

ПРОБЛЕМА СОВМЕСТИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И СУБСТАНЦИЙ В ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ (ИНЪЕКЦИОННЫХ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

С.Я. Скачилова¹, докт. хим. наук, профессор, **О.И. Терёшкина**^{2*}, канд. фарм. наук,
И.П. Рудакова², докт. хим. наук, профессор, **Е.В. Шилова**¹, докт. биол. наук, профессор,
И.А. Самылина², член-корр. РАН, докт. фарм. наук, профессор

¹Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ;

142450, Московская обл., Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, НИИ фармации;
119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

*E-mail: o.i.ter@yandex.ru

Анализируется проблема совместимости и безопасности вспомогательных веществ и субстанций в инъекционных лекарственных формах. Рассмотрены примеры несовместимости компонентов лекарственной формы и требования к безопасности вспомогательных веществ для разработки современных лекарственных препаратов для парентерального введения.

Ключевые слова: парентеральные лекарственные формы, совместимость, вспомогательные вещества, субстанции.

Важнейшие лекарственные формы, применяемые в медицине, — это формы для парентерального применения. В фармакопеях сформулированы требования к ним, предусматривающие биологические методы контроля безопасности [1]. В соответствии с Государственной фармакопеей России XI издания (ГФ РФ XI) [2], к лекарственным средствам (ЛС) для парентерального применения (инъекционные лекарственные формы) относятся стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и сухие твердые вещества (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением. Растворы для парентерального применения объемом 100 мл и более относятся к инфузионным.

Согласно Европейской фармакопее (EuPh), выделяют следующие категории парентеральных лекарственных препаратов (ЛП): препараты для инъекций (растворы, эмульсии, суспензии); препараты для инфузий; концентраты для приготовления препаратов

для инъекций или инфузий; порошки (в том числе лиофилизаты) для приготовления инъекций или инфузий; гели для инъекций; импланты [3].

Фармакопея США (USP) выделяет 5 основных типов ЛП для парентерального введения: инъекционные препараты — жидкие лекарственные субстанции или растворы лекарственных субстанций; препараты для инъекций — сухие порошки, которые при добавлении соответствующих растворителей образуют растворы, удовлетворяющие требованиям, предъявляемым к растворам для инъекций; инъекционные эмульсии — жидкие препараты лекарственных субстанций, растворенные или диспергированные в подходящей эмульсионной среде; инъекционные суспензии — жидкие препараты твердых веществ, суспендированных в подходящей жидкости; суспензии для инъекций — сухие твердые вещества, которые при добавлении соответствующих носителей превращаются в препараты, соответствующие всем требованиям, предъявляемым к инъекционным суспензиям [4]. Таким образом, к инъекционным лекарственным формам (ЛФ) относятся не только жидкие, но и твердые, и мягкие ЛФ.

Разнообразие и количество применяемых ЛФ для парентерального применения зависит от специфической особенности фармакотерапевтической группы ЛП, нозологии заболевания. Так, для лечения онкологических заболеваний в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012–2013 и на 2014–2015 гг. (Россия) из рекомендованных к применению различных ЛФ

более 80% составляют ЛП для парентерального применения [5].

Для гарантии безопасности парентеральных ЛФ наиболее важны совместимость компонентов и безопасность вспомогательных веществ (ВВ). В соответствии с требованиями зарубежных и отечественных фармакопей, для создания парентеральных (инъекционных) ЛФ разрешены различные группы ВВ – растворители, соразстворители, консерванты, стабилизаторы, антиоксиданты, эмульгаторы и др. В качестве растворителей (соразстворителей) широко применяют воду для инъекций, физиологический раствор, различные спирты (этиловый спирт, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и др.), растительные масла (касторовое масло), кислоты (хлористоводородная, лимонная, уксусная и др.), вещества основного характера (натрия карбонат, натрия гидрокарбонат, натрия гидроксид и др.), соли (натрия и калия метабисульфит, натрия цитрат и др.).

