

Н.Н. Лешук

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУСПЕНЗИЙ СЕРЫ**

Научный руководитель: канд. фарм. наук, доц. М.Е. Пархач

Кафедра фармацевтической технологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

N.N. Leshyk

**RESEARCH OF THE POSSIBILITY OF APPLYING
THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR DEFINITION
THE STABILITY OF MEDICAL SULFUR SUSPENSION**

Tutor: associate professor M.E. Parkhach

Department of Pharmaceutical Technology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Представлена методика спектрофотометрического определения стабильности гетерогенной системы сера-спирт-вода. Приведены результаты исследования влияния температурного фактора на устойчивость суспензии элементарной серы.

Ключевые слова: сера элементарная, суспензия, определение стабильности.

Resume. A technique for spectrophotometric definition of the stability of a microheterogeneous system of sulfur-alcohol-water is presented. The results of studying the influence of the temperature factor on the stability of a suspension of elemental sulfur are given.

Keywords: elemental sulfur, suspension, definition of stability.

Актуальность. Важным показателем, характеризующим физико-химическую стабильность лекарственных суспензий, является способность гетерогенной системы не расслаиваться и оставаться однородной, после «взбалтывания» пациентом перед применением, в течение времени, необходимого для дозирования и использования в соответствии с назначением врача.

Актуальность данного исследования определяется отсутствием доступных для многократного использования инструментальных методик, позволяющих объективно оценивать седиментационную и агрегативную устойчивость суспензий в процессах их рутинного анализа при стандартизации, изготовлении и хранении.

Цель: разработать методику инструментального определения физико-химической стабильности лекарственных суспензий и оценить возможность её применения для контроля качества дисперсий элементарной серы.

Задачи:

1. Изучить возможности спектрофотометрического метода при исследовании седиментационной и агрегативной устойчивости гетерогенных систем на примере суспензий элементарной серы.

2. Апробировать разработанную методику в определении влияния температурного фактора на физико-химическую стабильность суспензий элементарной серы.

Материал и методы. Объектом исследования являлись водно-спиртовые дисперсии элементарной серы, которые формировали методом конденсации. В качестве исходного раствора для конденсации использовали истинный раствор элементарной

серы в этаноле, который изготавливали из субстанции, соответствовавшей требованиям фармакопейной статьи «Сера для наружного применения» Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

Для изготовления раствора точную навеску серы (10 мг) смешивали с этиловым спиртом 96 % при 20°C в мерной колбе вместимостью с 50 мл, доводили объём до метки этанолом. Колбу герметизировали, содержимое осторожно перемешивали до полного растворения субстанции. Полученный раствор (0,2 г/дм³) использовали для изготовления дисперсий серы: в мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 3 мл спиртового раствора серы и добавляли воду очищенную до метки. В результате снижения концентрации этанола растворимость серы уменьшается, происходит конденсация и образование частиц дисперсной фазы суспензии серы.

Устойчивость образующихся дисперсий серы определяли по изменению во времени интенсивности светового потока, проходящего через дисперсию. Для этого через определённые промежутки времени после изготовления дисперсии измеряли коэффициент оптического пропускания на спектрофотометре SP-830 PLUS при длине волны 440 нм [1]. В качестве референтной системы использовали дисперсионную среду. Полученные данные подвергали статистической обработке, после чего строили графики зависимости изменения величины коэффициента оптического пропускания (Т, %) дисперсий от времени (t, мин). Фиксировали время начальной точки разрушения дисперсий (t_{\min}) и время разрушения на 50 % ($t_{50\%}$) – время «полужизни».

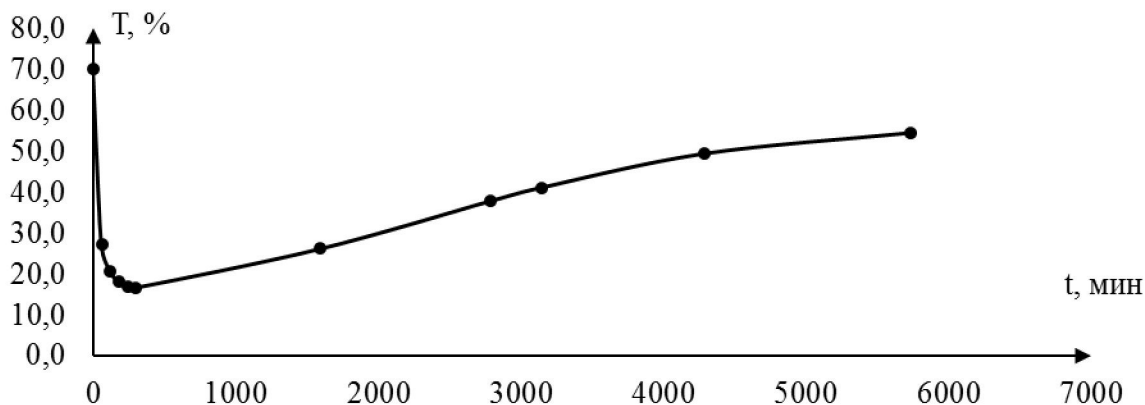
Результаты и их обсуждение. Метод спектрофотометрического определения стабильности дисперсий основан на том, что интенсивность светового потока после прохождения через гетерогенную систему (дисперсию) уменьшается в прямо пропорциональной зависимости от концентрации и размера частиц дисперсной фазы, взвешенных в дисперсионной среде.

