

## Влияние физико-химических свойств компонентов препарата на выбор носителя для введения лабораторным животным

Д.В. Кириченко, руководитель провизорской службы  
НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3, к. 245  
E-mail: kirichenko.dv@doclinika.ru

**Резюме.** В статье отражены результаты исследования, направленного на выбор носителя для твердых дозированных лекарственных форм, содержащих в своем составе компоненты, способные к образованию полимерных цепочек. Твердые дозированные лекарственные формы — таблетки, капсулы и др. — составляют до 90% лекарственных средств, поступающих в качестве объектов исследования, и являются самыми популярными и удобными лекарственными формами. Однако то, что удобно для использования человеком, не всегда применимо в доклинических исследованиях с участием мелких лабораторных животных. В работе перечислены требования, предъявляемые к носителям, проведен краткий обзор вспомогательных веществ, относящихся к классу высокомолекулярных соединений, и предложен вариант работы с лекарственными формами, где эти соединения занимают существенную долю в составе. На примере нескольких лекарственных средств установлено, что химическая природа высокомолекулярных соединений сказывается главным образом на коллоидно-химических свойствах полученных суспензий, образующихся при контакте с водой. Выявлено, что большинство высокомолекулярных соединений, входящих в состав твердых дозированных лекарственных форм, образует в воде агрегативно устойчивые суспензии, которые не нуждаются в дополнительной стабилизации с использованием загустителей дисперсионной среды. При этом стоит учитывать не только наличие высокомолекулярных соединений в составе конкретной лекарственной формы, но и их свойства.

Таким образом, выбор носителя для лекарственных форм, содержащих в качестве активной фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества высокомолекулярные компоненты, требует комплексного подхода с учетом влияния носителя для введения доз животным на физико-химические и адсорбционные свойства активного материала.

**Ключевые слова:** носитель, доклинические исследования, суспензии для введения животным, вспомогательные вещества, высокомолекулярные соединения

**Для цитирования:** Кириченко Д.В. Влияние физико-химических свойств компонентов препарата на выбор носителя для введения лабораторным животным. Лабораторные животные для научных исследований. 2020; 2: 76–81. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-09>

## The effect of physic-chemical properties of the components of dosage forms on the selection of vehicle for the administration to laboratory animals

Trofimets E.I., Toxicologist

Makarova M.N., Dr. Med. Sci., Director, ORCID 0000-0003-3176-6386,

Katelnikova A.E., PhD, Toxicology Team Leader

Kryshen K.L., PhD, Head of Toxicology and Microbiology Department

Institute of Pre-Clinical Research Ltd.

188663, Russia, Leningradskiy region, Vsevolozhskiy district, Kuzmolovskiy t.s., Zavodskaya st. 3–245

E-mail: trofimets.ei@doclinika.ru

**Summary.** This paper provides the results of the research focused on selection of the carrier of solid dosage forms, which contain components able to form polymer chains. Up to 90% of all dosage forms used as objects for research are solid dosage forms, such as tablets, capsules etc. These are the most popular and common dosage forms. On the other hand, what is comfortable if used by a man can not always be handy in preclinical tests carried out on small laboratory animals. In this paper we list the requirements for carriers, briefly review the excipients which belong to polymers, and suggest an option as how to work with such dosage forms.

Based on several medications it is determined that the chemical nature of polymers affects primarily the colloidal properties of suspension which form in contact with water. It is determined that in water the majority of polymers, which are a part of solid dosage forms, form suspension solid to aggregation, which do not need additional stabilization with the help of dispersion phase. It is important to take into account not only the presence of polymers in a specific dosage form, but also the properties of these polymers.

Thus, the selection of the carrier of dosage forms, which have polymers as a part either of their active ingredients or of their excipients, requires an integrated approach which should take into consideration the affection of the carrier, used for dosing laboratory animals, on physico-chemical and adsorbing properties of the active ingredients.

**Key words:** carrier, preclinical studies, suspensions for administration to animals, excipients, macromolecular compounds.

For citation: Makarov V.G., Makarova M.N. Trofimets E.I., Makarova M.N., Katelnikova A.E., Kryshen K.L. Endotracheal administration to laboratory animals. *Laboratory Animals for Science*. 2020; 2: 76–81. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-09>

## Введение

Доклинические исследования являются важным этапом разработки и внедрения лекарственного препарата в клиническую практику, позволяющим изучить его фармакологические, токсические, фармацевтические свойства, оценить эффективность и безопасность. Получение воспроизводимых и достоверных данных в ходе доклинических исследований гарантирует соблюдение принципов GLP, которые регулируются в России Приказом Минздрава РФ № 199н от 01.04.16 «Об утверждении правил лабораторной практики» и ГОСТом Р-33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Проходимость суспензии через внутрижелудочный зонд зависит от диаметра конкретного зонда, концентрации суспензии, которую необходимо ввести, и ее вязкости. В свою очередь на вязкость суспензии оказывает прямое влияние выбор носителя для ее приготовления.

К носителям предъявляется следующий ряд требований:

- 1) они не должны взаимодействовать с лекарственными веществами;
- 2) должны обеспечивать стабильность лекарственного средства на необходимом промежутке

времени и содержать требуемое количество дисперсной фазы в дисперсионной среде;

3) не должны оказывать токсическое действие на организм;

4) должны обеспечивать оптимальный терапевтический эффект лекарства.

С учетом вышеизложенного выбор необходимого носителя может представлять значительную проблему для доклинических исследований.

Ранее было показано, что применение 1% крахмального геля и растворов водорастворимых эфиров целлюлозы в качестве носителя является безопасным и не оказывает влияния на экспериментальных животных [2]. Суспензии лекарственных препаратов для внутрижелудочного введения лабораторным животным, приготовленные с использованием 1% крахмального геля, являются стабильными в течение не менее 4 ч [3]. Крахмал и другие водорастворимые производные эфиров целлюлозы относятся к группе ограниченно-набухающих высокомолекулярных соединений (ВМС), а по принципу действия классифицируются как ВМС, увеличивающие вязкость дисперсионной среды.

В то же время в технологии производства таблеток широко используется группа вспомога-

Таблица 1.

Параметры внутрижелудочных зондов  
для мелких лабораторных животных

Вид	Вес, г	Калибр	Диаметр, мм
Мыши	до 14	24G	0,55
	15-20	22G	0,7
	20-25	20G	0,9
	25-30	18G	1,25
	30-35	18G	1,25
Крысы	50-75	20G	0,9
	75-120	18G	1,25
		18G	1,25
	100-200	17G	1,5
		16G	1,65
Хомяки	150-300	16-15G	1,65-1,8
	200-350	14-13G	2,1-2,4
	60-200	18G	1,25

Таблица 2.

## Состав препаратов

Компонент	Количество
<b>Ребамипида таблетки (доля ВМС 24,3%)</b>	
Ребамипид	300 мг
Пропиленгликоль альгинат	202 мг
Другие дезинтегранты	60 мг
Компоненты, улучшающие прессуемость	252 мг
Антифрикционные компоненты	16 мг
Масса таблетки	830 мг
<b>Колестирамина саше (доля ВМС 100%)</b>	
Колестирамин	4,0 г
Масса содержимого саше	4,0 г
<b>Хондроитин сульфата капсулы (доля ВМС 98%)</b>	
Хондроитина сульфат натрия	500 мг
Тальк	10 мг
Масса содержимого капсулы	510 мг
<b>Дексаметазона таблетки (доля ВМС 26 %)</b>	
Дексаметазон	0,5 мг
Наполнители	100 мг
Разрыхлители (группа ВМС)	40 мг
Компоненты, улучшающие прессуемость	5 мг
Антифрикционные компоненты	4,5 мг
Масса таблетки	150 мг

тельных веществ, относящихся к категории «разрыхлители». Разрыхляющие вещества используют для улучшения распадаемости или растворения, обеспечивая механическое разрушение таблеток в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения действующего вещества. К таким веществам относится группа набухающих вспомогательных веществ — крахмал пшеничный, картофельный, пектин, желатин, агар-агар, альгинаты и др. [4]. Некоторые встречаются практически во всех таблетках в незначительном количестве, но бывает и так, что разрыхлители составляют довольно существенную часть таблетки. В этом случае при изготовлении суспензии в дисперсионной среде может находиться два вещества и более, обладающих сходными свойствами, увеличивающими вязкость раствора, что чаще всего приводит к образованию плотной гелеобразной массы вместо суспензии.

Следствием различных взаимодействий активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ могут быть как увеличение, так

и снижение эффективности и/или токсичности препарата в целом. Также вспомогательные вещества могут оказывать влияние на безопасность, нивелировать или, наоборот, усиливать побочные эффекты лекарственных субстанций, входящих в состав суспензии. Исходя из всего вышесказанного, можно заключить, что вспомогательные вещества не только влияют на эффективность и безопасность готовой лекарственной формы, но и определяют выбор носителя для приготовления суспензий из этой готовой лекарственной формы.

Активные фармацевтические субстанции, входящие в состав готовой лекарственной формы и относящиеся к различным классам химических соединений, также могут обладать совершенно различными свойствами и оказывать существенное воздействие на выбор носителя для приготовления суспензии.

Цель исследования — изучение влияния широко применяемого носителя для введения мелким лабораторным животным 1% крахмаль-

Влияние носителя на характеристики суспензий для введения животным

Показатель	Ребамипида таблетки		Хондроитин сульфата капсулы		Колестирамина саше		Дексаметазона таблетки	
	Вода	1% р-р крахмала	Вода	1% р-р крахмала	Вода	1% р-р крахмала	Вода	1% р-р крахмала
Внешний вид	Бесцветная, вязкая, опалесцирующая жидкость	Желеобразная, бесцветная, не расслаивающаяся, опалесцирующая масса	Вязкая, опалесцирующая жидкость, темно-желтого цвета.	Густая вязкая, желеобразная, не расслаивающаяся масса темно-желтого цвета.	Густая кашицеобразная жидкость светло-желтого цвета.	Густая кашицеобразная, не расслаивающаяся масса светло-желтого цвета.	Бесцветная опалесцирующая жидкость	Бесцветная сильно опалесцирующая жидкость
Высота отстоявшегося слоя, см	1,5±0,2	Не образует	Не образует	Не образует	Не образует	Не образует	7,5±0,2	2,0±0,2
Ресуспендируемость	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Да
Проходимость через зонд	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Да

ного геля на характеристики суспензий и обоснование выбора наиболее подходящего раствора для использования препаратов, содержащих ВМС.

### Экспериментальная часть

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования выбраны готовые лекарственные формы с различным содержанием доли ВМС в составе: 1) таблетки ребамипида — 24,3%; 2) саше колестирамина — 100%; 3) капсулы хондроитин сульфата — 98%. Упрощенный состав образцов приведен в табл. 2. В качестве контрольного образца выбраны таблетки дексаметазона, где доля ВМС 26%, однако эту долю составляет крахмал, который при обычных условиях не оказывает влияния на вязкость суспензии.

В качестве носителей для суспензии использовали 1% крахмальный гель и воду очищенную. Суспензию готовили исходя из соотношения 1 единица лекарственной формы на 10 мл носителя. Таблетки тщательно измельчали в ступке до порошкообразного состояния, затем небольшими порциями добавляли носитель. Таким образом, суспензию приводили к общему объему в 10 мл. Суспензию оценивали по следующим показателям: внешний вид, седиментационная стабильность, ресуспендируемость, проходимость через зонд.

Седиментационную стабильность оценивали по высоте отстоявшегося слоя. Для этого равные объемы суспензии (10 мл) помещали в одинаковые пробирки, взбалтывали в течение 15 с и оставляли для отстаивания. Через 1 ч измеряли высоту (в см) отстоявшегося слоя.

Ресуспендируемость определяли как способность частиц дисперсной фазы равномерно распределяться во всем объеме суспензии после

взбалтывания в течение 20 с, определение проводили для 10 мл суспензии, критерий оценки — да/нет.

Проходимость оценивали, используя стандартный металлический зонд калибра 18G. Суспензия должна проходить свободно, без значительных усилий со стороны экспериментатора, критерий оценки — да/нет.

### Результаты и их обсуждение

Результаты представлены в табл. 3. Анализ группового состава препаратов (табл. 2) показал, что доля компонентов, относящихся к классу ВМС, составляет от 24,3 % (пропиленгликоля альгинат в составе таблеток ребамипида) до 100 % (саше колестирамина). При использовании стандартного подхода приготовления суспензий для введения животным с применением 1% раствора крахмала установлено, что лекарственные препараты, содержащие в своем составе существенную долю ВМС, хорошо взаимодействующих с полярными растворителями комнатной температуры, образуют густую кашицеобразную или желеобразную массу, которую невозможно дозировать при помощи внутрижелудочного зонда. Это происходит из-за действия крахмала, находящегося в растворенном состоянии. Поскольку крахмал относится к ограниченно набухающим ВМС, он поглощает растворитель, но сам в нем не растворяется, образуя вязкие растворы или гели. Таким образом, крахмал, находящийся в растворе, уже поглощает определенную часть воды, которая могла бы пойти на растворение ВМС, содержащихся в лекарственной форме.

При этом из данных табл. 3 следует, что если в готовую лекарственную форму, содержащую ВМС, добавить весь объем растворителя, т.е. чистой воды, то ситуация значительно улучшается.

ВМС поглощают максимально доступный объем, вода, связываясь с полярными группами, ослабляет связи внутри соединения, что способствует его частичному, а затем и полному переходу в растворенное состояние. Анализ свойств изученных компонентов показал, что колестирамин, хондроитин и пропиленгликоля альгинат, являющиеся ВМС, относятся к классу полимеров [5–9]. Влияние химической природы полимеров сказывается главным образом на коллоидно-химических свойствах полученных суспензий, образующихся при контакте с водой. Установлено, что полимеры образуют в воде агрегативно устойчивые суспензии, стабильность которых существенно зависит от температуры и количества растворителя.

Также стоит отметить, что крахмал, входящий в состав таблеток дексаметазона, не оказывает влияния на вязкость раствора вследствие того, что крахмал набухает и растворяется только в воде, температура которой составляет более 95°C. Поэтому для готовых лекарственных форм, в составе которых присутствует крахмал, допустимо применять в качестве носителя 1% крахмальный гель. Более того, если проанализировать данные табл. 3, то можно заметить, что крахмальный гель образует более стабильную суспензию, обеспечивая длительное нахождение дисперсионной фазы во взвешенном состоянии, облегчая дозирование такой суспензии.

В заключение можно сказать, что ВМС, являющиеся компонентами готовой лекарственной формы, при растворении в воде могут образовывать вязкие растворы и смеси, которые в состоянии обеспечить достаточную стабильность суспензий, приготавливаемых на их основе, и такие суспензии в дополнительной стабилизации путем использования 1% крахмального геля не нуждаются.

## Заключение

По итогам исследования установлено, что на выбор носителя для приготовления суспензий для введения животным могут влиять как вспомогательные компоненты лекарственной формы, так и основное действующее вещество. При необходимости приготовления суспензии из готовых лекарственных форм требуется всесторонняя оценка состава готовой лекарственной формы для правильного выбора носителя с точки зрения обеспечения качественного доклинического исследования и безопасности используемых животных.

Выбор носителя для лекарственных форм, содержащих в качестве активной фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества высокомолекулярные соединения, требует комплекс-

ного подхода с учетом влияния носителя на физико-химические свойства суспензий, полученных из таких лекарственных форм.

### Благодарности

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы

1. Morton D.B., Jennings M., Buckwell A. et al. Refining procedures for the administration of substances. Report of the BVA/WF/FRAME/RSPCA/UFPAW Joint Working Group on Refinement. *Laboratory Animals*. 2001; 35: 141.
2. Гущина С.В., Макарова М.Н., Пожарицкая О.Н. Сравнительное токсикологическое изучение носителей для лекарственных средств, применяемых в доклинических исследованиях. *Международный вестник ветеринарии*. 2015; (3): 92-98 [Gushchina S.V., Makarova M.N., Pozharitskaya O.N. Sravnitel'noe toksikologicheskoe izuchenie nositelei dlya lekarstvennykh sredstv, primenyaemykh v doklinicheskikh issledovaniyakh. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii*. 2015; (3): 92-98 (In Russ.)].
3. Косман В.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Гущина С.В., Макарова М.Н. Оценка стабильности суспензий лекарственных препаратов для введения лабораторным животным. *Международный вестник ветеринарии*. 2016; (1); 71-81 [Kosman V.M., Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Gushchina S.V., Makarova M.N. Otsenka stabil'nosti suspensii lekarstvennykh preparatov dlya vvedeniya laboratornym zivotnym. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii*. 2016; (1): 71-81 (In Russ.)].
4. Тишков Т.М., Погребняк А.В., Погребняк Л.В. Современные вспомогательные вещества. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (2) [Tishkov T.M., Pogrebnyak A.V., Pogrebnyak L.V. *Sovremennye vspomogatel'nye veshchestva. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; (2) (In Russ.)].
5. Усов А.И. Альгиновые кислоты и альгинаты: методы анализа, определения состава и установления строения. *Успехи химии*. 1999; 68 (11): 1051-1061 [Usov A.I. Al'ginovye kisloty i al'ginaty: metody analiza, opredeleniya sostava i ustanovleniya stroeniya. *Uspekhi khimii*. 1999; 68 (11): 1051-1061 (In Russ.)].
6. Лукьянов В. Б. (ред.). Радиоактивные индикаторы в химии: Основы метода: Учебное пособие. – М.: Высшая школа; 1975: 327 с. [Luk'yanov V. B. (red.). *Radioaktivnye indikatory v khimii: Osnovy metoda: Uchebnoe posobie*. – М.: Vysshaya shkola. 1975; 327 p. (In Russ.)].

7. Хондроитина сульфат [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1787.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1787.htm). Дата обращения 14.02.2019.

8. Мусил Я., Новакова О., Кунц К., Современная биохимия в схемах. Москва: Мир. 1984; 215 с. [Musil Ya., Novakova O., Kunts K., Sovremennaya biokhimiya v skhemakh. Moskva: Mir. 1984; 215 s. (In Russ.)].

9. Юсова А.А., Гусев И.В., Липатова И.М. Свойства гидрогелей на основе смесей альгината натрия с другими полисахаридами природного происхождения. Химия растительного сырья. 2014; (4): 59-66. [Yusova A.A., Gusev I.V., Lipatova I.M. Svoistva gidrogelei na osnove smesei al'ginata natriya s drugimi polisakharidami prirodnogo proiskhozhdeniya. Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2014; (4): 59-66. (In Russ.)].