

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Д.І. Дмитрієвським

УДК 615.451.13:615.032].014.24

КРИТЕРІЇ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ РІДКИХ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

© **Н.І. Гудзь, Р.С. Коритнюк*, Т.Г. Калинюк, С.Б. Білоус**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика*

Резюме: у статті наводиться характеристика основних груп допоміжних речовин для рідких парентеральних лікарських засобів, які застосовують залежно від фізико-хімічних властивостей діючих речовин, шляху введення, функціональних характеристик лікарського засобу, віку пацієнтів і супутніх захворювань. Наведено принципи підбору допоміжних речовин під час фармацевтичної розробки рідких парентеральних лікарських засобів.

Ключові слова: допоміжні речовини, рідкі парентеральні лікарські засоби, антиоксиданти, буферні агенти, консерванти, фармацевтична розробка.

Вступ. Допоміжні речовини – це речовини лікарської форми (ЛФ), за винятком діючої речовини, які в ідеальному випадку мають відносну фармакологічну та хімічну індиферентність і дозволені для використання у виробництві ліків [11]. Допоміжні речовини є головними компонентами лікарських засобів (ЛЗ), які вміщують діючі речовини у малих концентраціях [14]. У випадках, коли допоміжні речовини входять до складу ЛЗ у великій кількості (до 90 % і вище), вони можуть суттєво впливати на його основні властивості. Відповідно до концепції біофармації ефективний ЛЗ можна отримати тільки при оптимальному поєднанні діючих та допоміжних речовин. Допоміжні речовини можуть взаємодіяти з діючими речовинами, в результаті чого суттєво змінюються не тільки фізико-хімічні властивості діючої речовини (розчинність, стабільність), але і прояв терапевтичної властивості (всмоктування, локалізація дії, фармакокінетика, фармакодинаміка) [11-13].

Метою введення допоміжних речовин в рецептуру є забезпечення хімічної та мікробіологічної стабільності протягом виробничого процесу та зберігання, надання певних функціональних характеристик досліджуваному ЛЗ (ізотонічність, гіпертонічність), а також контрольоване або пролонговане вивільнення лікарських речовин [12-14].

Проблемі підбору допоміжних речовин під час фармацевтичної розробки рідких парентеральних лікарських засобів приділено недостатньо уваги в літературі.

Мета нашої роботи – провести аналіз літературних даних та власних експериментальних досліджень щодо допоміжних речовин, які застосовують у складі рідких парентеральних

лікарських засобів та визначити основні етапи вибору допоміжних речовин при фармацевтичній розробці рідких парентеральних лікарських засобів.

Результати й обговорення. Допоміжні речовини в рідких парентеральних ЛЗ можуть виконувати функцію розчинників і співрозчинників, солюбілізаторів і емульгаторів, комплексоутворювачів, антиоксидантів, консервантів, буферних агентів і регуляторів рН, ізотонуючих добавок, регуляторів в'язкості, осмолярності тощо [6, 12, 14, 19]. Барвники не додають до парентеральних ЛЗ [12, 14].

Визначальним фактором при виборі допоміжних речовин для виробництва рідких парентеральних ЛЗ є їх термостабільність, оскільки в більшості випадків виробництво рідких парентеральних ЛЗ передбачає термічну стерилізацію [14]. Такі технологічні та аналітичні прийоми, як додавання регуляторів рН та буферних систем, антиоксидантів, контроль допоміжних речовин на домішки повинні розглядатися як першочергові заходи підвищення стабільності оксигенчутливих діючих речовин в парентеральних розчинах [13].

Розчинники та співрозчинники. Вода є найбільш поширеним розчинником ЛЗ, проте є середовищем для розвитку мікроорганізмів, сприяє гідролізу діючих речовин, а також непридатна для деяких малорозчинних діючих речовин у воді. Тому вода може комбінуватися з іншими розчинниками для покращення розчинності або стабільності діючих речовин. Такими розчинниками можуть бути, зокрема етанол, пропіленгліколь, диметилсульфоксид, нелеткі олії. При підборі неводних розчинників необхідно враховувати їх міотоксичність та гемолізуючий ефект.

