



Жидкие лекарственные формы

Жидкие лекарственные формы для перорального применения включают растворы, сиропы, суспензии, эликсиры и концентраты, которые облегчают применение препаратов в данных формах у пациентов с проблемами глотания, а также позволяют более точно контролировать дозу в сравнении с твердыми лекарственными формами, в которых доза действующего вещества является фиксированной. Тем не менее существует ряд «проблем», связанных с разработкой и созданием данных лекарственных форм.

Пероральные жидкости, применяемые в фармации, разрабатываются в форме растворов, суспен-

1. Введение

В сравнении с обычными таблетками и капсулами жидкие лекарственные формы для перорального применения, включая растворы, сиропы, суспензии, эликсиры и концентраты, обладают уникальными преимуществами для многих пациентов. Например, препараты в форме жидкостей могут облегчить их применение у пациентов с проблемами глотания и позволяют более точно контролировать дозу в сравнении с твердыми лекарственными формами, доза действующего вещества в которых является фиксированной. Тем не менее существует ряд «проблем», связанных с разработкой и созданием данных лекарственных форм. Следовательно, жидкие лекарственные формы в основном разрабатывают для лечения пациентов пожилого возраста и детей. Но такие пациенты составляют небольшую часть всего населения, в связи с чем фармацевтические компании часто создают жидкие лекарственные формы для перорального применения скорее исходя из их необходимости, чем учитывая потребности пациентов. Однако существуют потенциальные преимущества жидких лекарственных форм для перорального применения, такие как отсутствие времени растворения и быстрое всасывание из желудка / кишечника, по сравнению с таблетками, что может быть важным для обезболивающих препаратов. Неотъемлемой частью данного преимущества является риск слишком быстрого достижения пиковых уровней препарата в плазме крови, что может быть опасным. В будущем, по мере развития технологии наполнителей, профиль регулируемого высвобождения в жидких лекарственных формах, вероятно, станет легкодоступным.

2. Составы жидкостей

Жидкости для перорального применения представляют собой растворы, суспензии и эмульсии в зависимости от природы активного вещества и, в частности, его растворимости и стабильности. Их создают как в форме гото-

вых жидкостей, так и порошков, которые в дальнейшем растворяют и применяют в форме пероральных жидких растворов, таких как сиропы, растворы, суспензии и эмульсии. Для разработки жидких составов необходимы различные вспомогательные вещества, включая растворители, солюбилизаторы, стабилизаторы, модификаторы вязкости, консерванты, подсластители, красители и ароматизаторы. Выбор данных эксципиентов является серьезной проблемой при разработке стабильной, эффективной и жидкой лекарственной формы приемлемого вкуса для перорального применения.

Выбор вспомогательных веществ

Характеристики действующего вещества создают серьезную проблему при разработке жидких лекарственных форм для перорального применения. Основные проблемы:

- стабильность действующего вещества в растворе
- растворимость действующего вещества на требуемом уровне
- приемлемый вкус.

Эффективное использование вспомогательных веществ позволяет разработчикам преодолеть данные проблемы. Кроме того, совместимость вспомогательных веществ с действующим веществом в твердой форме не гарантирует их совместимость в растворе. Однако если знать механизм деградации действующего вещества, то процесс выбора подходящих вспомогательных веществ для использования в растворе намного упростится. Для правильного выбора эффективных вспомогательных веществ необходимо знать некоторые физические и химические характеристики действующего вещества: растворимость, pH-стабильность и значение (-я) pKa реагирующих функциональных групп.

Идеальный pH, при котором действующее вещество является наиболее стабильным, также будет способствовать его лучшей растворимости и более точному распределению дозы в одной чайной ложке (приблизительно 5 мл). Прием препарата в дозе, составляющей больше двух чайных ложек, может привести к снижению комплаенса пациентов. Для удовлетворения данных потребностей может быть разработан простой раствор для перорального применения или сироп. В случае, если pH не является таковым, при котором действующее вещество станет наиболее стабильным и не будет достигнута достаточная растворимость, может потребоваться разработка суспензии.

Быстрый способ определения, является ли действующее вещество более подходящим для введения в раствор или суспензию, заключается в перекрытии профиля pH-стабильности профилем pH-растворимости. Это создает окно, которое может указать на наиболее подходящую лекарственную форму, а затем – на необходимый тип вспомогательных веществ. Ниже представлены перекрывающиеся профили для субстанции аспирина (который является слабой кислотой), где pH наибольшей стабильности также является pH, при котором наблюдается низкая растворимость (рис. 1.1).

зий и эмульсий в зависимости от природы активного ингредиента и, в частности, его растворимости и стабильности.

Быстрый способ определения, является ли действующее вещество более подходящим для введения в раствор или суспензию, заключается в перекрытии профиля pH-стабильности профилем pH-растворимости.

