

---

## К ВОПРОСУ ОБ АНТИМИКРОБНЫХ КОНСЕРВАНТАХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Л.В. Колосова, О.В. Гунар

Научный центр экспертизы средств медицинского применения  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
*ул. Щукинская, 6-1, Москва, Россия, 123182*

В статье рассмотрен вопрос об использовании антимикробных консервантов в лекарственных препаратах для детей. Проведен анализ отечественной и зарубежной нормативной документации, устанавливающей требования к качеству препаратов, и выявлены основные лекарственные формы, содержащие консерванты. Представлены актуальные данные об ассортименте антимикробных консервантов, входящих в состав различных лекарственных форм.

**Ключевые слова:** лекарственные препараты, жидкие лекарственные формы, антимикробные консерванты, эффективность, детский возраст.

В настоящее время разработка безопасных и эффективных лекарственных препаратов (ЛП) для детей является актуальной проблемой не только в Российской Федерации, но и во всем мире. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, для 75% детских заболеваний не существует пока еще специальных педиатрических препаратов, чрезвычайно мало данных по безопасности применения препаратов у детей и явно недостаточно специфических педиатрических лекарственных форм (ЛФ) [1].

В связи с этим на практике приходится использовать ЛП, предназначенные для взрослых. Эти препараты могут представлять потенциальную угрозу для здоровья и даже жизни детей, в связи с тем, что не имеется достоверных сведений о том, насколько приемлемы различные лекарственные формы, объемы введения ЛП, дозы однократного приема, вкусовые качества и безопасность вспомогательных веществ для педиатрической популяции [2].

Для лечения различных заболеваний детям преимущественно назначаются препараты в жидких лекарственных формах (сиропы, суспензии, растворы, капли и др.).

Указанные ЛП, выпускаемые в основном в многодозовых формах, содержат антимикробные консерванты — вспомогательные вещества, обеспечивающие микробиологическую стабильность препаратов, но представляющие собой протоплазматические яды [3]. Использование этой группы веществ требует особой осторожности и повышенного внимания из-за их реальной опасности для организма человека [4; 5]. Особенно нежелательно применение консервантов в ЛФ для детей [6]. Производителями фармацевтических препаратов в первую очередь должна быть доказана безвредность и эффективность применяемых доз данных вспомогательных веществ, а с другой стороны — обосновано их применение.

Эффективность антимикробных консервантов является одной из важных составляющих обеспечения качества и безопасности лекарственных препаратов. Анализ по указанному показателю проводится только на стадии разработки ЛП в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации

и других ведущих мировых фармакопей [7—9]. Организации, проводящие фармацевтическую экспертизу, могут лишь получить данные о количественном содержании консервантов, входящих в состав препарата, при условии, что этот показатель регламентирован в нормативном документе (НД) на ЛП.

В связи с этим представляется актуальным изучение вопроса об использовании antimicrobных консервантов в препаратах для детей.

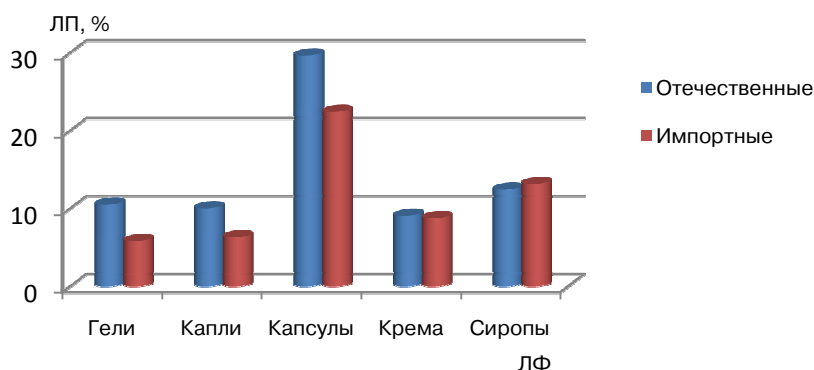
**Цель** настоящей работы — представить актуальную информацию о содержании консервантов в ЛП, возможно применяемых в педиатрической практике.

Для реализации указанной цели поставлены следующие **задачи**:

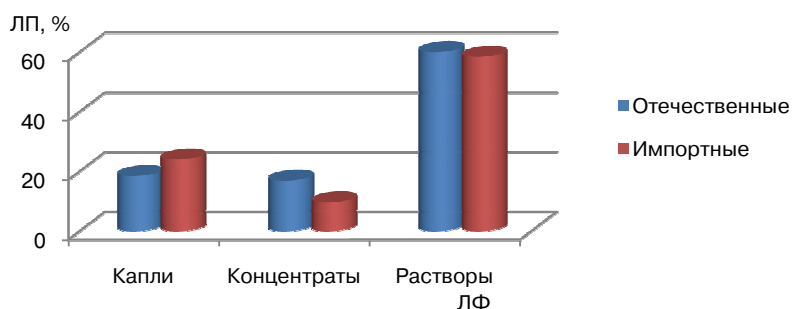
- 1) провести анализ НД и определить основные ЛФ стерильных и нестерильных лекарственных препаратов, которые содержат консерванты;
- 2) представить ассортимент консервантов, входящих в состав ЛП.

