

УДК 615.451.22

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В ПЕРОРАЛЬНЫХ СУСПЕНЗИЯХ

В.В. Верниковский^{1*}, Е.В. Третьякова²

Резюме. В работе рассмотрены подходы к классификации и выделению групп вспомогательных веществ в пероральных суспензиях как отечественных, так и зарубежных авторов. Приводится ряд существующих классификаций вспомогательных веществ пероральных суспензий. Проведен анализ составов пероральных суспензий, зарегистрированных на фармацевтическом рынке России, для оценки ассортимента вспомогательных веществ, наиболее актуальных в настоящее время. Проведен учет частоты применения конкретных вспомогательных веществ, а также, при возможности, используемые концентрации.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, пероральные суспензии, жидкие лекарственные формы.

EXCIPIENTS IN ORAL SUSPENSIONS

V.V. Vernikovskiy^{1*}, E.V. Tretyakova²

Abstract. The article describes the approaches to classification and separation of groups of excipients in oral suspensions of both domestic and foreign authors. A number of existing classifications of excipients for oral suspensions are presented. The analysis of formulations of oral suspensions that are registered on the pharmaceutical market of Russia to assess the range of excipients the most relevant at the present time. Evaluations of the frequency of use of specific excipients are carried out and, if possible, the concentrations used.

Keywords: excipients, oral suspension, liquid dosage forms.

1 – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России», 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

2 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

1 – Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd state medical university Russian Ministry of Health, 11, Kalinina av., Pyatigorsk, 357532, Russia

2 – RUDN University, 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: v.v.vernikovskiy@mail.ru
Тел.: 8 (918) 747 89 61

ВВЕДЕНИЕ

Эволюцию подходов к конструированию пероральных суспензий можно проследить по изменениям классификации вспомогательных веществ, используемых в их составе. Наиболее полно этот вопрос раскрывается в основополагающих учебных и научных изданиях, посвященных технологии лекарственных форм. Так, И.А. Муравьев [1] указывает, что в состав суспензий, помимо действующего вещества и дисперсионной среды, в ряде случаев необходимо включать стабилизаторы агрегативной и седиментационной устойчивости, в качестве которых рекомендуются использовать электролиты и высокомолекулярные соединения, обладающие поверхностно-активными свойствами. Несколько иной подход к роли, выполняемой вспомогательными веществами, предлагается В.Н. Большаковым, включающим в состав суспензий стабилизаторы-загустители и стабилизаторы-эмульгаторы, выделенные в отдельные группы [2]. Более поздние работы также расширяют круг вспомогательных веществ, включаемых в состав суспензий. Так, Я.А. Егорова и Л.Н. Хохлова [3], кроме стабилизаторов-загустителей и стабилизаторов-эмульгаторов, включают в состав суспензий также антиоксиданты и консерванты (рисунок 1). В работе Н.В. Меньшутиной

и соавт. [4] рассмотрение используемых в суспензиях вспомогательных веществ также сводится к характеристике стабилизирующего действия высокомолекулярных соединений и поверхностно-активных веществ.

Следует отметить, что отечественные источники в области фармацевтических суспензий основное внимание уделяют вопросам стабильности получаемых дисперсных систем. При этом акценты смещаются либо на получение частиц необходимой степени дисперсности, либо чаще всего на чисто теоретические аспекты стабильности суспензий. Вопросы корректирования получаемой лекарственной формы, её микробиологической и химической стабильности, а также вспомогательные вещества, применение которых обеспечивает указанные аспекты, в отечественных источниках, к сожалению, как правило, не рассматриваются. Однако в Государственной фармакопее XIII издания указывается, что в состав суспензий в качестве вспомогательных веществ могут включаться буферные растворы, стабилизаторы (вещества, повышающие вязкость дисперсионной среды, поверхностно-активные вещества и др.), коррегенты, консерванты, антиоксиданты, красители и другие, разрешенные к медицинскому применению вещества [5]. Таким