Как указано в ГФ XI и PhUS, антимикробные консерванты имеют значения пределов допустимой концентрации для инъекционных ЛФ: ртутьсодержащие и катионные ПАВ – не более 0,01%; хлорбутанол, крезол, аналоги – не более 0,5%; сульфиты, бисульфиты и аналоги – не более 0,2%. Антимикробные консерванты не используют в ЛП для инфузий при спинномозговых, внутримозговых, интраокулярных инъекциях и при объеме вводимого препарата в одной дозе более 15 мл [2, 4]. Согласно статье «Парентеральные препараты» EuPh, антимикробные консерванты также не используют при объеме вводимого ЛП в одной дозе более 15 мл, в инфузионных ЛП, а также в ЛП, предназначенных для введения интракостально, эпидурально, интратекально или любым способом, доставляющим в спинномозговую жидкость, интра- или ретроокулярно. Кроме того, такие препараты должны выпускаться в однодозовых упаковках [3]. Согласно данной статье, вспомогательные вещества в этих концентрациях не должны влиять на терапевтическое действие ЛП, вызывать токсический эффект и оказывать раздражающее действие.

В USP обращается особое внимание на ингредиенты для парентерального введения. Растворители проходят контроль на пирогенность или бактериальные эндотоксины. [4] В статье «Инъекции» USP указано, что нельзя вводить в состав инъекционных ЛП красители только с целью их окрашивания, приводятся требования к качеству растительных масел, растворителей в ЛФ для парентерального введения.

В качестве разбавителей в неводных инъекциях используются нелетучие масла растительного происхождения без запаха или почти без запаха. Минераль-

ные масла должны удовлетворять требованиям теста на твердый парафин, иметь число омыления от 185 до 200, йодное число от 79 до 141 и отвечать требованиям следующих тестов: неомыляемые вещества (не более 1,5%); кислотное число (не более 0,2); перекисное число (не более 5,0); вода (не более 0,1%); медь, железо, свинец и никель – не более 1 ppm, испытание на никель не требуется, если масло не гидрогенизированное или при гидрогенизации не применялся никелевый катализатор. Синтетические моно- или диглицериды жирных кислот должны быть прозрачными при охлаждении до 10°C и иметь йодное число не более 140. Неводные разбавители используются при условии безопасности в объеме вводимой инъекции, и не должны влиять на терапевтическую эффективность ЛП и не должны мешать проведению требуемых анализов и испытаниям действующего вещества.

Активные фармацевтические субстанции (АФС) и ВВ должны иметь следующие основные характеристики: термическую стабильность, гигроскопичность, способность к гидролитическому расщеплению, фотохимической и окислительной деструкции. Активные в химическом отношении АФС и ВВ при изготовлении как жидких, так и твердых ЛФ могут подвергаться окислительно-восстановительной деструкции, что в каждом случае требует выбора индивидуальных антиоксидантных систем [6]. Инициаторами окисления являются ионы переходных металлов, кислород, перекисные соединения, изменение величины pH, в том числе под действием материала упаковки, и другие факторы. Наиболее подвержены окислению органические соединения с подвижными атомами водорода (пептиды, серосодержащие соединения, непредельные соединения, ароматические амины, нафтолы, хиноны и др.). Реакции гидролиза приводят к потере активности или изменению свойств многих ЛС. Установлено, что антигипертензивная субстанция периндоприла эрбумина в виде аморфных частиц менее 7 мкм легко подвергается гидролизу в процессе приготовления ЛФ с образованием различных примесей и увеличением их содержания до 5–6% при хранении в присутствии влаги [7].

Важное требование к ВВ – их совместимость, в первую очередь с лекарственными субстанциями, а также с другими ВВ и с первичной упаковкой. При взаимодействии АФС и ВВ возможно образование соединений с различными химическими и биологическими свойствами и стабильностью, что может оказывать существенное влияние и на терапевтическую эффективность ЛС [8,9]. При сложном составе многих ЛП нередко наблюдаются разного рода взаимодействия между компонентами состава, что может приводить к изменению эффективности лекарств, образованию различных, в том числе токсич-

ных, примесей, а также влиять на их фармакодинамические и фармакокинетические показатели. Так, например, ацетилсалициловая кислота взаимодействует со стеаратами кальция и магния и в присутствии влаги легко подвергается гидролизу с образованием уксусной кислоты. При разработке таблеток левотироксина наблюдалось взаимодействие с такими ВВ, как сахара, стеараты кальция, магния; в результате комплексообразования существенно изменялся цвет ЛФ. Субстанции, подобные левотироксину, взаимодействуют с крахмалами, сахарами с образованием окрашенных соединений [10]. В табл. 1 приведены примеры несовместимости некоторых компонентов ЛП, содержащих активные функциональные группы.