За ступенем збільшення гемолізуючого ефекту неводні розчинники розташовуються наступним чином: диметилацетамід, поліетиленгліколь, етанол, пропіленгліколь, диметилсульфоксид. Нелеткі олії використовують як розчинники водонерозчинних діючих речовин, а також забезпечують пролонговане вивільнення діючих речовин. Нелеткі олії не повинні вміщувати вільних кислот, які мають подразнюючу дію, а також мінеральних олій або парафіну, які не метаболізуються людським організмом [14].

Антиоксиданти використовують для зменшення окиснення діючих та допоміжних речовин у готовому ЛЗ під впливом світла, підвищених температур у присутності неорганічних речовин або домішок металів. За принципом дії антиоксиданти класифікують на власне антиоксиданти, відновлюючі агенти і антиоксиданти-синергісти. Власне антиоксиданти – це антиоксиданти, що блокують ланцюгові реакції шляхом взаємодії з вільними радикалами (бутилокситолуол). Відновлюючі агенти – це антиоксиданти, що мають нижчий окислювально-відновний потенціал, ніж діюча або допоміжна речовина, яку вони захищають (кислота аскорбінова). Антиоксиданти-синергісти – це антиоксиданти, що посилюють ефекти інших антиоксидантів (динатрій едетат) [9, 14].

Необхідність включення антиоксидантів повинна бути пояснена та повністю обґрунтована. Антиоксиданти не слід використовувати для маскування невдало підібраного складу, технологічного процесу чи упакування. При виборі антиоксиданту необхідно враховувати, що його ефективність залежить від його природи, концентрації, технологічної стадії, на якій він введений в ЛЗ, характеру пакування та складу ЛЗ. Шляхом визначення ступеня розкладу діючої речовини в ЛЗ з антиоксидантом і без нього необхідно оцінити ефективність антиоксиданту в ЛЗ. Антиоксиданти доцільно включати до складу тільки в тому випадку, якщо доведено, що їх використання не можна уникнути. Якщо можливість окиснення можна звести до мінімуму шляхом оптимізації виробничого процесу, то застосування антиоксидантів не рекомендується [1, 9, 14].

Бутилгідроксианізол, бутилгідрокситолуол, α -токоферол, пропілгалат використовують для стабілізації рецептур на основі неводних розчинників. Пропілгалат і бутилгідроксианізол мають виражені протибактерійні властивості, а останній наділений ще й протівірусною активністю. Аскорбінова кислота й натрію аскорбінат можуть виконувати функцію як антиоксидантів, так і буферних агентів й комплексоутворювачів. Аскорбінова кислота несумісна з лугами, важкими металами й речовинами-окисниками (фенілеф-

рин, натрію нітрит). Такі амінокислоти, як цистеїн, також можуть виконувати і функцію антиоксидантів [14]. Застосування таких антиоксидантів, як сульфіти й метасульфіти, є вкрай небажаним, оскільки вони інгібують як коагуляцію крові, так і фібриноліз, можуть викликати алергічні реакції, включаючи анафілактичні симптоми й бронхоспазм, особливо в чутливих людей, у яких в анамнезі є астма або алергія [10, 14]. Крім цього, метабісульфіти суттєво змінюють рН середовища в кислую сторону, що пояснюється утворенням кислих солей сірчаної кислоти під час їх окиснення [3].

Антимікробні консерванти використовують для запобігання чи пригнічення росту мікроорганізмів, які можуть створювати ризик інфікування, розклад ЛЗ. Мікроорганізми можуть розмножуватися за нормальних умов зберігання чи застосування ЛЗ пацієнтом, особливо в багатодозових ЛЗ. Рівень ефективності консервантів буде змінюватись залежно від їх хімічної структури, концентрації, фізичних та хімічних характеристик ЛЗ (особливо рН), а також від виду та рівня початкової мікробної контамінації, конструкції пакування та температури зберігання ЛЗ. Консерванти в будь-якій концентрації не слід використовувати як альтернативу дотриманню правил належної виробничої практики. Концентрація консервантів повинна бути обґрунтована в плані ефективності та безпеки; повинна використовуватися мінімальна концентрація консервантів, яка забезпечує необхідний рівень ефективності. Для визначення ефективності консервантів слід використовувати методи, описані у Державній фармакопеї України [5, 6, 9].

