



К ВОПРОСУ О СОВРЕМЕННЫХ АСПЕКТАХ СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА СУСПЕНЗИЙ

Д.Б.Касимова

С.Т.Буриева

Euroasian Multidistiplinary University, г.Ташкент, Узбекистан

e-mail: kasimova.dilafruz@mail.ru

Резюме: Изучены вопросы современного подхода к контролю качества лекарственных средств суспензионного типа, которые будут положены в основу методик контроля качества суспензии, содержащей гидроксиды алюминия и магния, выпускаемой фармацевтическим предприятием Nobel pharm.

Ключевые слова: суспензии, нормативы, оседание, показатель pH, расслоение.

Введение. В настоящее время актуальным является вопрос разработки методик контроля качества суспендированных лекарственных средств в силу производства таковых фармацевтическими компаниями ряда государств. С биофармацевтической точки зрения суспензии имеют существенные преимущества перед порошками и таблетками, поскольку позволяют (путем введения нерастворимых веществ в мелкоизмельченном состоянии в жидкую дисперсионную среду) получить большую суммарную поверхность твердой фазы и обеспечить тем самым лучший терапевтический эффект. В некоторых случаях при применении суспензий наблюдается снижение отрицательного воздействия желудочного сока на лекарственные вещества, находящиеся в виде мелких частиц, по сравнению с истинными растворами, где лекарственные вещества находятся в виде ионов и молекул. Суспензии позволяют обеспечить пролонгированное действие и регулировать его продолжительность путем изменения величины частиц лекарственного вещества.

Цель исследования: Изучить современные аспекты стандартизации и контроля качества суспензионных лекарственных средств.

Материалы и методы. Государственная фармакопея, ОФС, фундаментальная литература, материалы интернет-источников.

Как известно, суспензиями (или взвесьями) называют жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного употребления, представляющие собой микрогетерогенные системы, в которых дисперсная фаза представлена твердыми нерастворимыми



лекарственными веществами, а дисперсионной средой является вода. Размер частиц в суспензиях варьирует в широких пределах: в тонких - 0,1-1 мкм, в более грубодисперсных - более 1 мкм. Как лекарственная форма суспензии ценны тем, что нерастворимые в воде лекарственные вещества имеют здесь более высокую степень дисперсности, чем в мельчайших порошках и в силу этого быстрее и полнее проявляют свое лечебное действие. Суспензии должны обладать устойчивостью. Для этого необходимо стремиться к максимальному уменьшению размера частиц. Установлено, что при размерах частиц в пределах от 1 до 10 мкм их оседание (седиментация) может длиться не только десятками минут, но даже часами. Стабилизирующим фактором является и вязкость дисперсионной среды, поскольку по мере ее повышения уменьшается скорость оседания частиц. Устойчивость суспензий находится также в прямой зависимости от того, являются ли нерастворимые вещества легко смачиваемыми водой (гидрофильными) или трудно смачиваемыми (гидрофобными). Гидрофильные, хорошо смачиваемые водой порошки (например, MgO , $MgCO_3$, $CaCO_3$, ZnO и т. п.), взмученные в воде, дают достаточно агрегативно устойчивые суспензии. так как на них образуются упругие водные оболочки, препятствующие слипанию частиц. Гидрофобные частицы, плохо смачиваемые водой, не в состоянии сами по себе образовать стабилизирующую водную оболочку, а потому легко, самопроизвольно (под действием молекулярных сил) слипаются, образуя в последующей стадии агрегаты-хлопья, которые быстро оседают (Процесс флокуляции-от лат. *flocculi* - хлопья). Флокуляция усиливается при взбалтывании суспензии, что нужно учитывать при изготовлении суспензий. Чаще всего это достигается с помощью ВМС. Для стабилизации суспензии ВМС должны добавляться в оптимальных количествах. При превышении предела стабилизирующее действие ВМС переходит в свою качественную противоположность - происходит типичный процесс застудневания. При недостаточной добавке ВМС может возникнуть обратное явление - астабилизация, так как частиц ВМС не хватит на то, чтобы покрыть и защитить всю поверхность взвешенных частиц. Таким образом, зная условия, определяющие устойчивость суспензии, и имея представление о разных состояниях частиц, можно управлять стойкостью суспензий. Суспензии, естественно, не фильтруются и не процеживаются. За редким исключением они приготавливаются по магистральным прописям и *ex tempore*. В настоящее время выпускаются также суспензии фарм. предприятиями как зарубежными, так и отечественными, часто в виде лиофилизированных порошков. После взбалтывания суспензия должна представлять собой