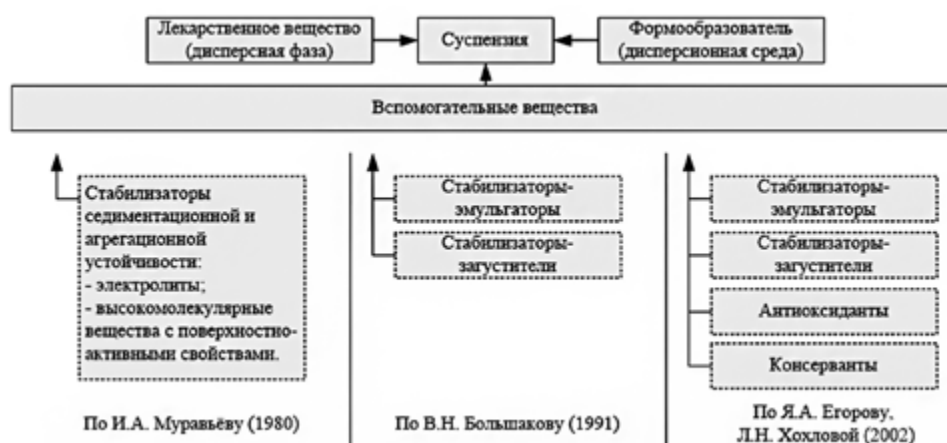


Рисунок 1. Вспомогательные вещества в фармацевтических суспензиях (по данным отечественных авторов)

образом, возникает дисбаланс между достаточно широким кругом разрешённых для введения в состав лекарственных суспензий вспомогательных веществ и относительно узким перечнем этих веществ, описываемых в отечественной фармацевтической литературе применительно к лекарственной форме суспензии.

Зарубежные источники значительно более полно освещают виды вспомогательных веществ, используемых в составе фармацевтических суспензий (рисунки 2 и 3).

Классификация V. Gallardo с соавт. [6] основана на целевом назначении вводимых в состав суспензии вспомогательных веществ: способствующие смачиванию поверхности частиц лекарственного вещества; соединения, предотвращающие агрегацию и седиментацию частиц и т.д.

Как видно из приведённой на рисунке 3 схемы, классификация S.K. Niazi [7, 8] является смешанной: в качестве классификационного показателя выступают и назначение использования вспомогательных



Рисунок 2. Классификация вспомогательных веществ, используемых в составах фармацевтических суспензий (по V. Gallardo с соавт., 2000)



Рисунок 3. Классификация вспомогательных веществ, используемых в составах фармацевтических суспензий (по S.K. Niazi, 2004)

веществ (регуляторы pH, красители и др.), и их физико-химические свойства (гидроколлоиды и др.), и химическое строение (многоатомные спирты).

Альтернативная классификация, приведённая в работе R.C. Moreton [9], разделяет вспомогательные вещества пероральных суспензий на следующие группы (рисунок 4). Данная классификация составлена преимущественно исходя из роли тех или иных вспомогательных веществ в составе суспензий, однако в ней в числе прочих выделены группы «минеральные глины» и «водорастворимые гидроколлоиды», объединяющие вещества минерального, растительного или синтетического происхождения, основной целью использования которых является повышение вязкости композиции.

Следует отметить, что зарубежные классификации вспомогательных веществ значительно более подробны и включают практически весь спектр вспомогательных веществ, используемых в современной технологии суспензионных лекарственных препаратов.

Таким образом, целью настоящей работы явилось обобщение и систематизация данных о современных вспомогательных веществах, используемых в актуальных составах пероральных суспензий.

АНАЛИЗ СОСТАВОВ ПЕРОРАЛЬНЫХ СУСПЕНЗИЙ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА РОССИЙСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

В качестве источника сведений о вспомогательных веществах, используемых в составах пероральных суспензий, представленных на фармацевтическом рынке России, использовались инструкции к лекарственным препаратам, внесённым в электронную версию Государственного реестра лекарственных средств [10], содержащие в ряде случаев также указания на количественные соотношения компонентов. Опираясь на данные сведения, были проанализированы составы 51 суспензии для приема внутрь, позволившие классифицировать и описать следующие группы вспомогательных веществ.



Рисунок 4. Классификация вспомогательных веществ, используемых в составах фармацевтических суспензий (по R.C. Moreton, 2010)

Модификаторы вязкости (загустители) используются для повышения стабильности дисперсной системы путем повышения вязкости дисперсионной среды в соответствии с законом Стокса [4]. В составе этой группы можно выделить вещества синтетического, полусинтетического и природного происхождения, являющиеся растительными полисахаридами.