Якщо ЛЗ не містить консерванту і немає достатньої ефективної власної консервуючої дії, то його не слід поміщати в багатодозові пакування без ретельного обґрунтування. Для багатодозових рідких парентеральних ЛЗ, а також тих, що не витримують термічної стерилізації, необхідно прийняти рішення про доцільність використання консервантів [6, 10, 14].

Бензиловий спирт та парабени є найбільш поширеними консервантами для парентеральних ЛЗ. У вакцинах найбільш вживаним консервантом є тримезорал, хоча деякі пацієнти є чутливими до сполук ртуті. Деякі консерванти (бензиловий спирт, фенол) є леткими, тому не можуть використовуватися для розробки ліофілізованих дозованих форм. Бензиловий спирт у присутності світла та кисню піддається розкладу вільнорадикальним механізмом, утворюючи більш токсичні продукти, такі, як бензальдегід та пероксид. Крім цього, водню пероксид швидко окиснює відновлюючі групи діючих речовин, наприклад, сульфгідрильні групи цистеїну [14].

При фармацевтичній розробці рідких парентеральних ЛЗ необхідно передусім враховувати такі застереження щодо використання консервантів:

– консерванти, що містять ртуть, не слід використовувати у складі лікарських засобів, за винятком тих випадків, коли інша можливість відсутня; у таких випадках вибір такого консерванту слід повністю обґрунтувати;

– бензиловий спирт не слід використовувати у парентеральних ЛЗ, призначених для застосування у дітей віком до 2 років, оскільки продуктом розкладу та метаболітом бензилового спирту є бензальдегід, що чинить токсичну дію на центральну нервову систему [9, 14];

– борну кислоту та її солі не слід використовувати в парентеральних ЛЗ, призначених для застосування у дітей віком до 2 років [14];

– консерванти – складні ефіри бензойної кислоти (парагідроксибензоат, його похідні тощо) можуть викликати кропивницю та алергічні реакції уповільненого типу (наприклад, контактний дерматит), тому їх використання є небажаним у складі парентеральних лікарських засобів [9, 14];

– парентеральні інфузійні ЛЗ та ін'єкційні лікарські засоби об'ємом, який вводять в одноразовій дозі, що перевищує 15 мл, не повинні містити антимікробних консервантів [6, 14];

– консерванти не включають до ЛЗ, призначених для внутрішньочістерних, епідуральних, інтра-теальних ін'єкцій або ін'єкцій, що мають доступ до спинномозкової рідини, інтра- або ретробульбарних ін'єкцій; такі ЛЗ повинні розроблятися тільки в однодозових контейнерах [6, 9, 14].

Антимікробна активність консервантів залежить від температури, їх концентрації, значення рН середовища, типу дисперсної системи, ступеня взаємодії з тарозакупорювальними засобами, наявності поверхнево активних речовин (ПАР). З підвищенням температури антимікробна активність консервантів зростає. Тому дослідження з оцінки ефективності повинні проводитися при найменшій регламентованій температурі зберігання. Активність консервантів може змінюватися залежно від рН середовища. Є сполуки, активність яких в кислому середовищі найбільша, що пояснюється їх іонізацією, а також іонізацією функціональних груп на поверхні клітин. Так, активність бензилового спирту падає зі зростанням рН середовища; найбільшу активність даний консервант має при рН від 2 до 4, а найменшу – при рН від 8 до 10. Активність консервантів залежить і від типу дисперсної системи досліджуваного ЛЗ. В емульсійних системах через різну розчинність консервантів у водній і масляній фазах в одній із фаз можливий розвиток мікроорганізмів. Тому при виборі