Некоторые консерванты несовместимы с первичной упаковкой. Так, бензиловый спирт сорбируется крышками из натурального и бутилированного каучука, неопрена. Спиртовые растворы ЛП несовместимы с алюминиевыми покрытиями контейнеров. Антимикробная активность крезолов снижается в присутствии неионных ПАВ. Хлоркрезол несовместим с резиновой укупоркой и полиэтиленовыми контейнерами [11].

Установлено, что ни один фармацевтический фактор не оказывает столь существенного и сложного влияния на действие ЛП, как ВВ [12, 13]. Они необходимы для: повышения устойчивости дисперсных систем (стабилизаторы суспензий и эмульсий, загустители), стабилизации химического состава активных субстанций (стабилизаторы растворов для инъекций), подавления развития грибов и микроорганизмов (консерванты), повышения растворимости активных субстанций (солюбилизаторы, солеобразователи), повышения биодоступности и продления действия терапевтического эффекта (синергисты, пролонгаторы). Только при научно обоснованном выборе ВВ возможно исключить такие неблагоприятные действия, как побочные реакции, снижение терапевтического эффекта действующего вещества

[14, 15]. Перечень ВВ, используемых для изготовления ЛФ, ежегодно расширяется и к настоящему времени составляет более 500 наименований. В зарубежных фармакопеях регламентируются показатели качества большинства ВВ [6, 16]. Перечень же официальных отечественных ВВ для изготовления лекарственных препаратов включает всего лишь около 100 наименований, большинство из которых регламентируется по качеству в соответствии с устаревшими ГОСТ и ТУ [16].

Пропиленгликоль в качестве ВВ широко применяется в инъекционных растворах, растворах для инфузий, внутривенных, внутримышечных и подкожных введений в количестве от 5 до 82% в зависимости от растворимости АФС [16]. Пропиленгликоль также используется для снижения гидролиза некоторых субстанций. Он считается менее токсичным, чем другие гликоли и этиловый спирт, предположительно, благодаря особенностям его метаболизма и быстрому выведению. Однако при парентеральном введении пропиленгликоля в высокой концентрации могут возникать боль и раздражение в месте введения, в концентрации выше 35% – гемолиз. При введении больших объемов отмечается также отрицательное действие на центральную нервную систему, особенно – у новорожденных, детей до 4 лет, беременных, у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью. У последних может наблюдаться молочный ацидоз, гиперосмолярность, ототоксичность, влияние на сердечно-сосудистую систему [11].

При изготовлении парентеральных ЛФ широко используются различные сахара. Маннитол, сорбитол и лактоза разрешены к медицинскому применению, что указано в зарубежных фармакопеях и отечественной литературе [17, 18]. Маннитол и сорбитол – шестиатомные спирты с глюкоконфигурацией асимметрических центров, устойчивы в различных растворах, их применяют в качестве ВВ при получении лиофилизатов, для этих целей при-

Таблица 1

ПРИМЕРЫ НЕСОВМЕСТИМОСТИ КОМПОНЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Характер взаимодействия	Несовместимые компоненты	Результат взаимодействия
Комплексообразование	Полисорбаты (20,60,80) + консерванты фенольного типа	Снижение активности консервантов до 90%
	Соли альгиновой, полиакриловой кислот + четвертичные органические катионы	Снижение активности консервантов
	Производные метилцеллюлозы + нитрофураны, сульфосодержащие вещества	Снижение антибактериальной активности препаратов
Химическое взаимодействие	Сахара (лактоза и др.) + вещества, содержащие имино- и аминогруппы	Образование окрашенных примесей
Гидролиз	Вещества, способствующие гидролизу + субстанции, содержащие эфирные, карбонильные группы, атомы хлора и др.	Снижение содержания действующего вещества, терапевтического эффекта

годны только апирогенные вещества. Маннитол не совместим с ксилитом, цефарином натрия, может образовывать комплексы с алюминием, медью, железом. Содержащиеся в маннитоле примеси восстанавливающих сахаров способствуют окислительной деградации пептидов при изготовлении лиофилизатов. При хранении растворов маннитола в концентрации выше 25% в первичной упаковке из полимерных материалов может выпадать осадок. Аллергические реакции и реакции гиперчувствительности могут наблюдаться при использовании маннитола как ВВ и при использовании его в терапевтических целях в растворах с концентрацией выше 20%. Сорбитол увеличивает скорость деградации пенициллинов в нейтральных водных растворах [11]. Лактоза (молочный сахар) популярна в качестве ВВ в различных ЛФ, в том числе в растворах для внутривенного введения. Побочные эффекты лактозы связаны с ее индивидуальной непереносимостью при снижении активности фермента лактазы в организме пациента [11].