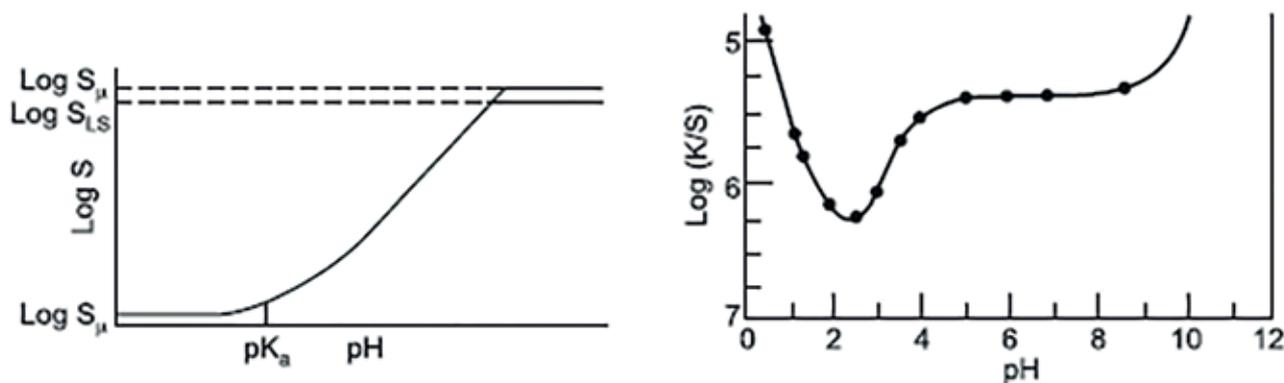


Рис. 1.1. Соотношение pH, растворимости и стабильности

Решение о разработке препарата в форме раствора, сиропа или суспензии зависит от многих факторов, таких как растворимость и желаемый профиль высвобождения лекарственного вещества, а также свойств основного растворителя (поверхностное натяжение, вязкость, температура кипения и удельная теплоемкость раствора), каждый из которых может быть нарушен различными способами. В случае прозрачных жидкостей отсутствие растворимости лекарственного вещества в основном растворителе может потребовать применения смешивающихся соразтворителей. Также смешивающийся растворитель может понадобиться для снижения растворимости лекарственного вещества в основном растворителе при разработке суспензии. Другим подходом к повышению растворимости лекарственного вещества в растворе является использование комплексообразующего вещества, такого как циклодекстрин. В настоящее время в США в жидкой лекарственной форме для перорального применения используют только гидроксипропил- β -циклодекстрин. Однако за пределами США в пероральных и парентеральных составах широко применяют многие другие циклодекстрины. Для повышения растворимости лекарственных веществ в воде также подходят поверхностно-активные вещества.

Для перорального жидкого состава необходимо тщательно подобрать смесь ингредиентов, выполняющих такие функции, как смачивание, повышение растворимости, стабилизация и придание подходящего цвета, вкуса и вязкости.

Растворители в лекарственных препаратах представляют собой жидкие основы, содержащие действующие и вспомогательные вещества в жидкой или диспергированной форме.

Вода – лучшее средство для жидких лекарственных форм, но в очищенной воде содержатся органические примеси (либо в растворимом, либо в нерастворимом состоянии) и микроорганизмы, поэтому существует необходимость ее очистки путем дистилляции, ионообменной обработки или обратного осмоса.

Вспомогательные вещества для пероральных жидких составов

Для перорального жидкого состава необходимо тщательно подобрать смесь ингредиентов, выполняющих такие функции, как смачивание, повышение растворимости, стабилизация и придание подходящего цвета, вкуса и вязкости. Смесь должна быть совместимой, неактивной и стабильной. Вспомогательными веществами, обычно используемыми для любого жидкого состава, являются растворители (основы); вещества, обеспечивающие необходимую вязкость, стабильность; консерванты; красители и ароматизаторы. Кроме того, для прозрачных жидкостей необходимы солюбилизаторы, для суспензий – суспендирующие вещества, а для эмульсий – эмульгаторы.

2.1. Растворители

Растворители в лекарственных препаратах представляют собой жидкие основы, содержащие действующие и вспомогательные вещества в жидкой или диспергированной форме. Они могут быть классифицированы как:

- водные растворители: вода, водно-спиртовые смеси, многоатомные спирты и буферы. Это могут быть разбавленные жидкости, густые сиропообразные жидкости, слизистые или гидроколлоидные основы;
- масляные растворители: растительные масла, минеральные масла, органические масляные основы или эмульсированные основы.

Водные растворители

Вода

Природная вода содержит большое количество растворимых и нерастворимых примесей. Растворимые включают неорганические примеси, такие как соли натрия, калия, кальция, магния и железа в виде хлоридов, сульфатов и бикарбонатов. Органические примеси, содержащиеся в очищенной воде, находятся либо в растворимом, либо в нерастворимом состоянии. Микроорганизмы – отдельные примеси; нагрузка микроорганизмов в природных веществах, включая воду, называется бионагрузкой. Во многих источниках литературы указывается, что в питьевой воде, называемой еще «водой, пригодной для питья», общее содержание твердых веществ должно составлять менее 0,1 %, что соответствует требованиям законодательства США в области здравоохранения в отношении микробиологической чистоты (бионагрузки). Приемлемая для питья вода должна быть прозрачной, без запаха, бесцветной и нейтральной с небольшим отклонением pH (из-за растворимых твердых веществ и газов). Однако питьевая вода не пригодна для производства

лекарственных препаратов, очевидно, из-за возможной несовместимости компонентов препарата с растворимыми в воде примесями.

