

Фармакотехнологічні аспекти допоміжних речовин в ін'єкційних розчинах



Фармацевтична розробка лікарського засобу (ЛЗ) передбачає обґрунтування компонентів, що входять до його складу: активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і допоміжних речовин (ДР), сумісності компонентів, врахування фізико-хімічних параметрів усіх речовин, вибір лікарської форми та її фізико-хімічних параметрів, сумісність з іншими лікарськими препаратами, вибір пакувального матеріалу, технологічного процесу, виду і режиму стерилізації, а також багато інших параметрів залежно від конкретного ЛЗ

Важливою вимогою до ДР є їхня сумісність, у першу чергу з АФІ, а також іншими інгредієнтами лікарської форми. При взаємодії АФІ і ДР можуть утворюватися сполуки з різною стійкістю, що має іноді істотний вплив на властивості та терапевтичну ефективність ЛЗ. ДР також істотно впливають на біодоступність АФІ, тому їхнє застосування в складі конкретного препарату має бути обґрунтовано результатами попередніх експериментальних біофармацевтичних досліджень.

За багатокомпонентного складу в ЛЗ нерідко спостерігаються різні види їхньої взаємодії (окиснення, комплексоутворення, адсорбцію, гідроліз тощо), які можуть призводити до зміни ефективності ліків, впливати на їхні фармакодинамічні і фармакокінетичні показники [3, 5].

Одним з найризикованіших ЛЗ є парентеральні лікарські форми. Державна фармакопея України (ДФУ) містить монографію «Лікарські засоби для парентерального застосування», яка включає такі

лікарські форми:

- ін'єкційні ЛЗ;
- інфузійні ЛЗ;
- порошки для ін'єкційних або інфузійних ЛЗ;
- гелі для ін'єкцій;
- імпланти.

Різноманітність і кількість лікарських форм для парентерального застосування залежить від специфічної особливості фармакотерапевтичної групи препаратів та нозології захворювання [1].

Важливими для парентеральних лікарських форм є три аспекти:

- хімічна, фізико-хімічна сумісність ДР і АФІ;
- біофармацевтична сумісність ДР і АФІ;
- безпека ДР.

Перелік ДР, які використовують для виготовлення лікарських форм, постійно розширюється і натеper становить понад 500 найменувань [3, 5].



НЕРВИПЛЕКС-Н (НЕВРОЛЕК, ВІТАЦЕРТИН). ЛЗ, що містять комплекс вітамінів В₁, В₆, В₁₂. В якості ДР використовують лідокаїну гідрохлорид, спирт бензиловий, натрію поліфосфат, калію ферриціанід і натрію гідроксид. Лідокаїну гідрохлорид здійснює знеболювальну дію; натрію гідроксид з натрію поліфосфатом створюють буферну систему для запобігання процесу гідролізу і оптимальної антимікробної дії спирту бензилового. Крім того, натрію поліфосфат використовують як солюбілізатор; калію

ферриціанід виконує функцію комплексоутворювача для зв'язування іонів металів з перемінною валентністю, що сприяють процесу окиснення [2, 4]



БАРВІТОН. В якості ДР використовують: кислоту аскорбінову, натрію метабісульфіт, кислоту винну, спирт бензиловий, сорбіт. Вінпоцетин потребує захисту антиоксидантами — кислотою аскорбіновою і натрію метабісульфітом, кислота винна необхідна для підтримки постійного рН, спирт бензиловий — консервант, сорбітол — осмотичний агент [2, 4]



ОНДАНСЕТРОН. Як ДР використовують кислоти лимонної моногідрат, натрію цитрат і натрію хлорид. Кислоти лимонної моногідрат і натрію цитрат створюють буферну систему, в якій більш стійкий ондансетрону гідрохлорид дигідрат та натрію хлорид забезпечують фізіологічну осмоларність ін'єкційного розчину [2, 4]



НО-Х-ША. Містить АФІ — дротаверину гідрохлорид і ДР — етанол і натрію метабісульфіт, що виконують консервуючу і антиоксидантну функції [2, 4]



КЕТАЛЬГИН ЛОНГ. ДР препарату: натрію хлорид, пропіленгліколь, динатрію едетат, хлорбутанолу гемігідрат, трометамін. Для забезпечення стабільності кеторолаку трометаміну протягом не менше 2 років використовують динатрію едетат, який виконує подвійну функцію: зв'язує іони металів з перемінною валентністю і підсилює антимікробну дію хлорбутанолу гемігідрату; натрію хлорид грає фізіологічну осмотичну роль, трометамін виконує підлужнюючу функцію, а пропіленгліколь пролонгує дію ЛЗ [2, 4]

ДР необхідні для:

- підвищення стійкості дисперсних систем (стабілізатори суспензій і емульсій, загусники);
- стабілізації хімічного складу АФІ.

Застосовують:

- антиоксиданти: натрію сульфід та метабісульфіт, вуглецю діоксид;
- комплексоутворювачі: динатрієва сіль етилендіамінотетраоцтової кислоти (ЕДТО), кальцію тетацін;
- речовини, що пригнічують гідроліз: натрію гідроксид і хлороводнева кислота;
- буферні системи: ацетатні, цитратні, фосфатні, лактатні, малатні тощо;
- речовини для пригнічення розвитку грибів і мікроорганізмів;
- антимікробні консерванти: слабкі кислоти і спирти — хлорбутанол, бензиловий спирт, сорбінова кислота, етанол тощо; четвертинні амонієві сполуки (число гомологів C₈-C₁₈), парабени (метилпарабен, пропілпарабен), солі ртуті (тіомерсал), бігуаніди (хлоргексидин), хелатні агенти (трилон Б — синергіст антимікробної дії консервантів);
- речовини для підвищення розчинності АФІ: солюбілізатори, солеутворювачі;
- речовини для підвищення активності та подовження терапевтичного

Отже, для створення фармакологічно активних стійких і безпечних ЛЗ застосовують велику кількість ДР, що під час фармацевтичної розробки потребує проведення складних фізико-хімічних, біофармацевтичних, технологічних та інших досліджень

ефекту: синергісти, пролонгатори — ВМС, ПЕГ-300, -400, пропіленгліколь тощо;

- речовини для збільшення в'язкості: ВМС, мукоадгезивні полімери — хітозан, естери целюлози, циклодекстрини тощо [3, 5].

Райса Коритнюк, д-р фарм. наук, професор кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО ім. П.Л. Шупика

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 1.2.3. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Доп. 1. 2016. — 360 с.; Доп. 2. 2018. — 336 с.; Доп. 3. 2018. — 416 с.
2. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.drz.kiev.ua 9.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / Авт. О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. — Х.: Золоті сторінки, 2016. — 720 с.
4. Компендіум 2016–2017 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — КИСЕНЬ: МОРИОН, 2017. — 2270 с.
5. Тихонов А.И., Ярних Т.Г. Технология лекарств / Под ред. А.И. Тихонова. Перераб. и допол. — Х.: Оригинал, 2006. — 703 с.