В качестве модификаторов вязкости в пероральных суспензиях в настоящее время используются глинистые минералы, камеди, производные целлюлозы, а также карбополы, высокомолекулярный макрогол и повидон (таблица 1).

Таблица 1.

Модификаторы вязкости, используемые в составах суспензий для приёма внутрь (ГРЛС)

Наименование	Частота упоминания в составах
Глинистые минералы	
Бентонит	1
Магния алюмосиликат (вээгум)	5
Камеди	
Камедь акации	1
Камедь гуаровая (гуаровая смола)	1
Камедь ксантановая (камедь ксантамовая, ксантановая смола)	14
Карбомер (карбомер 974Р)	7
Макрогол-4000 (ПЭО-4000)	1
Повидон	3
Производные целлюлозы	
Гидроксиэтилцеллюлоза (гизтеллоза)	5
Гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза, Е464)	
Метилгидроксипропилцеллюлоза	1
Гипромеллоза-4000	2
Гипромеллоза-15000	1
Метилцеллюлоза	1
Натрий-КМЦ (кармеллоза, кармеллоза натрия)	7
Оксипропилметилцеллюлоза	1

В 35% составов пероральных суспензий для повышения вязкости вводят производные целлюлозы, причем наиболее популярным среди них является традиционное и хорошо известное в отечественной фармацевтической практике вещество – натриевая

соль карбоксиметилцеллюлозы, упоминаемая в составах под названием «кармеллоза натрия» и используемая в 13,7% изученных составов. Следующим по востребованности производным целлюлозы является гидроксизетилцеллюлоза (гизтеллоза, ГЭЦ), упоминаемая в 9,8% составов, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) используется в 7,8% изученных суспензий, а такие производные, как метилцеллюлоза и оксипропилметилцеллюлоза востребованы как загустители пероральных суспензий в значительно меньшей степени (упоминаются примерно в 2% суспензий). Что касается используемых концентраций, то согласно представленным в инструкциях к лекарственным препаратам сведениям ГЭЦ вводится в составы суспензий для внутреннего применения в количестве 0,1–0,3%, ГПМЦ – 0,3–1,0%, а натрий-КМЦ – около 1%.

Самым популярным модификатором вязкости в суспензиях для внутреннего применения является камедь ксантановая (27,5% изученных составов), однако другие модификаторы вязкости группы камедей – гуаровая камедь и камедь акации – используются очень редко, всего в 2% составов. При этом ксантановая камедь использовалась в концентрации 0,3–0,6%, камедь акации упоминалась в составах в концентрации 1,5–6%.

Для повышения вязкости дисперсионной среды суспензий для внутреннего применения также используют глинистые минералы – магнезия алюмосиликат (взэгул) в концентрации 0,25–0,57% и значительно реже бентонит.

Также в составе пероральных суспензий достаточно широко применяются полимеры группы карбополов (карбомеров), например, карбомер 947Р, однако их использование требует дополнительного введения в состав суспензии щелочных компонентов, чаще всего натрия гидроксида. Концентрация карбопола в рассмотренных составах суспензий находилась в диапазоне от 0,035% до 0,4%.

Повидон, представляющий собой линейный полимер 1-винил-2-пирролидона, упоминался в составах около 6% рассмотренных пероральных суспензий. Удалось обнаружить только единичное упоминание вводимого количества повидона – около 0,06%. Столь невысокая концентрация может объясняться тем, что повидон в малых концентрациях используется не столько для повышения вязкости, сколько в качестве так называемого полимерного адсорбционного стабилизатора (*polymeric adsorption stabilizer*). При этом молекулы повидона сорбируются на поверхности частиц суспендированного вещества и осуществляют стерическую стабилизацию суспензии, препятствуя слипанию частиц. Кроме того, в ряде случаев повидон может использоваться и для понижения вязкости, точнее, для улучшения текучести суспензий с большим количеством дисперсной фазы [9].

Высокомолекулярный полиэтиленоксид (макрогол 4000) используется для модификации вязкости в крайне небольшом числе (около 2%) рассмотренных составов суспензий для внутреннего применения.

Таким образом, по частоте использования в составах пероральных суспензий можно выстроить следующий ряд модификаторов вязкости: камедь ксантановая > карбомер = натрий-КМЦ > магнезия алюмосиликат = ГЭЦ > повидон > ГПМЦ > прочие.