Зависимость коэффициента оптического пропускания суспензии элементарной серы от времени, при 20°C, представлена на графике 1. Нисходящий участок на кинетической кривой соответствует периоду формирования дисперсии: конденсации и образованию частиц твердофазной серы во всём объеме суспензии. При этом частицы дисперсной фазы равномерно распределяются по всему объему. Интенсивность светового потока, проходящего через дисперсию, по мере увеличения количества образующихся частиц уменьшается и достигает минимального значения, близкого к нулевой отметке. Со временем агрегативная устойчивость дисперсии снижается, интенсифицируется процесс агломерации частиц и связанная с ним седиментация. Частицы дисперсной фазы опускаются ниже уровня светового потока, проходящего через систему, и его интенсивность на выходе из системы возрастает. Восходящий участок кинетической кривой, таким образом, характеризует агрегативную неустойчивость дисперсии, связанную с процессами агломерации частиц серы.

Момент времени, соответствующий минимальной величине коэффициента оптического пропускания (t_{\min}), граничащий с началом восходящей части кинетической кривой, рассматривается нами как начало разрушения дисперсии.

Реальные медицинские суспензии серы, ввиду гидрофобности субстанции, характеризуются крайне низкой устойчивостью и малой продолжительностью времени, в течение которого распределение частиц твердофазной серы в дисперсионной среде

является равномерным. Поэтому определить с достаточной степенью точности *продолжительность* периода, характеризующегося минимальным уровнем светопропускания дисперсий серы, не представляется возможным. В этой связи в качестве критерия для количественной оценки устойчивости дисперсий серы нами условно принят период, в течение которого значение коэффициента оптического пропускания достигает 50 % — $t_{50\%}$ (время «полужизни» дисперсии).



Граф. 1 – Зависимость коэффициента оптического пропускания суспензии элементарной серы (T, %) от времени (t, мин) при 20°C.

На рисунке 1 представлены микрофотографии системы сера-спирт-вода при увеличении (100×) в различные периоды времени.

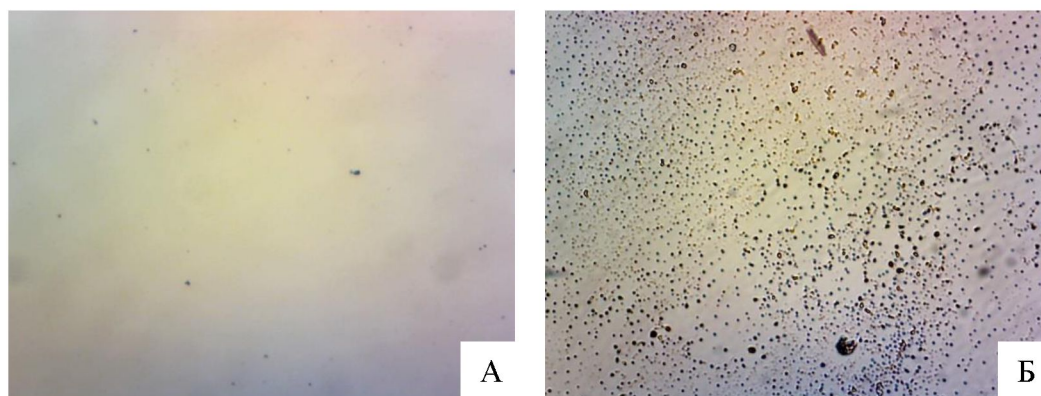
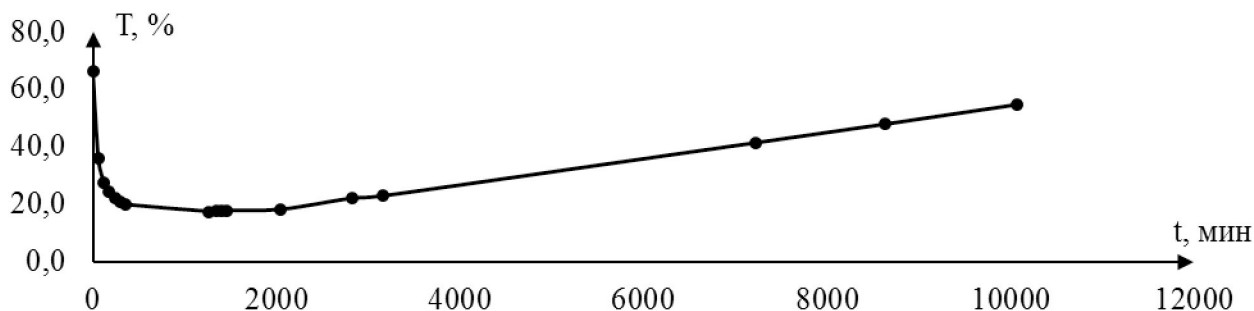


Рис. 1 – Микрофотографии гетерогенной системы сера-спирт-вода (100×): А – в точке формирования дисперсии серы (нисходящая часть кинетической кривой, граф. 1); Б – в точке t_{min} , соответствующей началу разрушения дисперсии, видны агломераты частиц серы.