Таблица 2

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ
В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО
ПУТИ ВВЕДЕНИЯ [цит. по 19]**

Вспомогательные вещества	Противопоказания и побочные эффекты
<i>Спирты</i>	
Бензиловый	Аллергия, анафилаксия
Пропиленгликоль, эфиры пропиленгликоля	Алкоголеподобные симптомы
Этиловый	Заболевания печени, изменения действия других лекарств
<i>Сахара</i>	
Галактоза	Наследственные заболевания, сахарный диабет
Глюкоза	Сахарный диабет
Лактоза	Нарушение пищеварения
Фруктоза	Наследственная непереносимость
<i>Масла</i>	
Касторовое полигидроксированное, гидрогенизированное, полиэтоксированное	Аллергия
Кунжутное	То же
Арахисовое	—»—
Соевое	—»—
Сульфиты	—»—
Калия и натрия соли	Нарушения электролитного обмена

Динатрия эдетат (трилон Б) — эффективный стабилизатор водных растворов органических молекул и комплексон для катионов металлов, которые могут быть катализаторами различных окислительных деструкций активных фармацевтических субстанций [17]. Трилон Б служит хелатирующим агентом в различных ЛФ, в том числе в концентрации 0,3% в трансфузионных растворах. Динатрия эдетат, тринатрия эдетат и эдетовая кислота в больших дозах могут вызывать гипокальциемию, если внутривенные инфузии применяются продолжительное время или при ускоренном введении [11].

В табл. 2 суммированы противопоказания и возможны побочные действия широко применяемых ВВ в инъекционных ЛФ в соответствии с Руководством СРМС [19]. Таким образом, ВВ должны обладать достаточной стабильностью как в процессе изготовления, так и при хранении ЛФ, биологической безвредностью, не оказывать токсического, раздражающего, алергизирующего и других побочных эффектов, а также быть устойчивы к воздействию микроорганизмов. ВВ существенно влияют на технологические свойства ЛФ, а также на фармакотерапевтические характеристики препаратов.

Научный подход к изучению физических, физико-химических и химических свойств активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, их совместимости позволяет избежать несовместимых сочетаний ингредиентов лекарственных форм при разработке современных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея РФ, XII изд., часть 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008: 707.
2. Государственная фармакопея СССР, XI изд. Вып.2. М.: Медицина, 1990: 397.
3. The European Pharmacopoeia, 9-th ed. Strasburg, 2015.
4. The United States Pharmacopoeia. National Formulary (USP 37). The United States Pharmacopoeial Convention, 2014.
5. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Утв. Распоряжением Правительства РФ № 2199-р от 07.12.2011 и распоряжениями № 1378-р от 30.07.2012 и № 2782-р от 30.12.2014.
6. Скачилова С.Я., Рудакова И.П., Ильина И.Г., Шилова Е.В., Самылина И.А., Тенцова А.И. Биофармацевтические аспекты фармакопейных субстанций. Фармация, 2012; 8: 29–32.
7. Remko M. Molecular structure and stability of perindopril erbumine and perindopril L-arginine complexes. Eur. J. Med. Chem., 2009 Jan; 44 (1): 101–108.
8. Тенцова А.И., Терешкина О.И., Рудакова И.П., Самылина И.А., Гуськова Т.А. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ. Фармация, 2012; 7: 3–6.
9. Patel H., Shah V., Upadhyay U. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms. A review. J. of Pharm., 2011; 2: 8.
10. Патент РФ №234345, опублик. 20.03.2009, бюл. 5.
11. Handbook of Pharmaceutical Excipients (Edited by: Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn) UK, USA. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. Electronic version, 2009.
12. Tekeshwar K., Shailendra K.G., Mukesh K.P. et al. Natural excipients: A review. J. of Pharm and Life Sci., 2012; 2: 97–108.
13. Багирова В.Л., Демина Н.Б., Девяткина И.А., Тенцова А.И.,

Денисов В.А.. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов. Фарматека, 1998; 6: 34–36.

14. Bharate S.S., Bharateb S.B., Bajaj A.N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. J. Exc. and Food chem., 2010; 1 (3).

15. Pifferi J. Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. 1.1. Farmaco, 2003; 58: 541–550.

16. Титова А.В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и

методы контроля. Дис. докт. фарм. наук. М., 2006; 312.

17. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 16 изд. М.: Новая волна, 2010; 505.

18. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/eder\(iig\)gettingWEB.Cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/eder(iig)gettingWEB.Cfm). 24.04.2014

19. Руководство по безопасности вспомогательных веществ. CPMC, USA, 463/00. 2003.

Поступила 25 марта 2015г.

THE PROBLEM OF COMPATIBILITY AND SAFETY OF EXCIPENTS AND SUBSTANCES IN PARENTERAL (INJECTABLE) DOSAGE FORMS

Professor S.Ya. Skachilova¹, PhD; O.I. Teryoshkina^{2*}, PhD; Professor I.P. Rudakova², PhD; Professor E.V. Shilova¹, PhD; Professor I.A. Samylina², PhD

¹All-Russian Research Center for Safety of Biologically Active Substances; 23, Kirov St., Staraya Kupavna, Moscow Region 143450;

²Research Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

SUMMARY

The important aspects of the safety of use of parenteral dosage forms are the compatibility of components and the safety of excipients. Chemically active pharmaceutical substances and excipients in the manufacture of their formulations can be subject to redox destruction. This may give rise to compounds having different chemical and biological properties and stability, which affect the therapeutic efficacy of drugs. The paper considers the problem of compatibility and safety of excipients and substances in injectable dosage forms, as well as the examples of incompatibility of the components of formulations and the requirements for the safety of excipients to design current parenteral drugs. It gives contraindications to and possible side effects of the excipients that are extensively used in the injectable dosage forms.

Key words: parenteral dosage forms, compatibility, excipients, substances.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XII ed., part 1. Moscow: «Publishing House Science Center expertise of medical application», 2008; 704 (in Russian).

2. The State Pharmacopoeia of the USSR, XI ed., vol.1,2. Moscow, Medicine, 1987: 336;1990: 400 (in Russian).

3. The European Pharmacopoeia, 9-th ed. Strasbourg, 2015.

4. The United States Pharmacopoeia. National Formulary (USP 37). The United States Pharmacopoeial Convention, 2014.

5. The list of vital and essential medicines, approved by the Government Order of Russian Federation dated 07.12.2011N№2199-r and the OrderN№1378-r dated 30.07.2012 (in Russian).

6. Skachilova S.Y., Rudakova I.P., Ilina I.G., Shilova E.V., Samylina I.A., Thenchova A.I. Biopharmaceutical aspects of pharmacopoeial substances. Farmatsiya, 2012; 8: 29–32 (in Russian).

7. Remko M. Molecular structure and stability of perindopril erbumine and perindopril L-arginine complexes. Eur. J. Med. Chem., 2009; Jan; 44 (1): 101–108.

8. Thenchova A.I., Thereshkina O.I., Rudakova I.P., Samylina I.A., Guskova T.A. Modern biopharmaceutical aspects of excipients. Farmatsiya, 2012;7: 3–6 (in Russian).

9. Patel H., Shah V., Upadhyay U. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms. A review. J. of Pharm., 2011; 2: 8.

10. The Patent of RF N№234345, published 20.03.2009, bul. 5 (in Russian).

11. Handbook of Pharmaceutical Excipients (Edited by: Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn) UK, USA. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. Electronic version. 2009.

12. Tekeshwar K., Shailendra K.G., Mukesh K.P. et al. Natural excipients: A review. J. of Pharm and Life Sci., 2012; 2: 97–108.

13. Bagirova V.L., Demina N.B., Devatkina I.A., Thenchova A.I., Denisov V.A. Modern aspects of use of excipients in pharmaceuticals technology. Farmateka, 1998; 6: 34–36 (in Russian).

14. Bharate S.S., Bharateb S.B., Bajaj A.N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. J. Exc. and Food chem., 2010; 1 (3).

15. Pifferi J. Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. 1.1. Farmaco, 2003; 58: 541–550.

16. Titova A.V. Excipient used in production of drugs. Standardization and control methods. Dis. Doctor of farm. Scien. Moscow, 2006; 312 (in Russian).

17. Mashkovsky M.D. Drug products. 16-th.ed. Moscow: «Novaya volna», 2010; 505. (in Russian).

18. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/eder\(iig\)gettingWEB.Cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/eder(iig)gettingWEB.Cfm). 24.04.2014

19. Excipients Safety Guide.CPMC, USA, 463/00. 2003 (in Russian).