Воду очищенную, которая соответствует требованиям Фармакопеи США, можно использовать в качестве растворителя или одного из компонентов растворителя для водных жидких составов, за исключением тех, которые предназначены для парентерального введения (инъекций). Ее получают путем дистилляции, ионообменной обработки, обратного осмоса или любым другим подходящим способом из воды, соответствующей требованиям Федерального агентства по охране окружающей среды в отношении питьевой воды. В табл. 1.1 представлены требования Фармакопеи США, предъявляемые к воде очищенной (PW) в сравнении с водой для инъекций (WFI), в виде краткой выписки из разделов 643 и 645 Фармакопеи США (USP) 25-го издания.

Таблица 1.1. Некоторые критерии для воды очищенной (PW) и воды для инъекций (WFI) в Фармакопее США		
Параметр	Вода очищенная (PW)	Вода для инъекций (WFI)
pH	5,0 – 7,0	5,0 – 7,0
Общий органический углерод	< 500 ppb	< 500 ppb
Общее число бактерий	10 колониеобразующих единиц (КОЕ) / мл, отсутствие патогенов	10 КОЕ / 100 мл, отсутствие патогенов
Эндотоксин	Не определен	Не определен
Питательная вода	Питьевая вода	Не определена, но согласно требованиям законодательства Канады в области здравоохранения может быть использована вода очищенная (PW)

Проводимость / удельное сопротивление. Фармакопея США определяет качество воды термином «проводимость». Критерий проводимости для воды очищенной и воды для инъекций является одинаковым. Его измеряют в три этапа. Если критерии 1-го этапа не выполняются, должен быть проведен 2-й этап, а затем, при необходимости (невыполнение 2-го этапа), – 3-й этап. Критерии проводимости, измеренные в потоке, некомпенсированные по температуре, перечислены в табл. 1.2 и называются критериями 1-го этапа.

Таблица 1.2. Критерии 1-го этапа					
Температура, °C	Проводимость, С / см	Удельное сопротивление, М / см	Температура, °C	Проводимость, С / см	Удельное сопротивление, М / см
0	0,6	1,67	45	1,8	0,56
5	0,8	1,25	50	1,9	0,53
10	0,9	1,11	55	2,1	0,48
15	1,0	1,00	60	2,2	0,45
20	1,1	0,91	65	2,4	0,42
25	1,3	0,77	70	2,5	0,40
30	1,4	0,71	75 – 90	2,7	0,37
35	1,5	0,67	95	2,9	0,34
40	1,7	0,59	100	3,1	0,32

Спирт (этиловый спирт)

Спирт наряду с водой является наиболее часто применяемым растворителем в фармации. Его неизменно используют в качестве водно-спиртовой смеси, в которой растворяются лекарственные и вспомогательные вещества, растворимые как в воде, так и в спирте. Разбавленный спирт,

Спирт наряду с водой является наиболее часто применяемым растворителем. Его неизменно используют в качестве водно-спиртовой смеси,

в которой растворяются лекарственные и вспомогательные вещества, растворимые как в воде, так и в спирте.

Глицерин используют в качестве растворителя для разных лекарственных препаратов, таких как эликсиры. Кроме того, его применяют как соразтворитель, он имеет приемлемый вкус и повышенную вязкость.

Пропиленгликоль является еще одним важным ингредиентом благодаря своей активности как растворителя, смачивающего агента, эмульгатора и увлажнителя.

Пропиленгликоль также является хорошим соразтворителем. Он оказывает смачивающее, эмульгирующее, увлажняющее и консервирующее действие.

полученный путем смешивания равных объемов абсолютного спирта и воды очищенной, применяют в качестве растворителя для разных фармацевтических процессов и лекарственных препаратов.

Глицерин

Глицерол (или глицерин) представляет собой прозрачную, бесцветную жидкость с густой, сиропообразной консистенцией, жирную на ощупь, без запаха, очень сладкую и слегка теплую на вкус. На воздухе медленно абсорбирует влагу. Глицерин получают путем разложения растительных или животных жиров или жирных масел с содержанием абсолютного глицерина не менее 95 %. Он растворим во всех пропорциях в воде или этаноле; также растворим в смеси, состоящей из 3 частей этанола и 1 части эфира, но не растворяется в эфире, хлороформе, сероуглероде, бензине, бензоле и в жирных или эфирных маслах. Глицерин используют в качестве растворителя для разных лекарственных препаратов, таких как эликсир фосфорной кислоты, раствор ацетата железа аммония, трагакантовая камедь, борной кислоты раствор в глицерине, дубильной кислоты раствор в глицерине, во многих экстрактах, жидких экстрактах, сиропах и настойках.