Поверхностно-активные вещества, используемые в составах суспензий, в различных источниках могут носить названия **смачивающих агентов** (*wetting agents*) [6, 11] или **сурфактантов** (*surfactants*) [9]. В этой роли могут выступать как индивидуальные соединения, так и, реже, смеси сходных по химической природе веществ синтетического (полисорбаты, стеараты) или природного (аммония глицирризинат, лецитин) происхождения.

Таблица 2.

Поверхностно-активные вещества, используемые в составах суспензий для приёма внутрь (ГРЛС)

Наименование	Частота упоминания в составах
Аммония глицирризинат	1
Лецитин соевый	1
Макрогола глицерилгидроксистеарат (Кремофор RH40)	3
Макрогола-400 стеарат	1
Полисорбат-20 (Твин-20)	1
Полисорбат-80 (Твин-80)	17
Эфир полиглицостеариловой кислоты	1

Безусловным лидером среди ПАВ, вводимых в составы суспензий для внутреннего применения, является полисорбат-80 (твин-80). Согласно проведённым исследованиям полисорбат-80 упоминался в более чем 30% рассмотренных составов. Указанные в доступных источниках используемые концентрации при этом укладывались в диапазон от 0,05% до 1%.

На втором месте по частоте использования (около 6% изученных составов) стоит производное макрогола – макрогола глицерилгидроксистеарат, также встречающийся под названием Кремофор RH40 (Cremophor RH40). Для стабилизации суспензии его вводили в концентрациях 0,2–1,14%.

Прочие поверхностно-активные вещества вводились в составы пероральных суспензий в единичных случаях. При этом использовались достаточно низкие концентрации: эфир полиглицостеариловой кислоты – 0,01%, аммония глицирризинат и макрогола-400 стеарат – 0,1%, лецитин соевый – 0,25%.

Сорастворители – группа вспомогательных веществ, как и ПАВ, используемая для снижения поверхностного натяжения жидкой фазы и улучшения смачивания поверхности суспендированных частиц. В западной литературе упоминается также под названием «растворители» (*solvents*) [11].

Сорастворители вводились в 68% изученных составов, причём следует отметить, что при столь ши-

роком применении ассортимент используемых соразтворителей был весьма ограничен: в этом качестве в составах пероральных суспензий использовались всего 3 вещества (таблица 3).

Таблица 3.

Соразтворители, используемые в составах суспензий для приёма внутрь (ГРЛС)

Наименование	Частота упоминания в составах
Глицерин (глицерол)	20
Пропиленгликоль (E1520)	10
Спирт этиловый 96%	5

Наиболее часто в пероральных суспензиях используется глицерин (39% исследованных составов). Пропиленгликоль использовался примерно в 20% составов пероральных суспензий, при этом вводимая концентрация колебалась от 0,12% до 2,5%. Наиболее редко в состав суспензий для внутреннего применения вводился спирт этиловый – всего в 10% составов, что может быть связано с ограничением круга возможных потребителей суспензии при введении в её состав спирта этилового. При этом концентрация спирта в суспензиях колебалась от 0,05% до 2%.

Группа **консервантов** традиционно включает в себя вещества, повышающие микробиологическую устойчивость лекарственной формы.

Как следует из данных, приведённых в таблице 4, перечень используемых в составах пероральных суспензий консервантов довольно обширен. Среди них можно выделить группы бензоатов, парагидроксibenзоатов и сорбатов, а также несколько консервирующих веществ, не входящих в эти группы.

Наиболее часто в суспензиях для внутреннего применения использовались консерванты группы парагидроксibenзоатов (парабенов). Безусловным лидером как внутри этой группы, так и среди всех использованных консервантов является метилпарагидроксibenзоат (нипагин), немного уступает ему по частоте применения пропилпарагидроксibenзоат (нипазол). Также в этой группе следует отметить достаточно экзотический консервант – натрия нипасепт (*Nipasept Sodium*), представляющий собой комбинацию натриевых солей нипагина, нипазола и этипарагидроксibenзоата.

На втором месте по частоте применения располагаются консерванты группы бензоатов, включающей в себя бензоат натрия и собственно кислоту бензойную. Следует отметить, что если в случае бензоатов натриевая соль значительно более популярна, чем чистая кислота, то в случае сорбатов ситуация противоположная: сорбиновая кислота оказалась значительно популярнее, чем также используемая соль калия.

