1. Стійкість суспензії силіксу з масовою часткою 4%, стабілізованої ПВП (А), NaKМЦ (В), пектином (С) та МЦ (Д) через 3 доби (по осі абсцис — концентрація розчинів стабілізаторів, ω (%); по осі ординат — об'єм осаду, см^3).

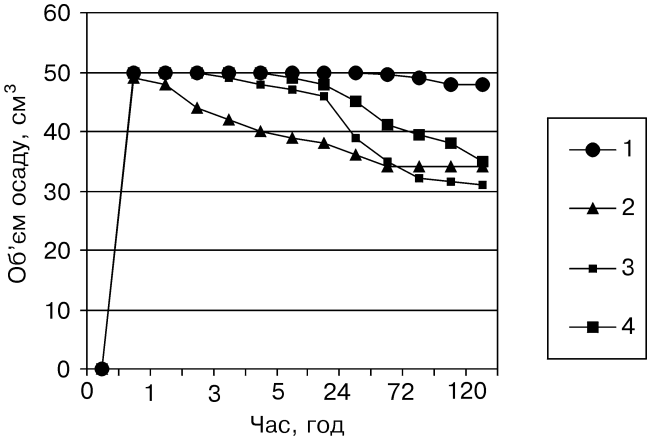

Рис. 2. Кінетичні криві седиментації зразків суспензії з силіксом, стабілізованої: 1 — 5% ПВП; 2 — 2% NaKМЦ; 3 — 2% пектином; 4 — 5% МЦ.

На підставі попередньо проведених дослідів для подальшого детального дослідження стійкості були обрані стабілізатори у концентраціях, які забезпечували найбільшу стабільність зразків суспензії, а саме: ПВП — 5%, NaKМЦ — 2%, пектин — 2%, МЦ — 5%. Для побудови кінетичних кривих седиментації V = f (t) брали середні значення п'яти вимірювань агрегативної стійкості стабілізованих суспензій (рис 1.).

Як видно з рис. 2, зразки суспензії, стабілізовані розчином NaKМЦ, протягом доби утворювали осади об'ємом до 36 см^3, а суспензії з додаванням пектину та МЦ мали осади, об'єм яких дорівнював 39 та 45 см^3 відповідно за такий же термін часу. У суспензіях, стабілізованих ПВП, спостерігалися незначні зміни в об'ємі суспензії лише через 3 доби — 49 см^3.

Таким чином, аналіз кінетичних кривих седиментації запропонованих суспензій дозволив обрати як стабілізатор ПВП.

Для повної оцінки стабільності пропонуємих зразків суспензії нами була також вивчена їх ресуспендованість.

Ресуспендованість є здатністю суспензії з осадом після легкого струшування утворювати систему з твердою фазою, рівномірно розподіленою в усьому об'ємі дисперсійного середовища. Ресуспендованість визначає міру оборотності змін у ступені диспергування твердої фази у рідині, що відбуваються в суспензії при зберіганні. В добре ресуспендованій суспензії тверда фаза легко повертається до вихідного стану, тоді як у нересуспендованій суспензії необоротні зміни не дозволяють знову розподілити тверду фазу рівномірно в усьому об'ємі рідини [7].

Для фармацевтичних суспензій ресуспендованість є важливою характеристикою, яка визначає поряд з агрегативною стійкістю можливість її вірного дозування. Якщо у суспензії за термін зберігання утворюється погано ресуспендований осад, то така суспензія не може виготовлятися у заводських умовах.

У фармації ресуспендованість суспензій прийнято оцінювати за методикою, згідно з якою визначається кількість струшувань посуду із суспензією, необхідна для приведення її у вихідний стан з рівномірно розподіленою твердою фазою (стру-

Таблиця

Порівняльна характеристика ресуспендованості стабілізованих та нестабілізованих суспензій із силіксом

Стабілізатор	Концентрація розчину стабілізатора (ω), %	Термін зберігання, діб								
		1	2	3	4	5	6	7	14	30
Без стабілізатора	—	I	I	II	II	II	II	II	II	III
МЦ	5,0%	II	II	II	II	II	III	III	III	III
	3,0%	I	I	II	II	II	II	II	III	III
Пектин	2,0%	I	I	I	II	II	II	II	II	II
	1,0%	I	I	I	I	II	II	II	II	II
NaKМЦ	2,0%	I	I	I	I	I	I	II	II	II
	0,5%	I	I	I	I	I	I	I	I	II
ПВП	5,0%	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	3,0%	I	I	I	I	I	I	I	I	I

Примітка: I — перша група; II — друга група; III — третя група.

шування проводяться вручну). Хоча цей метод не є кількісним для визначення міцності осаду, але він найчастіше використовується у фармацевтичній практиці, тому що достатньо характеризує придатність суспензій для використання як готового лікарського засобу.

Для зручності класифікації суспензій за здатністю до ресуспендованості та порівняння їх за цим параметром усі суспензії умовно були розділені на чотири групи. До першої групи віднесені легкоресуспендовані суспензії, здатні легко повертатися у початковий стан з рівномірним розподілом твердої фази (менше 5 струшувань); до другої групи — суспензії з кількістю струшувань від 6 до 10; до третьої групи — від 11 до 200 струшувань; до четвертої групи віднесені суспензії, які практично нересуспендуються (більше 200 струшувань) [3].