Учитывая, что глицерин является отличным растворителем для многих субстанций, таких как йод, бром, щелочи, дубильная кислота, многие нейтральные соли, алкалоиды, салицин и др., он подходит для растворения данных веществ с дальнейшим их нанесением на кожу и раны. Он не испаряется, не становится прогорклым, очень гигроскопичен. Поскольку глицерин сладкий, он является отличным ароматизатором. Вещество обладает смягчающим действием и используется в качестве растворителя дубильной кислоты для нанесения на слизистую оболочку горла. Редкое свойство этой субстанции позволяет наносить разные вещества на слизистую оболочку рта. Глицерин использовали при диспепсии, сахарном диабете и в качестве питательного вещества, но положительные результаты не были получены.

В жидких лекарственных формах для перорального применения глицерин используют в качестве соразтворителя для улучшения растворимости лекарственных веществ, которые обладают низкой растворимостью в воде. Его также применяют для улучшения вязкости, вкуса и аромата. В средствах для наружного применения глицерин действует как увлажнитель.

Пропиленгликоль USP

Пропиленгликоль для фармацевтического применения представляет собой монопропиленгликоль (ПГ или МПГ) с определенной чистотой – выше 99,8 %. Он является важным ингредиентом для множества применений, в том числе в качестве:

- растворителя для отдушек в производстве ароматизаторов
- смачивающего средства для натуральных смол
- ингредиента для приготовления цитрусовых и других эмульгированных ароматизаторов
- растворителя в эликсирах и лекарственных препаратах
- растворителя и связывающего средства для производства лосьонов, шампуней, кремов и других подобных продуктов
- эмульгатора в косметических и фармацевтических кремах
- очень эффективного увлажнителя, консерванта и стабилизатора.

Пропиленгликоль является превосходным растворителем для многих органических соединений. Он бесцветный, без запаха, имеет незначительный характерный вкус, не вызывающий неприятных ощущений. Эти свойства дают возможность использовать пропиленгликоль в качестве растворителя для ароматизаторов и красителей в косметических средствах, зубных пастах, шампунях и жидкостях для полоскания рта. Пропиленгликоль является неаллергенным, его можно использовать в косметических и других средствах для личной гигиены, специально предназначенных для чувствительной кожи.

Пропиленгликоль представляет собой обычный растворитель и антимикробный консервант, используемый для широкого спектра препаратов, включая жидкие лекарственные формы для перорального и парентерального применения. Токсичность пропиленгликоля намного ниже в сравнении с множеством других соразтворителей. В соответствии с Реестром токсических эффектов химических веществ, опубликованным Департаментом здравоохранения и социальных служб США (1986 г.), при введении пропиленгликоля мышам перорально, внутривенно и в брюшную полость LD50 составляет 24, 8 и 9,7 г / кг⁻¹ соответственно. Тем не менее в дополнение к рискам, связанным с фальсификацией, его использование в больших объемах у детей, особенно новорожденных, не рекомендовано в связи с неблагоприятным влиянием на ЦНС.

Системы доставки на основе липидов

Большое количество новых разрабатываемых действующих веществ характеризуются низкой растворимостью в воде и относятся ко II или IV классу в соответствии с биофармацевтической системой классификации. В целях преодоления низкой растворимости и низкой биодоступности действующих веществ возрастает интерес к разработке новых стратегий пероральной доставки с использованием составов на основе липидов. Самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных веществ, которые содержат липиды и поверхностно-активное вещество в качестве растворителя, становятся широко используемым подходом к повышению растворимости нерастворимых в воде действующих веществ по сравнению с пероральными жидкими эмульсиями. Преимущества данных типов составов заключаются в том, что липиды, которые содержат гидрофобное лекарственное вещество в растворе, могут повышать его растворение и абсорбцию, поскольку липидный растворитель метаболизируется в пищеварительном тракте. Нерегулярная биодоступность некоторых лекарственных веществ может быть преодолена путем приготовления такой лекарственной формы, как микроэмульсия, в которой содержится масло. Подробно такие лекарственные формы рассмотрены в других разделах данной статьи.

2.2 Солюбилизаторы

2.2.1. Смачивающие и поверхностно-активные вещества

Смачивающие вещества обычно используют в препаратах, особенно в жидких лекарственных формах, для создания гомогенной дисперсии твердых частиц в жидком растворителе. Этот процесс может быть сложным из-за слоя адсорбированного воздуха на поверхности частицы. Следовательно, даже частицы с высокой плотностью могут плавать на поверхности жидкости до тех пор, пока воздушная фаза не сместится полностью. Использование смачивающего вещества позволяет удалить адсорбированный воздух и облегчить проникновение жидкого растворителя в поры частицы за короткое время. В качестве водного растворителя часто используют спирт, глицерин и пропиленгликоль для облегчения удаления адсорбированного воздуха с поверхности частиц. В качестве смачивающего вещества обычно применяют минеральное масло как неводный жидкий растворитель.