консервантів необхідно враховувати його гідрофільність і ліофільність, а також значення коефіцієнта міжфазового розподілу. Необхідно також звернути увагу на можливість сорбції консервантів тарозакупорювальними засобами, оскільки сорбція може досягати 50 % від кількості введеного консерванту. Серед чинників, які послаблюють антимікробну дію консервантів, варто відзначити наявність в досліджуваних ЛЗ ПАР. Останні утворюють комплекси з багатьма консервантами, зменшують антимікробний ефект. Так, консерванти, які належать до групи четвертинних амонієвих солей (бензалконію хлорид) несумісні з багатьма аніонними і неіонними ПАР, тартратами, нітратами, деякими марками гуми, мають тенденцію до абсорбції на мембранних фільтрах і наділені слабкою канцерогенною дією [10].

Ряд фармакопей та настанов регламентує максимальні концентрації деяких антиоксидантів та консервантів. Так, максимальна концентрація сульфіту, бісульфіту і метабісульфіту натрію або калію в перерахунку на сірчистий ангідрид не повинна перевищувати 0,2 %, концентрація хлоробутанолу, крезолу, фенолу – не повинна перевищувати 0,5 %, сполук ртуті, катіонних сурфактантів – 0,01 % [6, 14].

При фармацевтичній розробці рідких парентеральних ЛЗ, як і будь-яких інших ЛФ, необхідно довести необхідність додавання антиоксиданту та консерванту у обраній концентрації і фізичну та хімічну сумісність антиоксидантів і консервантів з іншими складовими ЛЗ, тарозакупорювальними засобами. Безпека антиоксидантів і консервантів має бути підтверджена за допомогою бібліографічних посилань і/або результатів експериментальних досліджень [1, 9, 14].

Комплексоутворювачі. Досить обмежена кількість комплексоутворювачів може застосовуватися для стабілізації парентеральних ЛЗ. Серед них кальцію динатрію едетат, динатрію едетат, натрію едетат, а також диетилентриамінопентаацетатна кислота. Ці комплексоутворювачі найчастіше застосовуються в наступних концентраціях: кальцію динатрію едетат 0,01-0,1 %, динатрію едетат 0,01-0,11 %, натрію едетат 0,02 %, диетилентриамінопентаацетатна кислота 0,04 %. Перевагою кальцію динатрію едетату над тетранатрію едетатом є те, що кальцію динатрію едетат не зв'язує в комплекси іони кальцію, які є в плазмі крові, а також менше впливає на концентрацію іонів натрію в крові. Комплексоутворювачі не використовують для стабілізації металобілкових комплексів, у яких метал утримує білкові одиниці. Комплексоутворювачі зв'язують важкі метали в комплекси й таким чином покращують ефективність антиоксидантів. Ли-

монна, винна та деякі інші амінокислоти можуть також виконувати функцію комплексоутворювачів [14]. Крім цього, комплексоутворювачі використовують для зв'язування іонів металів, з якими діючі речовини утворюють нерозчинні у воді сполуки [2, 7].

Динатрію едетат у фармацевтичному виробництві використовується як комплексоутворювач і антиоксидант-синергіст. Проте динатрію едетат не є фармакологічно індиферентний. Завдяки високій здатності до утворення комплексів з іонами кальцію, динатрію едетат використовують у медичній практиці для лікування станів гіперкальціємії як діюча речовина. З іонами кальцію він утворює стабільні розчинні комплекси, які виводяться нирками. Тому одним із серйозних побічних ефектів від внутрішньовенного введення динатрію едетату є гіпокальціємія, наслідками якої можуть бути тетанія, конвульсії, дихальна зупинка, серцеві аритмії. Крім цього, едетати повинні з обережністю застосовуватися у пацієнтів з туберкульозом, погіршеною серцевою функцією або з випадками епілептичних нападів в анамнезі. Едетати протипоказані при нирковій недостатності. З огляду на це, повинна бути встановлена мінімальна ефективна концентрація едетатів [18]. Як показали власні дослідження, для отримання інфузійних розчинів натрію бікарбонату різної концентрації ефективною є концентрація динатрію едетату 0,015-0,033 %. У цих розчинах динатрію едетат виконує функцію комплексоутворювача для зв'язування іонів кальцію, які є у субстанції натрію гідрокарбонату (0,01 %), а також для зв'язування іонів кальцію та магнію, які вимиваються із скла під час стерилізації та протягом зберігання.