Прочие консерванты (бронопол, домифена бромид, натрия гипохлорит и хлоргексидина биглюконат) применяются в единичных случаях.

Таблица 4.

Консерванты, используемые в составах суспензий для приёма внутрь (ГРЛС)

Наименование	Частота упоминания в составах
Бензоаты	
Кислота бензойная	2
Натрия бензоат	9
Бронопол (2-бром-2-нитропропан-1,3-диол)	1
Домифена бромид	1
Натрия гипохлорит	1
Парагидроксibenзоаты	
Метилпарагидроксibenзоат (нипагин)	32
Этилпарагидроксibenзоат	2
Пропилпарагидроксibenзоат (нипазол)	29
Бутилпарагидроксibenзоат	2
Натрия нипасепт	1
Сорбаты	
Кислота сорбиновая	4
Калия сорбат	1
Хлоргексидина биглюконата раствор 20%	1

Что касается используемых концентраций, то, по имеющимся данным, нипагин вводился в концентрациях, находящихся в интервале от 0,05–0,4%, нипазол – 0,01–0,06%. Бутилпарагидроксibenзоат применялся в пероральных суспензиях в концентрациях 0,05–0,27%, а для этилпарагидроксibenзоата была указана концентрация 0,16%. Консерванты других групп использовались в концентрациях 0,15% (кислота бензойная), 0,15–0,24% (натрия бензоат), 0,05% (кислота сорбиновая) и 0,2% (хлоргексидина биглюконат).

Антиоксиданты препятствуют протеканию в пероральных суспензиях окислительных реакций. К ним относят также и **секвестранты (хелатирующие соединения)**, которые, однако, выделяются некоторыми авторами в отдельную группу [9].

Как следует из данных таблицы 5, антиоксиданты вводились в составы пероральных суспензий в единичных случаях. При этом использовались такие соединения, как аскорбиновая кислота (вводилась в концентрациях до 1%), натрия дисульфит (вводился в концентрации 0,05%) и натрия эдетат.

Наполнители, или вспомогательные суспендирующие агенты (*auxiliary suspending agents* [9]), – группа вспомогательных веществ суспензий, обычно обходящая вниманием в отечественной технологической литературе. Как правило, о наполнителях упоминают, когда речь идёт о твёрдых лекарственных формах, в первую очередь таблетках [12, 13]. В то же время зарубежные авторы выделяют эту группу вспомогательных веществ и в жидких лекарственных формах – суспензиях. Наполнители предлагается вводить в состав суспензий в том случае, когда доза действующего вещества слишком мала, чтобы обеспечить достаточное количество частиц в разовой дозе суспензии [9]. В качестве наполнителей в суспензиях могут исполь-

зоваться неорганические твёрдые вещества, нерастворимые производные целлюлозы и нерастворимые синтетические полимеры [6, 8, 9, 13].

Таблица 5.

Антиоксиданты, используемые в составах суспензий для приёма внутрь (ГРЛС)

Наименование	Частота упоминания в составах
Кислота аскорбиновая	2
Натрия дисульфит	1
Натрия эдетат (динатрия эдетат)	2

Перечень наполнителей, используемых в изученных пероральных суспензиях, представлен в таблице 6.

Таблица 6.

Наполнители, используемые в составах суспензий для приёма внутрь (ГРЛС)

Наименование	Частота упоминания в составах
Кальция карбонат	1
Кальция фосфат	1
Кремния диоксид коллоидный (аэросил)	6
Кросповидон	1
Титана диоксид	1
Целлюлоза диспергируемая, МКЦ + КМЦ (авицел RC-591; RC 591 FMC)	10

Наиболее часто в качестве наполнителя использовалась микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) в так называемой коллоидной форме. Данная модификация МКЦ является сочетанием собственно микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и выпускается под различными марками, наиболее популярной из которых является RC-591, используемая примерно в 20% изученных составов в концентрациях 1,2–1,5%. Столь широкое применение этого вспомогательного вещества может объясняться тем, что, кроме формирования суспензионной взвеси, его введение позволяет также регулировать вязкость получаемой композиции.