Как правило, гидрофобные частицы АФИ с трудом смачиваются даже после удаления адсорбированного воздуха. Следовательно, необходимо уменьшить межфазное натяжение между частицами и жидким растворителем, используя поверхностно-активное вещество. Структура смачивающих веществ состоит из разветвленных гидрофобных цепей с центральными гидрофильными группами или коротких гидрофобных цепей с гидрофильными концевыми группами. Например, натрия лаурилсульфат является одним из наиболее часто используемых поверхностно-активных веществ. Такие поверхностно-активные вещества, растворенные в воде, снижают краевой угол воды и способствуют ее распространению на поверхности

Системы доставки на основе липидов представляют собой растворители, которые подходят для жидких лекарственных форм, содержащих малорастворимые в воде действующие вещества, принадлежащие ко II или IV классу растворимости действующих веществ.

Смачивающие вещества используют в жидких лекарственных формах для создания гомогенной дисперсии твердых частиц в жидком растворителе. Смачивающие вещества представляют собой поверхностно-активные вещества (значение гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) 7 – 9), которые при растворении в воде снижают краевой угол смачивания частиц, способствуя распространению воды на их поверхности. Тем самым они вытесняют слой воздуха и улучшают их смачивание и солюбилизацию.

Смачивающие вещества – это поверхностно-активные вещества в виде твинов, пеннов, полуксаметеров и т. п., которые уменьшают межфазное натяжение между частицами и жидким растворителем, способствуя смачиванию и солюбилизации.

pH жидкой лекарственной формы для перорального применения является ключевым моментом для обеспечения стабильности, солюбилизации АФИ, а также для предотвращения микробного загрязнения.

частиц, вытесняя слой воздуха на поверхности и заменяя его жидкой фазой. Значение ГЛБ смачивающих веществ находится между 7 и 9.

При оценке смачивающих веществ необходимо учитывать:

- Минимальное поверхностное натяжение, которое может быть достигнуто независимо от требуемого количества вещества.
- Снижение поверхностного натяжения, достигаемое при заданной концентрации вещества.
- Время, необходимое веществу для достижения равновесия. Хорошее смачивающее вещество позволяет снизить поверхностное натяжение в воде до 2,5 мН / м за 15 с.

При использовании поверхностно-активного вещества особое внимание должно быть уделено возможным изменениям активности и биодоступности АФИ и / или вспомогательных веществ. Резкие изменения бактерицидной активности некоторых вспомогательных веществ могут происходить при улучшении их растворимости с использованием поверхностно-активных веществ, и стабильность вспомогательных веществ вопреки окислению и гидролизу может быть изменена путем солюбилизации. Кроме того, многие неионогенные поверхностно-активные вещества (в высоких концентрациях) имеют характерную температуру, при которой раствор становится мутным. Это обусловлено образованием очень крупных пластинчатых мицелл в результате обезвоживания полиоксиэтиленовых цепей. Для данных типов поверхностно-активных веществ необходимо учитывать риск превышения температуры помутнения.

Физико-химические характеристики некоторых типичных смачивающих веществ и / или солюбилизаторов приведены в табл. 1.3.

Следует отметить, что помимо концентрации поверхностно-активного вещества положение АФИ или вспомогательного вещества в структуре мицелл может влиять на стабильность препарата. На наружной поверхности близлежащей катионной мицеллы будет относительно более высокая концентрация гидроксильных ионов из окружающего раствора. Если лекарственное или вспомогательное вещество более восприимчиво к гидролизу, катализированному основой и подвергнутому воздействию концентрированной гидроксильной области вблизи поверхности мицеллы, то деградация (гидролиз), вероятнее, будет протекать интенсивнее. Однако если оно более стабильно в щелочных условиях, тогда процесс деградации (гидролиза) может уменьшиться. Разработчику будет легче выбрать оптимальное поверхностно-активное вещество для предотвращения деградации в случае, когда можно определить корреляцию между расположением лекарственного или вспомогательного вещества в мицелле и его pH-стабильность.

2.2.2. Регуляторы pH и буферные вещества

pH жидкой лекарственной формы для перорального применения является очень важным во многих отношениях. Контроль pH в препарате может предотвратить значительные изменения во время его хранения. Поэтому в большинстве препаратов буферные вещества используют для контроля возможных изменений pH раствора. Необходимая буферная емкость обычно составляет от 0,01 до 0,1 М, а концентрация – от 0,05 до 0,5 М. Выбор подходящего буферного вещества должен основываться на:

- возможности использования перечисленных кислотно-основных форм в жидкостях для перорального применения;
- стабильности лекарственного вещества и вспомогательных веществ в буфере;
- совместимости между буфером и упаковкой. Для получения более широкого диапазона pH по сравнению с отдельным буферным веществом можно также использовать комбинацию буфе-

Таблица 1.3. Физико-химические характеристики смачивающих веществ / солюбилизаторов