Буфери і рН-регулюючі речовини. Буфери і рН-регулюючі речовини додаються до ЛЗ для регулювання рН з метою покращення розчинності і стабільності діючих речовин. При фармацевтичній розробці парентеральних ЛЗ необхідно проводити дослідження у напрямку наближення їх значень рН до фізіологічних (7,0-7,4). Фосфати, цитрати і ацетати є найбільш поширеними буферами для виготовлення парентеральних ЛЗ. Меншою мірою для регулювання значення рН використовують моно- і діетаноламіни, лізин, гліцин, меглюмін, натрію лактат, молочна кислота, тартрат натрію, винна кислота. Бромистоводнева, сірчана, бензенсульфонова, метансульфонова кислоти додаються до ЛЗ, у яких діючими речовинами є солі відповідних кислот. Вибору буферу та його концентрації необхідно надати велику увагу, у зв'язку з тим, що необгрунтовано завищені концентрації можуть викликати побічні ефекти. Наприклад, оптимальною концентрацією цитратного буферу є

5-15 мМоль/л. Наслідками застосування високих концентрацій цитратного буферу (вище 50 мМоль/л) є сильний біль підшкірних ін'єкцій і токсичні ефекти внаслідок зв'язування іонів кальцію в крові. Як відомо, буферні системи мають найбільшу буферну ємність при значенні рН, яке є близьким до рКа. Для парентеральних ЛЗ, які піддаються дії високих або низьких температур, є дуже важливим підібрати буфер з найменшим значенням $pK_a/\Delta \text{ } ^\circ\text{C}$ [13]. Найбільш поширеними речовинами – регуляторами рН, є хлористоводнева кислота й натрію гідроксид. Ці речовини є біосумісні з організмом, оскільки іони натрію та хлорид-іони у великих кількостях знаходяться в організмі. Тому для стабілізації парентеральних розчинів, які у великих об'ємах вводяться в організм, є доцільним використання саме цих речовин.

Прикладом парентеральних розчинів, які вводять в організм у великих об'ємах, є перитонеальні діалізні розчини. Шляхом регулювання значення рН допоміжними речовинами можна досягнути найменшого утворення продуктів розкладу глюкози (3-деоксиглюкозон, 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ен, 5-гідроксиметилфурфурол, гліюксаль, формальдегід, ацетальдегід, метилгліюксаль), які є токсичними для перитонеальних мезотеліальних клітин. При значенні рН 2,0-3,0 найменше утворюється під час стерилізації та зберігання 3-деоксиглюкозон. Тому ці розчини виготовляють у багатокамерних контейнерах. У кожній камері за допомогою допоміжних речовин створюється оптимальне рН для зменшення процесів розкладу діючих та допоміжних речовин протягом стерилізації та зберігання. Безпосередньо перед застосуванням вміст камер змішується з утворенням розчину з фізіологічним значенням рН (7,0-7,4) [3, 4, 15-17, 20].

Регулятори в'язкості. Одним з найбільш простих способів пролонгування дії ЛЗ є підвищення в'язкості рідких парентеральних ЛЗ. Підвищення в'язкості досягається введенням високомолекулярних водорозчинних полімерів, таких, як колаген та його похідні, желатин, альбумін, похідні метилцелюлози, полівінілпіролідон [10, 12, 14]. Карбоксиметилцелюлоза використовується в концентрації 0,5-0,55 %, натрій карбоксиметилцелюлоза – 0,15 – 0,3 %, полівінілпіролідон – 0,5 – 0,6 %. Так, карбоксиметилцелюлоза і полівінілпіролідон використовують як регулятори в'язкості для виготовлення пролонгованої форми бензилпеніциліну – біциліну. Полівінілпіролідон у ін'єкційних ЛЗ виконує ще й функцію солубілізатора, а також зменшує токсичність деяких антибіотиків, наприклад, окситетрацикліну. Для розробки та виготовлення ін'єкційних ЛЗ повинен викорис-

товуватися апірогенний низькомолекулярний полівінілпіролідон. Лише низькомолекулярні фракції швидко елімуються нирками. Хімічній чистоті полівінілпіролідону необхідно надати також велике значення, оскільки такі побічні продукти його синтезу, як пероксиди можуть сприяти оксидації діючих речовин [14].