жидкость с однородно распределенными в ней частицами; указывают цвет и при необходимости запах. рН определяют, если указано в фармакопейной статье или нормативной документации. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с требованиями ОФС «Ионометрия». Определение размера частиц в суспензиях проводят методами оптической микроскопии (ОФС «Оптическая микроскопия») и лазерной дифракции (ОФС «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света»). Для чего определенное количество суспензии, соответствующее 10 мкг твердого лекарственного вещества, вносят в счетную камеру или с помощью микропипетки наносят на предметное стекло и просматривают под микроскопом всю площадь образца. В начале образец просматривают при малом увеличении (например, 50×), отмечая частицы с максимальным размером более 25 мкм. Затем проводят измерение этих частиц при большем увеличении (например, от 200× до 500×). Не допускается наличие частиц с максимальным размером более 100 мкм, если не указано иное в фармакопейной статье или нормативной документации. Для капель глазных суспензионного типа на 10 мкг твердого лекарственного вещества должно приходиться не более 20 частиц с максимальным размером более 25 мкм, из них — не более 2 частиц с максимальным размером более 50 мкм, не допускается наличие частиц с максимальным размером более 90 мкм. Проходимость проверяется с помощью иглы размером 0,8×40 [1,2,3,4]. Определение проводят в суспензиях для парентерального применения по методике, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации. Суспензия должна свободно проходить в шприц через иглу, если не указано иначе в фармакопейной статье или нормативной документации. Определение седиментационной устойчивости проводят по следующей методике. Лекарственный препарат тщательно взбалтывают и переносят из флакона (или другой упаковки, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации) в мерный цилиндр или стеклянную пробирку. Флакон (или другую соответствующую упаковку) также осматривают. Для осмотра полимерного флакона его разрезают на части. На дне и стенках флакона (упаковки) не должно наблюдаться агрегатов и агломератов частиц дисперсной фазы. Для суспензий, предназначенных для парентерального применения и приема внутрь, время ресуспендирования должно быть не более 1 мин, для капель глазных рекомендуемое время ресуспендирования — не более 30 с. Не должно наблюдаться признаков седиментации и образования агрегатов и агломератов в течение времени, необходимого для осуществления приема (введения) лекарственного препарата. Как



правило, для суспензий, предназначенных для парентерального применения и приема внутрь, капель глазных суспензионного типа оно должно быть не менее 2-3 мин. Определяют вязкость, если указано в фармакопейной статье или нормативной документации, в соответствии с требованиями ОФС «Вязкость» методом ротационной вискозиметрии при 25°C. Определение вязкости должно быть предусмотрено для суспензий, если в их состав входят вещества, увеличивающие вязкость [5].

Выводы. Изучены вопросы современного подхода к контролю качества лекарственных средств суспензионного типа, которые будут положены в основу методик контроля качества суспензии, содержащей гидроксиды алюминия и магния, выпускаемой фармацевтическим предприятием Nobel pharm». Так, оценка качества суспензионных лекарственных средств проводится путем определением уровня требований, заложенных в НД по содержанию действующих веществ, а также по значению показателя рН среды, степени дисперсности и скорости оседания частиц дисперсной фазы. В некоторых случаях и вязкости. К суспензиям для парентерального введения предъявляются дополнительные требования, указанные в статье ГФ «Инъекционные лекарственные формы», а также и «Глазные капли» для суспензий, применяемых в офтальмологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науковоекспертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Государственная фармакопея СССР, XI изд., вып. 1. – М.: Медицина, 1990. – С. 113, 194, 198.
3. Государственная фармакопея СССР, XI изд., вып. 2. – М.: Медицина, 1990. – С. 140.
4. Биофармация: Учеб. Для студ. Фармац. вузов и фак./ А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец и др.; Под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2003.– 240 с.
5. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. Учеб. Для слушателей ин-тов, фак. Повышения квалификации специалистов фармации: В 2 т./ И.М. Перцев, И.А.