Смачивающее вещество / солюбилизатор	Растворимость	
	Вода	Спирт
Бензалкония хлорид, NF	ОЧ.Л.Р.	ОЧ.Л.Р.
Бензэтония хлорид	Р.	Р.
Цетилпиридиния хлорид, USP	ОЧ.Л.Р.	ОЧ.Л.Р.
Натрия докузат, USP	У.М.Р.	Л.Р.
Ноноксинол 9 USP	Р.	Р.
Октоксинол	С.	С.
Полоксамер NF	Л.Р.	Л.Р.
Полоксамер 124NF	Л.Р.	Л.Р.
Полиоксил(35) касторовое масло NF	ОЧ.Л.Р.	Р.
Полиоксил(40) гидрированное касторовое масло NF	ОЧ.Л.Р.	Р.
Полиоксил(10) олеиловый эфир, NF	Р.	Р.
Полиоксил(20) цетостеариловый эфир, NF	Р.	Р.
Полиоксил(40) стеарат, NF	Р.	Р.
Полисорбат 20 NF	Р.	Р.
Полисорбат 40 NF	Р.	Р.
Полисорбат 60 NF	Р.	–
Полисорбат 80 NF	ОЧ.Л.Р.	Р.
Натрия лаурилсульфат, NF	Л.Р.	–
Сорбитана монолаурат NF	ПР.Н.Р.	–
Сорбитана моноолеат NF	ПР.Н.Р.	–
Сорбитана монопальмитат NF	ПР.Н.Р.	#
Сорбитана моностеарат NF	##	–
Тилоксапол USP	С.	–

Сокращения растворимости: ОЧ.Л.Р. – очень легко растворим, Л.Р. – легко растворим, Р. – растворим, У.М.Р. – умеренно растворим, М.Р. – малорастворим, ОЧ.М.Р. – очень мало растворим, ПР.Н.Р. – практически нерастворим, С. – смешивается.

ров. Однако не все буферы пригодны для использования в жидкостях для перорального применения. Например, боратный буферный раствор из-за его токсичности можно применять только для глазных инстилляций и парентерального введения, но не для пероральных жидкостей.

Стабильность состава, содержащего неионогенные АФИ, также может зависеть от рН. Например, конкретная функциональная группа или конкретная резонансная структура, стабилизированная в определенном диапазоне рН, может приводить к реакции между вспомогательным и лекарственным веществами.

Однако буфер может отрицательно влиять на растворимость лекарственного вещества и других эксципиентов. Эффект зависит от сочетания полярности растворенного вещества и соли. Неполярные растворимые вещества солюбилизуются (засаливаются) менее полярными органическими солями и обессоливаются (высаливаются) полярными

Буферы используют с целью контроля рН жидкостей для перорального применения. Для получения более широкого диапазона рН по сравнению с отдельным буферным веществом можно также использовать комбинацию буферов. К выбору буфера следует подходить очень осторожно во избежание несовместимости.

солями. Полярные растворимые вещества, наоборот, засаливаются полярными солями и высаливаются органическими солями.

Стабилизирующий эффект буферов, которые имеют множество заряженных частиц в растворе, может также определять возможную реакцию между АФИ и вспомогательными веществами. Например, буферы, в которых использованы карбонаты, цитраты, тартраты и различные фосфатные соли, могут осаждаться ионами кальция путем образования труднорастворимых солей. Однако это осаждение зависит от pH раствора. Активность фосфат-ионов может быть снижена в результате взаимодействия с другими компонентами раствора.

Существует ряд факторов, таких как температура, ионная сила, разбавление, а также количество и тип соразтворителей, влияющих на pH раствора. Например, известно, что pH ацетатных буферов повышается с температурой, тогда как pH боратных буферов снижается с температурой. Лекарственное вещество в растворе само по себе может действовать как буфер. Если препарат представляет собой слабый электролит, такой как салициловая кислота или эфедрин, то добавление основы или кислоты соответственно создаст систему, в которой лекарственное вещество может действовать как буфер.

2.2.3. Суспендирующие вещества и регуляторы вязкости

Одним из наиболее важных факторов, влияющих на разработку фармацевтической суспензии, является выбор подходящего суспендирующего вещества. Суспендирующие вещества придают вязкость и тем самым замедляют седиментацию частиц. Другие факторы, которые следует учитывать при выборе подходящего вещества, включают желаемые реологические свойства, суспендирующую способность в системе, химическую совместимость с другими вспомогательными веществами, pH-стабильность, продолжительность гидратации, воспроизводимость от партии к партии и расходы.

Суспендирующие вещества классифицируют на производные целлюлозы, глины, натуральные и синтетические смолы. Во многих случаях данные эксципиенты используют в комбинации. В табл. 1.4 приведен перечень суспендирующих веществ, чаще всего применяемых в пероральных жидких составах, и их свойств. Для каждого вещества указаны используемая концентрация и соответствующее свойство, такое как ионный заряд, диспергируемость водой, диапазон pH, реологические характеристики потока и пр.

Суспендирующие вещества придают вязкость и тем самым замедляют седиментацию частиц.

Выбор подходящего суспендирующего вещества имеет решающее значение в разработке фармацевтической суспензии.