Регулятори тоничності. З метою надання досліджуваному ЛЗ ізотонічності або гіпертонічності у рецептурі додають глюкозу, фруктозу, D-манітол, D-сорбітол, натрію гідрокарбонат, натрію лактат і т.д. Потреба у введенні регуляторів тоничності пояснюється тим, що концентрація діючої речовини переважно не забезпечує ізотонічність розчину. У ін'єкційні ЛЗ регулятори тоничності вводяться для зменшення болю та подразнення, в інфузійні – для запобігання гемолізу [12]. При введенні значної кількості рідини безпосередньо в кров'яне русло або спинномозковий канал вона обов'язково повинна бути ізотонічною, в іншому випадку неминучі ураження кров'яних тілець або тяжкі пошкодження нервової тканини [11]. Так, наприклад, 0,2 % розчин ципрофлоксацину гідрохлориду для інфузій створює осмолярність лише 10 мОсмоль/л при осмолярності плазми 280-310 мОсмоль/л, тому для забезпечення ізоосмолярності інфузійного 0,2 % розчину ципрофлоксацину необхідно додати 0,9 г натрію хлориду або 5,0 г глюкози на 100 мл розчину.

Для надання гіпертонічності перитонеальним діалізісним розчинам (ПДР) найчастіше додається глюкоза в концентрації 1,5 – 4,4 %. Осмотичний тиск ПДР повинен бути близьким до тиску плазми крові, тобто 300-400 мОсмоль/л. Підвищення осмотичного тиску вище 450 мОсмоль/л викликає болі у животі, а зниження осмотичного тиску може викликати гіпергідратацію, гідремію, гострий набряк легень та мозку. У світовій медичній практиці використовують ПДР, які відрізняються між собою осмотично активною речовиною (глюкоза, її полімери, зокрема ікодекстрин, амінокислоти тощо), її концентрацією. Вміст низькомолекулярної осмотично активної речовини визначає осмолярність ПДР і відповідно ультрафільтрацію. Тому з урахуванням ступеня ультрафільтрації обирають осмотично активну речовину та її концентрацію [4, 8].

Оскільки допоміжні речовини можуть входити у великих кількостях, в інструкціях для медичного застосування повинна бути інформація про безпеку допоміжних речовин. Так, ЛЗ з сорбітом непридатні для людей зі спадковою непереносимістю фруктози. Поліетоксильована рицинова олія може викликати алергічні реакції, падіння кров'яного тиску, порушення кровообігу, прилив крові. Органічні сполуки ртуті можуть

спричиняти ушкодження нирок. Парентеральні ЛЗ з лактозою непридатні для людей з недостатністю метаболізму лактози, галактоземією, синдромом мальабсорбції глюкози або галактози [14]. Побічною дією глюкозолактатних перитонеальних діалізісних розчинів є порушення рівня глюкози та інсуліну в крові, особливо у хворих на цукровий діабет [8].

На основі літературних даних та власних досліджень нами запропоновані наступні етапи вибору допоміжних речовин для рідких парентеральних ЛЗ при фармацевтичній розробці:

- вивчити фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості діючих речовин пропонованої рецептури, а також очікувані функціональні характеристики досліджуваного ЛЗ (ізотонічність, ізогідричність, гіперосмолярність, ізов'язкість, апірогенність та ін.);
- вивчити наявність протимікробної дії у досліджуваного ЛЗ;
- вивчити тенденцію діючих речовин до розкладу шляхом окиснення, гідролізу при підвищених температурах і визначити можливий ступінь розкладу;
- підібрати групи допоміжних речовин для стабілізації досліджуваного ЛЗ на основі фізико-хімічних властивостей діючих речовин і функціональних характеристик досліджуваного ЛЗ;
- вивчити фізико-хімічні та технологічні властивості обраних допоміжних речовин;
- встановити, які допоміжні речовини з обраних груп дозволені для застосування у виробництві ЛЗ в Україні, наявні обмеження стосовно їх максимальної кількості;
- детально обґрунтувати введення в рецептуру антиоксидантів і консервантів, показати, що їх використання неможливо уникнути;
- встановити можливість використання конкретних допоміжних речовин з врахуванням безпеки допоміжної речовини, способу введення запропонованого ЛЗ, об'єму дози, віку пацієнтів, для лікування патологічних станів яких розробляється досліджуваний ЛЗ, супутніх захворювань;
- встановити критерії якості допоміжних речовин та обрати виробників допоміжної речовини і встановити наявність технологічної, аналітичної та токсикологічної документації обраної допоміжної речовини;
- вивчити фізико-хімічні властивості та токсичність сторонніх домішок, які можуть бути наявні в допоміжних речовинах як побічні продукти синтезу;
- проаналізувати вартість допоміжної речовини різних виробників (постачальників);
- вивчити сумісність допоміжної речовини з діючими та іншими допоміжними речовинами

рецептури, тарозакупорювальними засобами, технологічним процесом;

• при виборі конкретних речовин підібрати експериментально їх ефективну мінімальну концентрацію для забезпечення фізико-хімічної та мікробіологічної стабільності досліджуваного ЛЗ.

Висновки. Таким чином, при підборі допоміжних речовин для рідких парентеральних ЛЗ необхідно враховувати як фізико-хімічні властивості та функціональні характеристики допоміжних речовин, так і діючих речовин, об'єм разової

доз парентерального ЛЗ, шлях введення ЛЗ, функціональні характеристики лікарського засобу, а також можливу побічну дію та безпеку допоміжних речовин, вік пацієнтів, для лікування яких буде призначений ЛЗ, супутні захворювання. При виборі допоміжних речовин необхідно також провести дослідження з встановлення їх ефективної мінімальної концентрації, вивчити ступінь взаємодії з діючими речовинами, іншими допоміжними речовинами, ступінь абсорбції тарозакупорювальними засобами.

Література

1. Антипова О.Е. Фармацевтическая разработка – залог качества лекарственных средств / О.Е. Антипова // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 8. – С. 72-80.
2. Алмакаева Л.Г. Технологические аспекты получения раствора натрия гидрокарбоната 4 % для инфузий / Л.Г. Алмакаева, Н.И. Гуменюк, И.В. Шевченко [и др.] // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1-2. – С. 22.
3. Гудзь Н.І. Розробка складу і науково обґрунтованої технології енергополііонних та колоїдних розчинів для парентерального застосування: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Київська медична академія ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2002. – 21 с.
4. Гудзь Н.І. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату / Н.І. Гудзь // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 5. – С. 71-76.
5. Державна Фармакопея України. – Х.: РИРЕГ, 2001. – 556 с.
6. Державна Фармакопея України. Доповнення II. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
7. Деклараційний патент на винахід № 4580 «Спосіб виготовлення препарату для парентеральної корекції кислотно-лужного стану організму».
8. Колесник І.М. Перитонеальний діаліз сьогодні та тенденції його розвитку / І.М. Колесник // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2004. – № 2. – С. 53-57.
9. Настанова 42-3.6:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини. – Київ, 2004. – 12 с.
10. Технология и стандартизация лекарств: Сборник научных трудов Государственного научного центра лекарственных средств в двух томах: 1-й том / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков: ООО Рирег, 1996. – 784 с.
11. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – К.: «Моріон», 2005. – 848 с.
12. Akers M.J. Excipients-drug interactions in parenteral formulation / M.J.Akers // J. Pharm. Sci. Technol. – 2002. – № 11. – P. 2283-2300.
13. Developing an injectable formula containing an oxygen-sensitive drug: a case study of danofloxacin injectable // Pharm. Dev. Technol. – 1999. – № 4. – P. 475-480.
14. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third Edition / Edited by J. Swarbrick. – New York, London: Informa healthcare, 2007 – P. 1001-1012.
15. How to reduce 3-deoxyglucosone and acetaldehyde in peritoneal dialysis fluids / T. Zimmeck, A. Tauer, M. Fuenfrocken [et al.]. // Perit. Dial. Int. – 2002. – № 3. – P. 350-356
16. How to avoid glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids / M.Erixon, A. Wieslander, T. Linden [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2006. – № 4. – P. 490-497.
17. Impact of 3,4-dideoxyglucosone-2-ene (3,4-DGE) on cytotoxicity of acidic heat-sterilized peritoneal dialysis fluids / T. Tomo, E. Okabe, T. Yamamoto [et al.] // J. Artif Organs. – 2007. – № 1. – P. 47-51.
18. Martindale. The complete drug reference. Thirty-third edition. / Edited by Sean C Sweetman. – BPharm, MRPharmS. – 2002.
19. Nema S. Excipients and their in injectable products / S. Nema, R.Washkuhn, R. Brendel // J. Pharm. Sci. Technol. – 1997. – № 4. – P. 166-171.
- Temperature: the single most important factor for degradation of glucose fluids during storage / P. Kjellstrand, M.Erixon, A. Wieslander [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2004. – № 4. – P. 385-391.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЖИДКИХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Н.И. Гудзь, Р.С. Корытнюк*, Т.Г.Калынюк, С.Б. Билоус