На втором месте по частоте использования находился такой инертный наполнитель неорганической природы как кремния диоксид коллоидный (аэросил), – его вводили примерно в 12% составов, при этом используемая концентрация колебалась в пределах 0,2–1%.

Кальция карбонат и фосфат, а также титана диоксид использовались в единичных случаях. Используемая концентрация была приведена только для диоксида титана и составляла 0,4%. Следует также отметить, что титана диоксид часто используют в фармацевтических составах в качестве пигмента, дающего белый цвет [12]. Не исключено, что эту функцию он выполняет и при включении в состав суспензионных препаратов.

Так же единично был использован и кросповидон – аналог синтетического гидрофильного полимера повидона, отличающийся наличием поперечной сшивки между молекулами, из-за чего он теряет способность к растворению в воде. Преимущественно используется в качестве дезинтегранта в таблетках [4, 13]. По данным литературы, в состав суспензий рекомендуется включать микронизированную форму кросповидона [4].

Регуляторы pH и буферы используются для повышения химической и физической стабильности пероральных суспензий за счёт создания оптимального значения pH среды. Необходимость введения вспомогательных веществ этой группы обусловлена тем, что вязкость растворов ряда полимеров, используемых в фармацевтической практике и в составе пероральных суспензий в частности, зависит от величины pH.

Таблица 7.

Регуляторы pH и буферы, используемые в составах суспензий для приёма внутрь (ГРЛС)

Наименование	Частота упоминания в составах
Кислоты лимонной моногидрат (лимонная кислота)	28
Кислота хлористоводородная (0,12%, конц.)	1
Кислота яблочная	1
Натрия гидроксид, в т.ч. для карбомера	10 6
Натрия гидроксид 0,5 М + Кислота хлористоводородная 0,5 М	1
Натрия гидроортофосфат 5% + Кислоты лимонной моногидрат 5% (pH 5,8+0,2)	1
Натрия гидрофосфата додекагидрат (безводный)	3
Натрия дигидрофосфата дигидрат	1
Натрия цитрат (дигидрат)	9

Самым популярным регулятором кислотности является лимонная кислота, упоминавшаяся более чем в половине рассмотренных составов пероральных суспензий. Используемая концентрация в композициях согласно приводимым в инструкциях данным колебалась в пределах примерно от 0,017% до 0,91%. В качестве закисляющих компонентов единично использовали также кислота яблочная и кислота хлористоводородная (в виде 0,12% раствора), которая вводилась в суспензию из расчёта 0,018 мл на 100 мл.

Второе место занимают различные натриевые соли (цитрат, гидрофосфат, дигидрофосфат), которые в совокупности вводились примерно в 25% изученных составов. Несмотря на достаточно широкое применение натрия цитрата (в 9 из 51 пероральной суспензии), в инструкциях указывалась лишь одна величина концентрации – 0,06%. Для натрия гидрофосфата удалось обнаружить указания на две используемые концентрации – 0,264% и 0,46%. Натрия дигидрофосфат вводился в одну пропись в концентрации 2%.

Для повышения уровня pH в состав суспензий вводился натрия гидроксид (около 20% композиций), причём в 60% случаев его применения напрямую указывалась цель введения – повышение вязкости карбомера, используемого в данных суспензиях в качестве загустителя.

Отдельно следует указать использование в двух составах пар «кислота – основание». В этом качестве выступали сочетания 0,5 М растворов натрия гидроксида и кислоты хлористоводородной и 5% растворов натрия гидроортофосфата и кислоты лимонной моногидрата. Последняя пара использовалась для достижения показателя pH $5,8 \pm 0,2$.

Пеногасители относительно редко включаются в состав пероральных суспензий. Тем не менее среди рассмотренных нами суспензий было установлено использование таких пеногасителей, как эмульсия силиконовая (в концентрации 0,05%), симетикон (в концентрации 0,3%) и эмульсия симетикона «Q7-2587» (представляет собой водоразбавляемую неионогенную эмульсию, содержащую 30% масс. симетикона, производство Dow Corning Corporation), которая вводилась в составы в количестве от 0,05% до 0,72%.

Таблица 8.

