

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Гладішевим

УДК 615.451:615.457

## СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ СУСПЕНЗІЙ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІЙ ТА ОТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

©І. В. Завалько

Відкрите акціонерне товариство «Фармак»

**Резюме:** у статті наведено результати аналізу літературних та електронних джерел інформації щодо основних факторів розробки суспензійних лікарських форм.

**Ключові слова:** суспензія, змочування, диспергація, стабілізація, флокуляційна та дефлокуляційна системи.

Розробка нових високоефективних лікарських засобів для місцевого застосування продовжує залишатись однією з основних задач сучасної фармацевтичної промисловості. Терапія офтальмологічних та отологічних захворювань інколи потребує створення складних лікарських форм, які містять нестабільні або гідрофобні речовини [1, 3].

Суспензійна форма в даному випадку дає змогу вирішити вищезазначені проблеми. До переваг суспензій відносять можливість отримання препаратів пролонгованої дії, одночасного використання несумісних активних фармакологічних інгредієнтів (АФІ), підвищення біодоступності малорозчинних субстанцій [22].

Об'єктами дослідження обрано літературні та електронні джерела інформації щодо основних підходів до розробки суспензійних лікарських форм. Використовували методи фармацевтичні, фармакотехнологічні та статистичні.

У фармацевтичній практиці формуляцію суспензій здійснюють за наступних умов: активний фармакологічний інгредієнт (АФІ) не розчинний у дисперсійному середовищі, для маскування неприємного запаху чи смаку, з метою підвищення стабільності АФІ (якщо розчинні у дисперсійному середовищі субстанції хімічно не стабільні), для отримання пролонгованого ефекту [11, 21].

**Фактори, які необхідно враховувати у формуляції суспензій.** Природа АФІ (фізико-хімічні властивості, вільна енергія поверхні, поверхневий заряд), склад та природа допоміжних речовин, лікарська форма та шлях застосування, розмір часток дисперсійної фази, в'язкість дисперсійного середовища, динамічні процеси, що мають місце в процесі зберігання суспензій, взаємодія з пакувальними матеріалами, оцінка однорідності дозування (для багатодозових препаратів) [2, 4, 6, 22].

**Допоміжні речовини, які використовують у формуляції суспензій.** У суспензійних

лікарських формах використовують наступні групи допоміжних речовин: сурфактанти (забезпечення змочування гідрофобних сполук та стабілізація), компоненти буферної системи (регуляція рН середовища), антимікробні консерванти (забезпечення захисту від мікробного забруднення), антиоксиданти (забезпечення захисту від оксидативної деградації), суспендуючі агенти (стабілізація суспензій), наповнювачі (надання фармацевтично елегантного вигляду суспензій), коригенти запаху та смаку (надання приємних органолептичних властивостей) [18, 20, 22].

**Сурфактанти** знижують поверхневий натяг та забезпечують змочування твердого компоненту у суспензійному середовищі. Розрізняють: катіонні сурфактанти (солі четвертинних амонієвих та піридинових сполук – бензалконію хлорид, цетилпіридиній хлорид, фосфатиди – лецитин), аніонні сурфактанти (натрію лаурилсульфат), амфотерні сурфактанти (бетаїни), неіонні сурфактанти (твіни, спани, тилоксапол) [22].

В офтальмологічній практиці найчастіше використовують поліоксиетильовані неіонні сурфактанти (полісорбати, тилоксапол, поллоксамери, токоферол, Chemofor). Необхідно зазначити, що деякі сурфактанти не лише знижують поверхневий натяг, а й виявляють інші властивості. Наприклад, солі четвертинних амонієвих сполук (бензалконію хлорид, бензетонію хлорид) мають антимікробну активність та найчастіше їх використовують як консерванти [14]. Токоферол в лікарських формах використовують як антиоксидант [16]. Поллоксамери сприяють підвищенню абсорбції АФІ [20]. Докузат натрію та бероктант сприяють підвищенню проникності АФІ крізь тимпаностомічну трубку [27, 28]. Полісорбати здатні впливати на проникність субстанцій через роговицю [23].

**Суспендуючі агенти.** До суспендуючих агентів найчастіше відносять сполуки, які здатні

збільшувати в'язкість дисперсійного середовища, впливати на швидкість осідання часток та підтримувати останні у сепарованому стані. Полімерні сполуки відповідають вищезазначеним характеристикам [22].

Пролонговані форми найчастіше створюють на основі лікарських речовин, що швидко метаболізують та виводяться з організму. Це насамперед стосується антибіотиків, гормонів та вітамінів. Пролонгація вважається економічно доцільною та підвищує комплаєнс пацієнта [8]. Пролонговані форми особливо важливі в офтальмологічній практиці. Це пов'язано з тим, що за рахунок особливостей анатомії та фізіології очного аналізатора АФІ не затримуються довго в передбаченому місці дії та не створюють необхідних терапевтичних концентрацій. Це призводить до частоті інстиляції офтальмологічних препаратів, що незручно та навіть небезпечно для пацієнта, враховуючи неможливість точно спрогнозувати концентрацію АФІ в місці дії [7,15]. Водорозчинні полімери підвищують час контакту АФІ зі структурами ока та впливають на його абсорбцію [8,12].

В офтальмологічній практиці застосовуються наступні полімерні сполуки: похідні целюлози (гідроксиетилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза та інші), акрилати (поліакрилова кислота та карбомери (974P NF, 980 NF, 1342 NF)), похідні гіалуринової кислоти (натрію гіалуронат), похідні хітозану (N-триметилхітозан, N-карбоксиметилхітозан), полісахариди (полігалактуринова кислота, ксиллоглюкан, ксантанова гума, желатинова гума, гуарова камедь, карагінан) [12]. Також в різноманітних лікарських формах використовують інші полімери: похідні крохмалю (модифікований крохмаль, прежелатинізований крохмаль), полімери вінілацетату (полівініловий спирт, полівінілацетат, полівінілпіролідон), полімери етиленгліколя (поліетиленгліколь) [22].

Полімери, що виявляють мукоадгезивні властивості, поділяють на аніонні (поліакрилова кислота, гіалуронат, натрію карбоксиметилцелюлоза, полігалактуринова кислота, пектин, ксантанова гума), катіонні (хітозан) та неіонні (полоксамер, метилцелюлоза, полівініловий спирт) [12].

**Компоненти буферної системи.** З метою підтримання певного рН суспензійного препарату використовують компоненти буферної системи. Найчастіше у суспензіях використовують наступні буферні компоненти: натрію гідроксид/кислота хлористоводнева, натрію ацетат/оцтова кислота, тетраборат натрію/борна кислота, динатрію гідро фосфат/натрію дигідрофосфат, натрію глюконат, натрію лактат, янтарна кислота та інші [22].

**Наповнювачі.** З метою покращення зовнішнього вигляду та стабілізації суспензії використовують наповнювачі. Особливо важливо це, коли АФІ є високоактивними сполуками та їх концентрація невелика. Такі ексципієнти повинні бути: сумісними з АФІ та допоміжними речовинами, повинні бути інертними за фармакологічною активністю, нерозчинними в дисперсійному середовищі, не повинні впливати на біодоступність АФІ, повинні мати необхідний розмір часток, не повинні швидко осідати, повинні гарно ресуспендуватися після осідання. Прикладами наповнювачів для водних суспензій є кальцію карбонат, кальцію гідроксид, целюлоза, кросповідон, магнію карбонат, магнію гідроксид, кальцію гідрофосфат, титану диоксид та інші [22].

**Антиоксиданти.** Антиоксиданти використовують для зниження оксидативної деградації діючих та допоміжних речовин у готових лікарських формах. Необхідність включення антиоксидантів у препарат повинно бути обґрунтоване, а їх кількість повинна визначатися від серії до серії. Оксидативна деградація може відбутися під впливом світла, температури, наявності металів та інших чинників і призводити до появи вільних радикалів і утворенню домішок. Антиоксиданти поділяють на прямі (безпосередньо взаємодіють з вільними радикалами та зупиняють перебіг вільнорадикальних реакцій – бутильований гідрокситолуен), відновлюючі агенти (мають редокс-потенціал нижчий, ніж АФІ або допоміжні речовини – аскорбінова кислота), хелатуючі агенти, сіквестранти (за рахунок хелатних груп захоплюють з розчинів іони металів, підвищують ефективність прямих антиоксидантів – натрію едетат, кальцію натрію едетат) [31]. Антиоксиданти можуть включатися у склад лікарської форми тільки при умові, що їх використання не можливо уникнути, вони не повинні «маскувати» невдало підібраний склад, технологію або первинне пакування [31].

**Антимікробні консерванти.** Антимікробні консерванти використовують в лікарських формах з метою запобігання мікробної контамінації в процесі виробництва препарату та в процесі його використання пацієнтом, що особливо важливо для багатодозових контейнерів. Консерванти можуть мати мікробоцидний (застосовують для ін'єкційних та офтальмологічних препаратів) та мікробостатичний ефекти (використовують в нестерильних лікарських засобах). Антимікробні консерванти діляться на спирти (бензиловий спирт, хлорбутанол, етанол, феноксиетанол), бензоати (бензойна кислота, натрію бензоат), парабени (бутил-, етил-, метил-, пропілпарабени), феноли (хлорокрезол, крезол, фенол, ти-

мол), четвертинні амонієві солі (бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, цетримонію бромід, цетилпіридій хлорид), сорбати (калію сорбат, сорбінова кислота) [22]. Препарат, що не містить консервантів та компонентів з антимікробними властивостями, повинен випускатися в однодозовому контейнері [31].

#### **Коригенти запаху, смаку та барвники.**

Дану групу допоміжних речовин використовують з метою покращення органолептичних властивостей препаратів, що особливо важливо для пероральних засобів. До коригентів смаку відносять декстрозу, фруктозу, галактозу, сорбіт, ксиліт, інουλін, натрію цикламат та інші. Коригенти запаху класифікують на природні (ефірні олії), ідентичні природним, виділені з рослинної або тваринної сировини хімічним шляхом (цитраль, ванілін) та синтетичні (етилванілін). Фармацевтичні барвники використовують двох типів: водорозчинні барви та нерозчинні пігменти [22].

#### **Основні процеси, що мають місце при створенні суспензійних лікарських форм.**

**Змочування** – процес, що забезпечує безпосередній (тісний) контакт між твердою та рідкою фазами. У даному процесі важливу роль відіграють поверхнево-активні речовини (сурфактанти), що знижують поверхневий натяг між двома фазами [25]. **Сепарація/диспергація** – процес, направлений на утворення окремих ізольованих часток без агрегатів. Для цього у склад лікарських форм вводять спеціальні допоміжні речовини – суспендуючі агенти, що утворюють гідратні оболонки на поверхні твердих часток та захищають їх від злипання. До того ж, важливу роль у даному процесі відіграє механічна сепарація, яка здійснюється в лабораторних та промислових умовах за допомогою спеціального обладнання: ультразвукові диспергатори, високошвидкісні гомогенізатори вертикального та горизонтального типів [24]. **Стабілізація** – процес, що забезпечує хімічну та фізичну стабільність суспензій [11].

#### **Стабільність суспензійних препаратів.**

Розрізняють хімічну та фізичну стабільність суспензій [9, 10]. Оскільки реакційна здатність рідких компонентів набагато більша порівняно з твердими, суспензійні лікарські форми мають більшу хімічну стабільність, ніж розчини. Однак у суспензіях можуть відбуватися процеси гідролізу, окисації та фотодеградації [26, 29]. Для уникнення гідролізу знижують розчинність твердого компоненту у рідкій фазі, використовують буферні системи та знижують температуру зберігання препарату [21]. З метою зменшення окисаційних процесів у склад препаратів додають антиоксиданти, процеси приготування та пакування проводять під інертним газом, здійснюють підбір оптимального матеріалу па-

кування та температурного режиму зберігання [5, 21]. Для уникнення фотодеградації знижують розчинність твердого компоненту у рідкій фазі, підбирають оптимальні матеріали пакування та температурні режими зберігання [21].

У суспензіях має місце фізична нестабільність. Розрізняють агрегативну (стійкість проти злипання часток) та седиментаційну (стійкість проти осідання) стійкості. Основні фізичні параметри, що відіграють головну роль у стабільності: розмір суспендованих часток, в'язкість дисперсійного середовища та міжчасточкова взаємодія. Для підвищення стійкості систем проводять тонке диспергування твердих часток, збільшують в'язкість дисперсійного середовища, використовуючи поверхнево-активні речовини, полімери та в'язкі рідини. Також стабілізувати суспензію можна за рахунок використання електролітів, які створюють дзета-потенціал певного знаку та величини. На дзета-потенціал впливає і рН системи [17]. Задовільну фізичну стабільність досягають при значеннях дзета-потенціалу від  $\pm 30$  до  $\pm 60$  мВ, стабільність спостерігають при значеннях від  $\pm 60$  до  $\pm 100$  мВ. Однак при збільшенні розміру часток дзета-потенціал стає менш впливовим фактором стабільності [19]. Суспензії є кінетично стабільними, але динамічно не стабільними системами. Найпоширенішими випадками динамічної нестабільності є процеси флокуляції та дефлокуляції. Дефлокуляційна система характеризується тим, що частки тривалий час перебувають у сепарованому стані, але при седиментації утворюють компактную структуру, повільним рівнем седиментації, тривалою ресуспендованістю та каламутною надосадовою рідиною [30]. У флокуляційній системі спостерігають швидке утворення агрегатів, які не мають компактної структури, швидкий рівень седиментації, швидку ресуспендованість та прозору надосадову рідину [30]. У дефлокульованій системі частки досить довгий час залишаються сепарованими, з часом починають осідати під впливом гравітації. У процесі седиментації маленькі частки заповнюють простори між великими частками. При повільній седиментації частки більше спресовуються під силою часток, що знаходяться зверху. Ці два процеси ведуть до того, що такі системи майже не можливо ресуспендувати. Тому при формуляції перевагу надають контрольованій флокуляції. Контрольовану флокуляцію досягають за допомогою флокуляційних агентів, якими найчастіше виступають електроліти, сурфактанти та полімери [11,13].

Таким чином, поглиблене розуміння формуляційних факторів полегшує розробку нових лікарських засобів та дає змогу створювати високоякісні продукти.

## Література

1. Андрюкова Л. Н. Актуальные вопросы создания и производства глазных капель в Украине / Л. Н. Андрюкова // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 50–55.
2. Андрюкова Л. Н. Первичная упаковка глазных капель: состояние вопроса, проблемы и пути их решения / Л. Н. Андрюкова // Фармаком. – 2003. – № 4. – С. 57–64.
3. Андрюкова Л. Н. Препараты для лечения ушных патологий – актуальное направление создания лекарственных форм в Украине / Л. Н. Андрюкова, Л. Н. Сиденко, Е. Г. Фетисова [и др.] // Фармаком. – 2003. – № 1. – С. 94–99.
4. Андрюкова Л. М. Оцінка величин дози препаратів-генериків українського виробництва та референтних препаратів – етап фармацевтичної розробки очних крапель / Л. М. Андрюкова, О. Г. Фетисова, Л. М. Сиденко // Фармаком. – 2010. – № 3. – С. 40–45.
5. Безугла О. П. Методологічний підхід до фармацевтичної розробки лікарських препаратів та її стандартизація / О. П. Безугла, М. О. Ляпунов, В. О. Бовтенко // Фармаком. – 2008. – № 4. – С. 75–83.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
7. Егоров А. Е. Применение пролонгированных лекарственных препаратов в офтальмологии с использованием зон повышенной проницаемости пигментного эпителия сетчатки / А. Е. Егоров, Д. В. Кац, Н. Н. Товстенко // Клиническая офтальмология. – 2006. – Т.7, № 3. – С. 48–51.
8. Кедик С. А. Полимеры для фармацевтической технологии / С. А. Кедик, К. В. Алексеев, И. А. Грицкова. – Москва: «САРМА», 2011 – 511 с.
9. Сіденко Л. М. Стабілізація і стандартизація складу та технології одержання препаратів у формі крапель на прикладі назальних/очних крапель Вілозен і очних крапель Тропікамід: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.03 «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів» / Л. М. Сіденко. – Харків, 2007. – 21с.
10. Фетісова О. Г. Розробка і стандартизація складу та промислової технології одержання очних крапель антиалергічної дії: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.03 «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів» / О. Г. Фетісова. – Харків, 2008. – 19 с.
11. Alpana A. Liquid antisolvent precipitation and stabilization of nanoparticles of poorly water soluble drugs in aqueous suspensions: Recent developments and future perspective / A. Alpana Thorat, Vol. Sameer Dalvi // Chemical Engineering Journal. – 2012. – Vol. 181–182. – P. 1–34.
12. Annick Ludwig. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery / Annick Ludwig / Advanced Drug Delivery Reviews. – 2005. – Vol. 57. – P. 1595–1639.
13. Flocculation monitoring: FBRM as a measurement tool / A. Blanco, E. Fuente, C. Negro, J. Tijero // Can. J. Chem. Eng. – 2002. – Vol. 80. – P. 1–7.
14. Charles S. Lemp Preservative Use in Topical Glaucoma Medications / S. Charles Tressler, Richard Beatty, A. Michael // The Ocular Surface. – 2011. – V. 9, № 3. – P. 140–158.
15. Clive G. Wilson Topical drug delivery in the eye / G. Clive / Experimental Eye Research. – 2004. – Vol. 78. – P. 737–743.
16. Constantinides P. P. Advances in the use of tocals as drug delivery vehicles / P. P. Constantinides, J. H. Han, S. S. Davis / Pharm. Res. – 2006. – Vol. 23, №2. – P. 243–255.
17. De Witte R. S. Avoiding physicochemical artefacts in early ADME-Tox experiments / R. S. De Witte // Drug Discovery Today. – 2006. – Vol. 11. – P. 855–859.
18. John C. Lang Ocular drug delivery conventional ocular formulations / C. John // Advanced Drug Delivery Reviews. – 1995. – Vol. 16, №1. – P. 39–43.
19. Stability of fenbendazole suspensions for veterinary use: Correlation between zeta potential and sedimentation / Jose L. Arias, Margarita Lopez-Viota, Beatriz Clares, Adolfinia Ruiz / European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 34, №4–5. – P. 257–262.
20. Kaur I. P. Penetration enhancers and ocular bioadhesives: two new avenues for ophthalmic drug delivery / I. P. Kaur, R. Smitha / Drug Dev. Ind. Pharm. – 2002. – Vol. 28, № 4. – P. 353–369.
21. Kerns E. H. Comprehensive Medicinal Chemistry / E. H. Kerns / ADME-Tox Approaches. – 2007. – Vol.5. – P. 489–507.
22. Kulshreshtha Alok K. Pharmaceutical Suspensions From Formulation Development to Manufacturing / K. Kulshreshtha Alok, N. Onkar Singh, G. Wall – London: Michael Springer New York Dordrecht Heidelberg, 2010. – 327 p.
23. Marsh R. J. Influence of nonionic detergents and other surfactants on human corneal permeability / R. J. Marsh, D. M. Maurice // Exp. Eye Res. – 1971. – Vol.11, № 1. – P. 43–48.
24. A review of the terms agglomerate and aggregate with a recommendation for nomenclature used in powder and particle characterization / G. Nichols, S. Byard, M. J. Bloxham [et al.] // J. Pharm. Sciences – 2002. – Vol.91, №10. – P. 2103–2109.
25. Pierre E. Levitz Non-ionic surfactants adsorption: structure and thermodynamics / E. Pierre // Comptes Rendus Geoscience. – 2002. – Vol. 334, № 9. – P. 665–673.
26. Randal A. Seburg, John M. Ballard, Tsang-Lin Hwang, Caitlin M. Sullivan Photosensitized degradation of losartan potassium in an extemporaneous suspension formulation / Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2006.–Vol. 42.–P. 411–422.
27. Reyes S. A. Improving the penetration of ototopicals through tympanostomy tubes: Role of surfactants / S. A. Reyes, L. P. Smith, R. T. Younis / International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology – 2008. – Vol. 72. – P. 69–72.
28. Clinical practice guideline: Acute otitis externa / M. R. Richard, Lance Brown, Ron Cannon [et al.] //

Otolaryngology. Head and neck surgery. – 2006. – Vol. 134. – № 4. – P. 4–23.

29. Waltersson J. Nonthermal kinetics applied to drugs in pharmaceutical suspensions / J. Waltersson, P. Lundgren / Acta. Pharm. Suec. – 1983. – Vol.20. – P. 145–154.

30. Yusuf A. Industrial perspective in ocular drug delivery /

A. Yusuf, L. Kari // Advanced drug delivery reviews. – 2006. – Vol. 58. – P. 1258–1268.

31. Note for Guidance on excipients, antioxidants and antimicrobial preservatives in the dossier for application for marketing authorization of a medicinal products [Электронный ресурс]. [http: // www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ СУСПЕНЗИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ И ОТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**И. В. Завалько**

*Открытое акционерное общество «Фармак»*

**Резюме:** в статье приведены результаты анализа литературных и электронных источников относительно основных факторов разработки суспензионных лекарственных форм.

**Ключевые слова:** суспензия, смачивание, диспергация, стабилизация, флокуляционная и дефлокуляционная системы.

## MODERN STATE OF CREATION OF SUSPENSIONS FOR OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL USE

**I. V. Zavalko**

*Joint Stock Company «Farmak»*

**Summary:** the article adduces the results of analysis of literary and electronic information sources concerning main factors of research suspensions.

**Key words:** suspension, wetting, dispergation, stabilization, flocculation and deflocculation.