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика

Резюме: приводится характеристика основных групп вспомогательных веществ для жидких парентеральных лекарственных средств, которые используются с учетом физико-химических свойств действующих веществ, пути введения, функциональных характеристик лекарственных средств, возраста пациентов и сопутствующих заболеваний. Приведены принципы подбора вспомогательных веществ во время фармацевтической разработки жидких парентеральных лекарственных средств.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, жидкие парентеральные лекарственные средства, антиоксиданты, буферные агенты, консерванты, фармацевтическая разработка.

CRITERIA OF SELECTION OF AUXILIARY SUBSTANCES FOR LIQUID PARENTERAL PREPARATIONS

N.I.Gudz', R.S. Korytnyuk*, T.G. Kalynyuk, S.B. Bilous

National Medical University by Danylo Halitsky Lviv

National Medical Academi of post-graduate education named after P.L. Shupyk

Summary: the description of main groups of auxiliary substances for liquid parenteral preparations, which are used with taking into account physical and chemical properties of active ingredients, method of administration, functional characteristics of medicinal preparation, age of patients and concomitant diseases is pointed in the article. Principles of selection of auxiliary substances during pharmaceutical development of liquid parenteral preparations are resulted.

Key words: auxiliary substances, liquid parenteral preparations, antioxidants, buffer agents, antimicrobial preservatives, pharmaceutical development .

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Д.І. Дмитрієвським

УДК 615.282+615.263):687.54

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИГРИБКОВИХ ЛАКІВ ДЛЯ НІГТІВ

©О.О. Ващенко, Т.Г. Калинюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: серед різних видів лікування оніхомікозів важливе місце займає місцева терапія. Асортимент лікарських засобів для місцевого лікування оніхомікозів досить великий, проте лише декілька засобів можна назвати препаратами власне для терапії цього захворювання – це лаки для нігтів. Встановлено, що на світовому фармацевтичному ринку представлено декілька протигрибкових лаків для нігтів, зокрема: “Лоцерил”, “Куранейл”, які містять 5 % аморолфіну; “Батрафен”, “Пенлак” – містять 8 % циклопіроксу; “Тросил” –містить 28 % тіокназолу, однак на вітчизняному фармацевтичному ринку, на жаль, таких засобів не зареєстровано. Застосування протигрибкових лаків у комбінованій терапії оніхомікозів дозволяє підвищити ефективність лікування, скоротити тривалість пероральної терапії, зменшити дози пероральних засобів, а це сприяє зниженню частоти і важкості ускладнень, пов'язаних із застосуванням системних антимікотиків. Використання лікувальних