Пеногасители, используемые в составах суспензий для приёма внутрь (ГРЛС)

Наименование	Частота упоминания в составах
Симетикон	1
Эмульсия силиконовая	1
Эмульсия симетикона 30% (Q7-2587)	5

Обширная группа **корригентов** используется в составах пероральных суспензий преимущественно для маскировки неприятного цвета или запаха [15]. Следует отметить, что в отличие от красителей и ароматизаторов корригенты вкуса (подсластители и вкусовые добавки) часто сочетают между собой, вводя в состав суспензий композицию из нескольких подсластителей или из подсластителей и вкусовой добавки.

Наиболее популярными фармацевтическими подсластителями являются сахароза (сукроза), глюкоза, фруктоза, сорбит и глицерин [16]. Среди **подсластителей** суспензий лидером является сорбит, входящий примерно в 52,9% рассмотренных составов. Указываемая в инструкциях к препаратам концентрация при этом колебалась в достаточно широких пределах, от 1,4% до 35%, однако следует учитывать тот факт, что в составах часто указывался не чистый сорбит, а раствор сорбита 70% (или сорбитол-70).

Второе место среди подсластителей уверенно занимает натрия сахаринат, указанный в 47% изученных составов. Согласно имевшимся данным в пероральных суспензиях он вводился в концентрациях 0,01–0,25%.

На третьем месте (24,9% рассмотренных составов) расположился такой традиционный подсластитель, как сахароза, вводимая также в составы пероральных суспензий в виде сиропа и сахара-рафинада в весьма значительных количествах – 20–34,2%.

Таблица 9.

Подсластители, используемые в составах суспензий для приёма внутрь (ГРЛС)

Наименование	Частота упоминания в составах
Аспартам	1
Ацесульфам К (сунетт)	1
Глюкоза	2
Ксилитол	2
Мальтол (мальтитол, мальтитол жидкий, гидрогенат сиропа глюкозы)	6
Маннитол	2
Натрия сахаринат (сахарин натрия)	24
Натрия цикламат	3
Сахароза (сахарный сироп, сахар-рафинад)	15
Сорбит (сорбитол, сорбита р-р 70%, сорбитол-70, сорбитол кристаллизованный)	27
Сукралоза	1

Прочие подсластители серьёзно уступают по частоте применения первой тройке. Так, мальтол вводили только в 11,7% проанализированных составов (были указаны концентрации в пределах до 0,1%), натрия цикламат – в 5,9% (указаны концентрации в пределах 0,2–0,5%), ксилитол (указаны концентрации в пределах 15–32%), глюкоза и маннитол (указана концентрация 0,25%) – в 3,9%. Единично использовались такие подсластители, как аспартам, ацесульфам К (сунетт) и сукралоза.

Что касается вкусовых добавок, то их в пероральные суспензии вводят относительно редко: в изученных составах были указаны вкусовые добавки «ваниль» (в количестве 0,0436 мл на 100 мл суспензии), «манго» (0,081 мл на 100 мл суспензии), а также эссенции шоколадная, мороженого и фруктовая смешанная.

Ассортимент корригентов запаха (ароматизаторов), используемых в пероральных суспензиях, весьма обширен (таблица 10). Широко представлены как фруктово-ягодные ароматы (ананасовый, вишнёвый и др.), так и такие индивидуальные запахи, как сливочный, карамельный и др. Следует отметить, что наиболее популярными являлись цитрусовые запахи (лимонный, апельсиновый) и запах мяты (левоментол, масло мяты перечной и др.). Обычно ароматизаторы вводились в состав пероральных суспензий в относительно низких концентрациях (сотые доли процента), однако в единичных случаях вводимое количество может достигать величины 1%.

Достаточно редко в пероральные суспензии включаются красители (таблица 11): только в 10 из 51 рассмотренного состава были указаны вспомогательные вещества данной группы. Из 5 используемых соединений только одно относится к так называемым

натуральным красителям (рибофлавин), а остальные – синтетические соединения, продукты переработки каменноугольной смолы или нефтепродуктов.

Таблица 10.

Ароматизаторы, используемые в составах суспензий для приёма внутрь (ГРЛС)

Наименование	Частота упоминания в составах
Абрикосовый	1
Ананасовый 503092C	3
Апельсиновый 051941CS2	6
Банановый	4
Ванилин	3
Ванильный	1
Виноградный искусственный №998	1
Вишнёвый (Вишня)	3
Вишня дикая	1
Жёлтый сливово-лимонный аромат 39K020	1
Земляничный	1
Карамельный	1
Клубничный	4
Кремовый	1
Левоментол	1
Лимонный (Givaudan PHL-134488)	1
Малиновый 502700C	4
Масло лимонное	2
Масло мяты перечной (мяты перечной листьев масло)	4
Миндаль F31209	1
Мятный (мяты перечной №87177 натуральный, мятный натуральный №104)	4
Персиковый	1
Сладкое дерево	1
Сливочный	1
Фенхель	1
Черносмородиновый-карамельный	1

Таблица 11.

Красители, используемые в составах суспензий для приёма внутрь (ГРЛС)

Наименование	Частота упоминания в составах
Азорубин (E122, кармоизин, кислотный красный 2C)	3
Жёлтый (E110, солнечный закат жёлтый, закатно-жёлтый)	3
Красный очаровательный (E129)	1
Рибофлавин	1
Хинолиновый жёлтый (E104)	2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ составов пероральных суспензий лекарственных препаратов, включённых в Государственный реестр лекарственных средств, позволяет сделать вывод о широком использовании в их рецептуре вспомогательных веществ разных групп, значительно превосходящем ассортимент, традиционно описываемый в отечественной базовой фармацев-

тической литературе [1, 2, 3, 4, 12]. Нарастающий интерес специалистов в этой области обуславливает выход в последние несколько лет серии отечественных изданий, подробно освещающих в том числе и номенклатуру используемых в различных фармацевтических композициях вспомогательных веществ [13, 17, 18, 19, 20], однако фармацевтические суспензии пока не привлекали к себе внимания авторов. Обоснованный выбор и применение соответствующих вспомогательных веществ позволяет создавать эффективные лекарственные препараты с высокими потребительскими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. И.А. Муравьев. Технология лекарств. Изд. 3-е, перераб. и доп. Т. 2. – М.: Медицина, 1980. 704 с.
2. В.Н. Большаков. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм. – Л.: ЛФХИ, 1991. 46 с.
3. Промышленная технология лекарств. Т. 2. / Под ред. В.И. Чуешова. – Харьков: НФАУ МТК-Книга, 2002. 716 с.
4. Н.В. Меньшутин и др. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Т. 2. – М.: БИНОМ, 2013. 480 с.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания: в 3 т. Т. 2. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/ (дата обращения 15.04.2017).
6. Pharmaceutical emulsions and suspensions: second edition, revised and expanded / Ed. by F. Nielloud, G. Marti-Mestres. – New-York; Basel: Marcell Dekker Inc, 2000. 660 p.
7. S.K. Niazi. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Volume 3 Liquid Products. – Boca Raton: CRC Press, 2004. 400 p.
8. S.K. Niazi. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Volume 5 Over-the-Counter Products. – Boca Raton: CRC Press, 2004. 350 p.
9. Pharmaceutical suspensions: From formulation development to manufacturing / Ed. by A.K. Kulshreshtha, O.N. Singh, G.M. Wall. – Springer, 2010. 328 p.
10. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 15.04.2017).
11. Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, 2nd ed. / Ed. by M.E. Aulton, K. Taylor. – Spain: Churchill Livingstone Press, 2002. 679 p.
12. Н.В. Меньшутин и др. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Т. 1. – М.: БИНОМ, 2012. 328 с.
13. Полимеры для фармацевтической технологии / Под ред. проф. С.А. Кедика. – М. 2011. 511 с.
14. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed. / Ed. by R.C. Rowe, P.J. Sheskey and S.C. Owen. – London; Washington DC: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2006. 945 p.
15. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes / Ed. by Shayne Cox Gad. – New Jersey, Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 2008. 1384 p.
16. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed. / Ed. by J. Swarbrick. – New-York: Informa Healthcare USA, Inc, 2006. 4372 p.
17. А.И. Сливкин и др. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине. / Под ред. И.И. Краснюка. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 560 с.
18. К.В. Алексеев и др. Фармацевтическая технология. Мази / Под ред. С.А. Кедика. – М.: ИФТ, 2014. 584 с.
19. К.В. Алексеев и др. Фармацевтическая технология. Таблетки / Под ред. С.А. Кедика. – М.: ИФТ, 2015. 672 с.
20. К.В. Алексеев и др. Фармацевтическая технология. Суппозитории / Под ред. С.А. Кедика. – М.: ИФТ, 2015. 560 с.