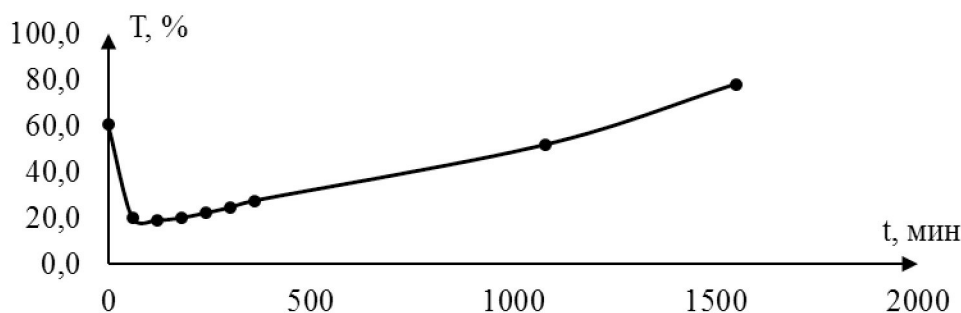
Методика спектрофотометрического определения стабильности суспензий апробирована нами при определении влияния температурного фактора на кинетику разрушения дисперсий элементарной серы.

Суспензии серы одинаковой концентрации, приготовленные по методике, указанной в разделе «Материалы и методы», выдерживали в холодильной установке при значении температуры 10 °С, в термостате – при 20, 40 и 60 °С. С периодичностью, различающейся для разных значений температуры, измеряли коэффициент оптического пропускания дисперсий. Полученные результаты обрабатывали статистически

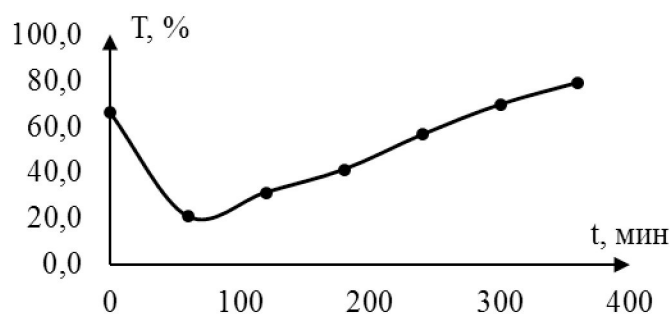
и строили кинетические кривые изменения коэффициента оптического пропускания дисперсий серы в процессе хранения при различных значениях температуры. Данные представлены на графиках 1, 2, 3 и 4.



Граф. 2 – Зависимость коэффициента оптического пропускания суспензии элементарной серы от времени при 10°C.



Граф. 3 – Зависимость коэффициента оптического пропускания суспензии элементарной серы от времени при 40°C



Граф. 4 – Зависимость коэффициента оптического пропускания суспензии элементарной серы от времени при 60°C

На основании анализа полученных кинетических кривых определяли кинетические параметры, характеризующие процесс разрушения дисперсий серы при различных значениях температуры – время начала разрушения (t_{\min}), и время «полужизни» ($t_{50\%}$) дисперсий. Результаты представлены в таблице 1.

Табл. 1. Основные кинетические параметры разрушения дисперсий серы при различных значениях температуры

Температура, °С	Кинетические параметры дисперсий серы	
	t_{\min}	$t_{50\%}$
10	2050 мин	8640 мин
20	240 мин	1320 мин
40	120 мин	1080 мин
60	60 мин	180 мин

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что при повышении температуры время начала разрушения (t_{\min}), и время «полужизни» ($t_{50\%}$) дисперсий серы уменьшается, что свидетельствует о большей стабильности суспензий серы при низких значениях температуры. Найденная зависимость хорошо согласуется с литературными данными и объясняется уменьшением вязкости дисперсионной среды при повышении температуры, а также увеличением кинетической энергии молекул среды и частиц дисперсной фазы, что, в совокупности, приводит к росту числа взаимодействий между частицами серы и ускорению их агрегации и седиментации.

Выводы:

1. Предложена методика спектрофотометрического определения устойчивости дисперсий на примере гетерогенной системы сера-спирт-вода.
2. На основании предложенной методики изучен дестабилизирующий вклад температурного фактора на устойчивость дисперсий элементарной серы.
3. С увеличением температуры сокращается время начала разрушения и уменьшается период «жизни» дисперсий, что свидетельствует об уменьшении их стабильности.

Литература

1. Луговицкая, Т. Н., Устойчивость дисперсий элементарной серы в присутствии сульфопроизводных лигнина / Т. Н. Луговицкая, К. Н. Болатбаев // Химия растительного сырья. – 2014. – №2. – С. 79-85.