У фармацевтичній практиці можуть використовуватися тільки суспензії I-ої та II-ої групи; суспензії III-ої та IV-ої групи мають недостатню здатність до ресуспендованості, тому вони непридатні до практичного застосування.

Кількість струшувань, необхідну для ресуспендованості суспензій після різного терміну зберігання, визначали у суспензіях з масовою часткою силіксу 4% без добавок та з добавками стабілізаторів у кількості 10,0 г на 100,0 г суспензії.

У табл. представлені дані дослідження ресуспендованості нестабілізованих та стабілізованих суспензій із силіксом.

Як видно з експериментальних даних, у зразках нестабілізованої суспензії та суспензії з додаванням МЦ при зберіганні погіршується ресуспендованість. Це свідчить про те, що утворений осад поступово зміцнюється внаслідок утворення щільної структури.

Виходячи з даних таблиці, до легкоресуспендованих суспензій можна віднести зразки з ПВП та NaKМЦ у запропонованих концентраціях.

ВИСНОВКИ

1. Вивчена агрегативна стійкість зразків суспензії в залежності від стабілізаторів та терміну їх зберігання.

2. Проведено вивчення ресуспендованості запропонованих стабілізованих суспензій і на підставі аналізу одержаних експериментальних даних обрані оптимальні стабілізатори розробляємої суспензії для подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Біофармація: Підруч. для студ. фармац. вищ. навч. закл. і ф-тів / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, І.А.Зупанець, О.С.Данькевич, О.Є.Богуцька, Н.В.Бездітко, Ю.М.Азаренко; За ред. О.І.Тихонова. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 240 с.*
2. *Бондаренко А.И. Теоретическое обоснование и практические принципы приготовления фармацевтических растворов и суспензий: Дис. ... докт. фарм. наук. — Мн, 1991. — 400 с.*
3. *Езерский М.Л., Тенцова А.И., Перькова Н.Н. // Фармация. — 1983. — №6. — С. 28-32.*
4. *Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. акад. НАН Украины А.А.Чуйко. — К.: Наукова думка, 2003. — 415 с.*
5. *Технология и стандартизация лекарств. Сб. науч. трудов / Под ред. акад. НАН Украины В.П.Георгиевского и проф. Ф.А.Конева. — Х.: ООО Рирег, 1996. — Т. 1 — С. 317-409.*
6. *Chemistry, physics and technology of surfaces issues 7-8. Editor-in-Chief A.A.Chuyko. — K.: KM Academia, 2002. — 240 p.*

7. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Ed. J.Swarbrick, J.C.Boylan. — 2-nd — New-York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2002. — Vol. 3. — P. 2654-2668.*
8. *Nagao A.T., Cameiro-Sampaio M.M., Carlsson B., Hanson Z.A. // J. Trop. Pediatr. — 1995. — Vol. 41, №3. — P. 153-157.*
9. *Sanaka T., Sugino N., Teraoka S. // Amer. J. Kidney Dis. — 1998. — Vol. 12, №2. — P. 97-103.*
10. *The surface properties of silicas / Ed. A.P.Legrand. — New York: Wiley, 1998. — 386 p.*
11. *Zeig S., Fridman E.A. // Sorbent and their clinical application / Ed. by C.Giordano. — New-York, San-Fransisco, 1980. — P. 275-294.*

УДК 615.451.22:615.014.42:615.246.2:541.18.043.5
ПОДБОР СТАБИЛИЗАТОРОВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СУСПЕНЗИИ С СИЛИКСОМ
А.Б.Ходарченко, А.И.Тихонов, Л.Д.Грицан
Изучена агрегативная устойчивость образцов суспензии в зависимости от стабилизаторов и времени их хранения. Проведен анализ ресуспендированности предлагаемых стабилизированных суспензий и подобраны оптимальные стабилизаторы разрабатываемой суспензии, такие как ПВП и NaКМЦ в концентрациях 0,5% и 0,2% соответственно для дальнейших исследований.

UDC 615.451.22:615.014.42:615.246.2:541.18.043.5
STABILIZATORS SELECTION FOR SUSPENSION WITH SILICS DEVELOPMENT
A.B.Khodarchenko, A.I.Tikhonov, L.D.Gritsan
Aggregative stability of suspension standards depending on stabilizators and their storage period has been studied. The analysis of resuspendation for proposed stabilized suspensions has been conducted and optimal stabilizators of these suspension such as PVP and NaKMC in concentrations of 0,5% and 0,2% proportionally for further research have been found.

Довідник “ВФ”

Вийшов з друку навчальний посібник
Б.А.Самура, Л.Т.Мала, В.В.Дунаєв та ін.
За ред. Б.А.Самури

Фармакотерапія:
Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл.

Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 264 с.

У навчальному посібнику розглянуті основні теоретичні питання етіології, патогенезу, клініки та раціональної фармакотерапії різних захворювань людини, основні принципи індивідуального підбору ліків на основі даних фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських препаратів з урахуванням можливого прояву їх побічної дії. До посібника також включені ситуаційні завдання та питання для контролю рівня знань.

Призначений для студентів фармацевтичних вузів і фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів.