

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ У ФОРМІ СУСПЕНЗІЙ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ, ЗАРЕЄСТРОВАНІХ НА РИНКУ УКРАЇНИ

©О. І. Качапут, С. М. Гуреєва

*Центральна лабораторія фармацевтичної розробки
ПАТ «Фармак»*

Резюме: вивчено асортимент допоміжних речовин, які використовують у лікарських препаратах у формі суспензій для ін'єкцій, що зареєстровані на ринку України. Встановлено, що у складі суспензійних лікарських препаратів для парентерального застосування фармацевтичні виробники використовують допоміжні речовини з таких основних груп, як сурфактанти, компоненти буферної системи, антимікробні консерванти, антиоксиданти, суспендуючі агенти та стабілізатори.

Ключові слова: суспензія для ін'єкцій, допоміжні речовини, сурфактанти, компоненти буферної системи, антимікробні консерванти, антиоксиданти, суспендуючі агенти, стабілізатори.

Вступ. Суспензія – рідка лікарська форма, що містить як дисперсну фазу одну або декілька подрібнених порошкоподібних речовин, розподілених у рідкому дисперсійному середовищі. Межу поділу фаз у таких системах видно неозброєним оком [1]. Дані дисперсійні системи нестійкі та згодом розшаровуються. Швидкість седиментації часток твердої фази залежить від ступеня їх дисперсності та описується законом Стокса [2, 3].

У зв'язку з відкриттям багатьох активних фармацевтичних інгредієнтів, не розчинних у воді та фізіологічних розчинах, та необхідністю створення пролонгованих лікарських форм, у фармацевтичній промисловості все більша увага починає приділятися розробці лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій.

Суспензійна форма лікарського засобу дає змогу вирішити ряд задач. Перевагами таких лікарських форм є можливість пролонгування терапевтичного ефекту, підвищення біодоступності малорозчинних субстанцій діючих речовин та одночасне використання несумісних активних фармацевтичних інгредієнтів [3].

Лікарські препарати у формі суспензій для ін'єкцій в основному містять наступні групи допоміжних речовин: сурфактанти (забезпечення змочування гідрофобних сполук та стабілізація суспензій), компоненти буферної системи (регуляція pH середовища), антимікробні консерванти (забезпечення захисту від мікробного забруднення), антиоксиданти (забезпечення захисту від окисдавної деградації), суспендуючі агенти (стабілізація суспензій) та інші [3, 4].

Відповідно до інформації на електронному сайті «Нормативно-директивні документи МОЗ України» станом на 01.05.2015 року серед усіх лікарських пре-

паратів, зареєстрованих на ринку України, суспензії для ін'єкцій складають 158 найменувань [5]. Варто також зазначити, що для 123 із них термін дії реєстраційного посвідчення закінчився.

Мета дослідження – вивчення асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських препаратах у формі суспензій для ін'єкцій. Аналіз новітніх тенденцій щодо використання ексципієнтів при розробці нових суспензійних лікарських препаратів для парентерального застосування.

Методи дослідження. При дослідженні застосовували методи системного і статистичного аналізу електронної та паперової інформації. Завершальним етапом досліджень та обґрунтування висновків був логічний аналіз.

Результати й обговорення. Провівши теоретичний аналіз 158 найменувань лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій, зареєстрованих на ринку України (згідно з інформацією на електронному сайті «Нормативно-директивні документи МОЗ України» станом на 01.05.2015 року), насамперед було встановлено:

1. Лише 35 лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій мають актуальний термін дії реєстраційного посвідчення.
2. Більшість лікарських препаратів мають подібний терапевтичний напрямок застосування, а саме, подібний активний фармацевтичний інгредієнт, що представлений в готових лікарських формах різною концентрацією чи первинною упаковкою.
3. Досить велика кількість лікарських препаратів є генеричними.
4. Більшість лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій представлені закордонними фірмами-

виробниками (кількість вітчизняних препаратів даної лікарської форми є обмежена).

На наш погляд, обмеженість номенклатури вітчизняних суспензійних ін'єкційних лікарських препаратів на ринку України не тільки пов'язана зі складністю фармацевтичної розробки даної лікарської форми, а й високою специфічністю технологічного обладнання (яке не всі фармацевтичні заводи України мають у себе) та наявністю асептичних умов для промислового виробництва.

На наступному етапі дослідження було детально проаналізовано склад допоміжних речовин кожного із 158 лікарських препаратів. Для отримання статистичних даних кожен допоміжний компонент був оцінений та віднесений до тієї чи іншої групи залежно від своїх функціональних та технологічних властивостей. У випадку, коли допоміжні речовини за своїми властивостями належали до декількох груп, то при групуванні за ознаками їх відносили до переважаючих.

Відповідно до отриманих результатів дослідження всі допоміжні речовини були розподілені на такі основні групи, як сурфактанти, компоненти буферної системи, антимікробні консерванти, антиоксиданти, суспензуючі агенти та специфічні компоненти, що виконують роль стабілізаторів (включно осморегулятори).

Сурфактанти знижують поверхневий натяг та забезпечують змочування твердого компонента у суспензійному середовищі. Розрізняють: катіонні сурфактанти (солі четвертинних амонієвих та піридинових сполук – бензалконію хлорид, цетилпіридиній хлорид), аніонні сурфактанти (натрію лаурилсульфат), амфотерні сурфактанти (бетаїни), неіонні сурфактанти (полісорбати, спани, тилоксапол) [3, 4].

Результати дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у суспензійних ін'єкційних лікарських препаратах та відносяться до групи сурфактантів, наведено в таблиці 1.

Для забезпечення стабільного рівня рН суспензійного середовища до складу лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій вводять компоненти буферної системи. Найбільш розповсюдженими є наступні буферні компоненти: натрію гідроксид / кислота хлористоводнева, натрію гідрофосфат / натрію дигідрофосфат, натрію ацетат / оцтова кислота та інші [3].

У таблиці 2 наведено результати дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у суспензійних ін'єкційних лікарських препаратах зареєстрованих на ринку України та відносяться до групи буферних компонентів.

Враховуючи, що суспензії для ін'єкцій не підлягають кінцевій термічній стерилізації у первинній упаковці, а виробництво препарату проходить в асептичних умовах, тому для забезпечення показника «Стерильність» до складу препарату включають антимікробні консерванти. Дані допоміжні речовини запобігають мікробній контамінації лікарського препарату в процесі виробництва та при застосуванні його пацієнтом у випадку багатовдозових контейнерів. За своїм ефектом антимікробні консерванти можуть бути мікробіцидні (їх застосовують для ін'єкційних та офтальмологічних препаратів) чи мікробостатичні (застосовують для нестерильних лікарських форм) [3]. Препарат, що не містить антимікробних консервантів чи допоміжних компонентів з антимікробними властивостями, повинен випускатися в одnodозовому контейнері [6].

Таблиця 1. Перелік допоміжних речовин із групи сурфактантів

№ з/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Полісорбат 80	9
2	Полісорбат 20	2
3	Міристил – гамма – піколінію хлорид (також виконує роль антимікробного консерванту)	1

Таблиця 2. Перелік допоміжних речовин із групи компонентів буферної системи

№ з/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Кислота хлористоводнева	62
2	Натрію гідроксид	47
3	Натрію гідрофосфат дигідрат	22
4	Натрію дигідрофосфат дигідрат	14
5	Натрію гідрофосфат безводний	12
6	Натрію дигідрофосфат моногидрат	7
7	Натрію гідрофосфат гептагидрат	6
8	Натрію гідрофосфат додекагидрат	5
9	Калію дигідрофосфат	4
10	Кислоти лимонної моногидрат	1

Під час проведення дослідження було встановлено, що майже всі суспензійні лікарські препарати для парентерального застосування мають у своєму складі антимікробні консерванти. Результати наведено в таблиці 3.

Під впливом світла чи температури на лікарський засіб, а також при наявності металів чи інших чинників може відбутися окисдаційна деградація діючих або допоміжних речовин, що призводить до появи вільних радикалів та утворення домішок. З метою зниження окисдаційної деградації до складу лікарських препаратів вводять антиоксиданти. Необхідність використання антиоксидантів має бути додатково обґрунтованою. Використання антиоксидантів як допоміжних речовин є лімітованим та, в основному, не рекомендованим. Їх застосування не має залежати від не оптимальності складу, розробленого технологічного процесу та вибраної первинної упаковки [6].

Результати дослідження наявності допоміжних речовин даної групи показали, що вони були застосовані лише в деяких фармацевтичних композиціях у формі суспензій для ін'єкцій. У тих лікарських препаратах, де все ж, їх було ідентифіковано, вони були представлені подібним хімічним компонентом – динатрієм едетатом.

З метою забезпечення однорідності дозування суспензійних препаратів та впливу на швидкість осідання нерозчинених часточок дисперсійної фази до складу лікарських препаратів даної форми вводять суспензуючі агенти. Дані суспензуючі агенти збільшують в'язкість дисперсійного середовища для підтримки нерозчинених часточок активного фармацевтичного інгредієнта в однорідному стані. Найбільш поширеними суспензуючими допоміжними речовинами є полімерні сполуки [3]. Для збільшення в'язкості дисперсійного

середовища у суспензійних лікарських препаратах використовують наступні допоміжні речовини: натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, поліетиленгліколь, гліцерин, повідон, різні типи карбомерів, полівініловий спирт, поліакрилова кислота та інші.

Результати дослідження асортименту суспензуючих допоміжних речовин, які використовуються у суспензійних ін'єкційних лікарських препаратах, зареєстрованих на ринку України, наведено в таблиці 4.

Для загальної стабільності лікарських препаратів у формі суспензій для ін'єкцій є важлива седиментаційна та агрегативна стабільність, що характеризується швидкістю осідання та стійкістю проти злипання нерозчинених часточок дисперсійної фази. В основному, для забезпечення даної стабільності проводять посилене диспергування твердих часточок під час технологічного процесу, збільшують в'язкість дисперсійного середовища, застосовують поверхнево-активні речовини, полімери та в'язкі рідини. Також до складу препаратів вводять електроліти (наприклад, натрію хлорид), які створюють на часточках дисперсійної фази дзета – потенціал певного заряду та величини [7].

За результатами проведених досліджень було встановлено, що майже кожен із препаратів містив у своєму складі натрію хлорид – допоміжну речовину, що не тільки є осморегулятором дисперсійного середовища, а виконує роль стабілізатора, створюючи на часточках дисперсійної фази дзета-потенціал необхідного заряду та величини.

Також було виявлено, що для деяких препаратів як стабілізатор застосовували такі допоміжні компоненти, як сорбіт, цинку оксид, цинку хлорид та

Таблиця 3. Перелік допоміжних речовин із групи антимікробних консервантів

№ з/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Метакрезол	60
2	Фенол	57
3	Спирт бензиловий	10
4	Метилпарагідроксибензоат	9
5	Пропілпарагідроксибензоат	6

Таблиця 4. Перелік допоміжних речовин із групи суспензуючих агентів

№ з/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	Гліцерин	57
2	Натрію карбоксиметилцелюлоза	6
3	Поліетиленгліколь 3350	5
4	Поліетиленгліколь 4000	2
5	Повідон	2
6	Поліетиленгліколь 3000	1
7	Пропіленгліколь	1
8	Колідон PF 12	1

N,N – диметилацетамід, використання яких не було масовим і характеризувалось специфічністю певних активних фармацевтичних інгредієнтів у готовій суспензійній лікарській формі.

Висновки. Вивчено асортимент допоміжних речовин, які використовують у лікарських препаратах у формі

суспензій для ін'єкцій, що зареєстровані на ринку України. Досліджено різноманіття таких груп допоміжних речовин, як сурфактанти, компоненти буферної системи, антимікробні консерванти, антиоксиданти, суспензуючі агенти та специфічні компоненти, що виконують роль стабілізаторів (включно осморегулятори).

Література

1. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів. вищ. мед. навч. закл. / В. І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін.; за ред. В. І. Чуєшова – Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
2. Бударин В. А. Анализ скрытых свойств системы Навье – Стокса / В. А. Бударин // Тез. докл. 6 Минск. межд. форум. – Минск : ИТМО, 2008. – Т. 1. – с. 75 – 76
3. Kulshreshtha Alok K. Pharmaceutical suspensions From Formulation Development to Manufacturing / K. Kulshreshtha Alok, N. Onkar Singh, G. Wall – London: Michael Springer New York Dordrecht Heidelberg, 2010. – 327 p.
4. Завалько І. В. Сучасний стан створення суспензій для

- застосування в офтальмологічній та отологічній практиці // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4 (24). – С. 184–188
5. Нормативно-директивні документи МОЗ України. – [Електронний ресурс]. <http://www.mozdocs.kiev.ua>
 6. Note for Guidance on excipients, antioxidants and antimicrobial preservatives in the dossier for application for marketing authorization of a medicinal products [Електронний ресурс]. <http://www.ema.europa.eu>
 7. Jose L. Arias, Margarita Lopes-Viota, Beatriz Clares, Adolfin Ruiz Stability of fenbendazole suspensions for veterinary use: Correlation between zeta potential and sedimentation / European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 34, №4 – 5. – P. 257–262.

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ В ФОРМЕ СУСПЕНЗИЙ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ НА РЫНКЕ УКРАИНЫ

А. И. Качапут, С. Н. Гуреева

*Центральная лаборатория фармацевтической разработки
ПАО «Фармак»*

Резюме: изучено ассортимент вспомогательных веществ, которые используют в лекарственных препаратах в форме суспензий для инъекций, зарегистрированных на рынке Украины. Установлено, что в составе суспензионных лекарственных препаратов для парентерального использования фармацевтические производители используют вспомогательные вещества с таких основных групп, как сурфактанты, компоненты буферной системы, антимикробные консерванты, антиоксиданты, суспендирующие агенты и стабилизаторы.

Ключевые слова: суспензия для инъекций, вспомогательные вещества, сурфактанты, компоненты буферной системы, антимикробные консерванты, антиоксиданты, суспендирующие агенты и стабилизаторы.

THE RESEARCH OF EXCIPIENT'S ASSORTMENT USED IN FINISHED DRUG PRODUCTS IN SUSPENSION FORM FOR INJECTION, WHICH ARE REGISTERED IN UKRAINE

O. I. Kachaput, S. M. Hureyeva

*Central Laboratory of Pharmaceutical Development
JSC "Farmak"*

Summary: the assortment of excipients used in the finished drug products in suspension form for injection, which are registered in Ukraine was studied. It is established, that the pharmaceutical manufacturers use the excipients from such main groups as surfactants, buffering system components, antimicrobial preservatives, antioxidants, suspending agents and stabilizers in the composition of drug suspension products for parenteral use.

Key words: suspension for injection, excipients, surfactants, buffering system components, antimicrobial preservatives, antioxidants, suspending agents, stabilizers.

Отримано 23.04.2015