Таблица 1.4. Диапазон pH-стабильности и концентрации чаще всего используемых суспендирующих веществ

Суспендирующее вещество	Диапазон pH-стабильности	Концентрации чаще всего используемых суспендирующих веществ
Натрия альгинат	4 – 10	1 – 5
Метилцеллюлоза	3 – 11	1 – 2
Гидроксиэтилцеллюлоза	2 – 12	1–2
Гидроксипропилцеллюлоза	6–8	1 – 2
Гидроксипропилметилцеллюлоза	3 – 11	1 – 2
Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ)	7 – 9	1 – 2
Натрия-КМЦ	5 – 10	0,1 – 5,0
Микрокристаллическая целлюлоза	1 – 11	0,6 – 1,5
Трагакант	4 – 8	1 – 5
Ксантановая камедь	3 – 12	0,05 – 0,5
Бентонит	pH > 6,0	0,5 – 5,0
Каррагинан	6 – 10	0,5 – 1,0
Гуаровая камедь	4 – 10,5	1 – 5
Кремния диоксид коллоидный	0 – 7,5	2 – 4

2.2.4. Консерванты

Микробиологическая контаминация жидких пероральных форм представляет значительный риск для здоровья. Поэтому использование консервантов становится неизбежным для предотвращения роста микроорганизмов во время производства продуктов и в течение срока их годности, хотя желательной является разработка состава «без консервантов», в целях устранения многих проблем по поводу биологической активности данных соединений. Большинство составов нуждаются в применении хоть какого-то консерванта, чтобы обеспечить отсутствие микробного роста.

Консерванты являются преимущественно бактериостатическими, а не бактерицидными, и состоят из кислотных и не кислотных типов. К кислотным типам относятся фенол, хлоркрезол, 9-фенилфенол, алкиловые эфиры пара-гидроксибензойной кислоты, бензойной кислоты, борной кислоты, сорбиновой кислоты и их соответствующие соли. Следовательно, перед выбором консерванта для состава необходимо тщательно оценить pH раствора и рКа консерванта. Нейтральные консерванты включают хлорбутанол, бензиловый спирт и β-фенилэтиловый спирт. В щелочных условиях микробный рост считается в целом незначительным и при этих значениях pH нет необходимости в использовании консерванта.

Многие консерванты перечислены в утратившем силу Руководстве FDA по ингредиентам для жидких лекарственных форм. К сожалению, многие из них не рекомендованы для использования в пероральных жидких формах, в связи с чем выбор приемлемого консерванта для перорального жидкого состава ограничен. Кроме того, растворимость многих консервантов в водной системе может быть недостаточно высокой для достижения эффективной противомикробной активности. Также необходимо учитывать, что бактериостатические вещества, такие как пара-гидроксибензойные кислоты, могут распределяться между органической и водной фазами в гетерогенных жидких составах таким образом, что их активность будет значительно снижаться. В табл. 1.5 перечислены консерванты, традиционно используемые в пероральных жидких составах.

Большинство жидких составов нуждаются в применении хоть какого-то консерванта, чтобы обеспечить отсутствие микробного роста. Консерванты являются преимущественно бактериостатическими, а не бактерицидными.

Таблица 1.5. Консерванты, традиционно используемые в жидких лекарственных формах для перорального применения

- Спирт
- Бензиловый спирт, бронопол
- Хлорбутол, хлоркрезол
- Бутилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен
- Фенол
- Фенилэтанол натрия бензоат
- Антимикробные растворители, такие как пропиленгликоль, хлороформ и др.

Кроме того, рост микроорганизмов предотвращают некоторые ингредиенты состава, такие как неионогенные поверхностно-активные вещества, четвертичные аммониевые соединения, желатин, соли железа, кальция и тяжелых металлов, включая серебро, свинец и ртуть.

Консерванты часто содержат реагирующие функциональные группы, которые отвечают за их антимикробную активность, но приводят к нежелательным реакциям. Поэтому в дополнение к антимикробной активности вспомогательных веществ во время разработки состава необходимо оценивать и другие параметры для определения их совместимости с АФИ, другими эксципиентами и упаковкой. В табл. 1.6 приведены характеристики традиционно используемых консервантов и их взаимодействия.

Таблица 1.6. Характеристики традиционно используемых консервантов и их взаимодействия

Консервант	Концентрация и применение	Диапазон pH	Взаимодействия	Примечания
Парабены (метил- и пропилпарабены)	0,015 – 0,2 % (м / об). Метил- и пропилпарабен обычно используют в комбинации	2 – 6 (нестабилен в растворе при pH 8,0 или выше)	Несовместим с сорбитолом, проявляет незначительное обесцвечивание в присутствии железа. Метилпарабен поглощается пластмассой. Некоторые красители, такие как железа оксид желтый, синий ультрамарин и алюминия силикат, могут интенсивно поглощать этилпарабен и снижать его активность	Парабены обладают некоторой антимикробной активностью, но наиболее эффективны против дрожжей и плесени. Метилпарабен обладает наиболее низкой антимикробной активностью при применении с другими парабенами с длинной цепью. По мере увеличения длины цепи алкильной части парабена повышается их антимикробная активность
Бензиловый спирт	2 %	Определенное значение отсутствует	Несовместим с метилцеллюлозой. 2 % водный раствор в полиэтиленовом контейнере в течение 13 нед. теряет до 15 % содержания бензинового спирта. Сорбируется укупорочными средствами из натурального каучука или неопрена	Бензиловый спирт вызывает побочные реакции после внутривенного и интратекального введения и не рекомендован для применения у недоношенных детей
Бензойная кислота		2,5 – 4,4	Зависимая от pH диссоциация приводит к изменению коэффициента распределения (в случае эмульсий типа м / в). Формирование диммера во многих неполярных растворителях	Бензойная кислота диссоциирует в суспензии, причем бензоатанион адсорбируется на суспендированных частицах лекарственного средства. Таким образом, изменение заряда на поверхности влияет в свою очередь на физическую стабильность суспензии
Калия сорбат	0,1 – 0,2 %. Антимикробный и противогрибковый	< 6,0	Незначительная потеря антимикробной активности происходит в присутствии неионогенных поверхностно-активных веществ и некоторых пластмасс	Используют гораздо больше, чем сорбиновую кислоту, из-за более высокой растворимости и стабильности в воде
Глицерин	> 20 % (об / об)	Определенное значение отсутствует	Внесенное в глицерин железо приводит к потемнению цвета смесей, содержащих фенолы, салицилаты и танин	Глицерин может кристаллизоваться при хранении при низких температурах. Кристаллы не плавятся до тех пор, пока температура не будет повышена до 20 °С
Пропиленгликоль	15 – 30 %	Определенное значение отсутствует	Препараты, содержащие более 35 % пропиленгликоля, могут вызвать гемолиз у людей	У новорожденных отмечены более длительный период полураспада пропиленгликоля (16,9 ч) по сравнению с показателем у взрослых (5 ч) и судороги. У детей, принимавших жидкие пероральные препараты, содержащие пропиленгликоль, отмечалось угнетение дыхания

2.2.5. Стабилизаторы**Антиоксиданты**

Окисление АФИ в жидких пероральных лекарственных формах трудно контролировать из-за низких энергий активации (2 – 12 ккал / моль) для окисления и фотолиза в сравнении с сольволизом, дегидратацией и полиморфными превращениями (10 – 56 ккал / моль). Остаточные количества примесей, которые неизменно присутствуют в АФИ или вспомогательных веществах, катализируют реакцию окисления. Большинство препаратов существуют в восстановленной форме и проявляют повышенную нестабильность в случае последовательного введения раствора в среду с 20 % кислорода. pH раствора может влиять на окисление фенольных и сульфгидрильных групп, содержащихся в лекарственных средствах, поскольку это в основном ионизированная форма данных препаратов, участвующих в окислении. Например, адреналин медленно окисляется при pH < 4,0, но быстро разлагается при щелочном значении pH.

Антиоксиданты могут быть соединениями, которые способствуют уменьшению окисления препарата, и соединениями, более легко окисляемыми, чем вещества, окисление которых они должны предотвращать (поглотители кислорода). Многие из липидорастворимых антиоксидантов действуют как поглотители. Антиоксиданты также могут действовать как ингибиторы цикла свободнорадикального окисления, взаимодействуя с радикалами в растворе. Часто используют смеси хелатообразующих веществ и антиоксидантов для получения синергетического эффекта, который возникает в связи с тем, что многие из веществ действуют на разных стадиях окислительного процесса.

К категории веществ, подверженных окислению, относятся ненасыщенные масла / жиры, соединения с альдегидными и фенольными группами, красители, ароматизаторы, подсластители, пластмассы и каучуки, используемые при изготовлении пищевых контейнеров. Окисление продуктов может проявляться неприятным запахом, вкусом, внешним видом, осадками, обесцвечиванием или даже небольшим снижением активности. Термин «прогорклость» характеризует множество типичных неприятных запахов, которые являются следствием автоокисления ненасыщенных жирных кислот, содержащихся в маслах и жирах, а также выступает отрицательным показателем других масел и жиров. Выраженный прогорклый запах может быть результатом нестабильных мономеров, которые образовались в результате расщепления полимеров, в меньшей степени – эфирных масел и жиров. Перечень антиоксидантов, используемых, как правило, в жидких составах, приведен в табл. 1.7. ■

Окисление продуктов может проявляться неприятным запахом, вкусом, внешним видом, осадками, обесцвечиванием или даже небольшим снижением активности. Антиоксиданты в жидких пероральных лекарственных формах используют для предотвращения окисления АФИ. Они действуют как свободные радикалы и ингибиторы цепных реакций в автоокислении.

Таблица 1.7. Перечень антиоксидантов, используемых, как правило, в жидких составах

Растворимые в масле	Слабо растворимые в воде	Водорастворимые
α-Токоферола ацетат	Натрия ацетон-бисульфит	Ацетилцистеин
Аскорбиновая кислота	Аскорбилпальмитат	Бутилированный гидроксианизол (БГА)
Бутилированный гидрокситолуол (БГТ)	Цистеин	Цистеина гидрохлорид
d-α-Токоферол натуральный	d-α-Токоферол синтетический	Дитиотрейтол
Монотиглицерол	Нордигидрогваяретовая кислота	Пропилгаллат
Натрия бисульфит	Натрия формальдегид сульфоксилат	Натрия метабисульфит
Натрия сульфит	Натрия тиосульфат	Тиомочевина

По материалам зарубежной прессы