**Материалы и методы исследования.** Проведены сравнительные информационно-аналитические исследования нормативных документов, устанавливающих требования к качеству лекарственных препаратов, по вопросу содержания antimicrobных консервантов.

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенного сравнительного анализа 800 НД, установлено, что ЛП с antimicrobными консервантами, производятся как в Российской Федерации (52,95%), так и за рубежом (47,05%). Основные ЛФ, содержащие консерванты, представлены в виде диаграмм на рис. 1—2.



**Рис. 1.** Основные лекарственные формы нестерильных ЛП, содержащие консерванты



**Рис. 2.** Основные лекарственные формы стерильных ЛП, содержащие консерванты

Капли и сиропы можно отнести к основным жидким ЛФ нестерильных препаратов, а растворы и капли — стерильных ЛП с консервантами, применяемым у детей. Однако стоит отметить, что также консервирующие вещества вводятся в состав суспензий, эмульсий, спреев и других жидких лекарственных форм, часто назначаемым в педиатрической практике. Например, препарат Ибупрофен, суспензия для приема внутрь [для детей], применяемый с 6 месяцев жизни при острых респираторных заболеваниях, постпрививочных реакциях и других инфекционно-воспалительных заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры, содержит консерванты нипагин и нипазол.

Ассортимент консервантов, входящих в состав ЛП, представлен в табл. 1—2.

Таблица 1

**Консерванты, применяемые в нестерильных ЛП**

Консервант	Гели	Капли	Капсулы	Кремы	Сиропы
Бензалкония хлорид	+	+	–	–	+
Бронопол	–	–	+	–	–
Калия сорбат	–	+	–	–	+
Кислота бензойная	–	+	–	+	+
Кислота борная	–	+	–	–	–
Кислота молочная	+	–	–	+	–
Кислота сорбиновая	+	+	–	–	–
Натрия бензоат	+	+	+	–	+
Натрия пиросульфит	+	–	–	–	+
Нипагин	+	+	+	+	+
Нипазол	+	+	+	+	+
Спирт бензиловый	+	+	–	+	–
Спирт этиловый	+	–	+	–	+
Фенилртути борат	–	+	–	–	–

Таблица 2

**Консерванты, применяемые в стерильных ЛП**

Консервант	Капли	Концентраты	Растворы
Бензалкония хлорид	+	–	–
Бензетония хлорид	–	–	+
Кислота бензойная	–	–	+
Кислота борная	+	–	–
Кислота молочная	–	+	+
Метакрезол	–	–	+
Натрия ацетат	–	–	+
Натрия бензоат	–	–	+
Натрия гидросульфит	–	–	+
Натрия пиросульфит	+	+	+
Натрия сульфит	+	+	+
Нипагин	+	–	+
Пропиленгликоль	–	–	+
Спирт бензиловый	–	+	+
Спирт этиловый	–	+	+
Фенол	–	–	+

Данные табл. 1—2 показывают, что для производства ЛП используется широкий спектр антимикробных консервантов в зависимости от лекарственной формы.

Один и тот же ЛП, производимый различными фирмами, может содержать разные консервирующие вещества. Например, в состав лекарственного препарата Кларотадин сироп 1 мг/мл может входить бензойная кислота или бензоат натрия.

Наиболее часто для обеспечения микробиологической стабильности используются:

— нипагин, нипазол, бензалкония хлорид, натрия бензоат, бензойная кислота, бензиловый спирт — для нестерильных ЛП;

— бензалкония хлорид, бензиловый спирт, фенол, метакрезол — для стерильных ЛП.

В последние годы производители фармацевтических препаратов часто комбинируют консерванты между собой, создавая многокомпонентные системы, с целью снижения токсичности, расширения антимикробного спектра действия и увеличения синергического антимикробного эффекта. Примерами таких систем могут быть смеси консервантов: нипагин — нипазол, нипагин — нипазол — спирт бензиловый, бензалкония хлорид — кислота бензойная, нипагин — натрия бензоат и др.

### **Выводы**

1. В результате проведенного нами анализа НД, устанавливающих требования к качеству ЛП, определены основные ЛФ стерильных и нестерильных препаратов, содержащие консерванты, которые могут применяться в педиатрической практике.

2. Представлены актуальные данные об ассортименте консервантов, входящих в состав различных ЛФ. Выявлены консервирующие вещества, наиболее часто используемые для обеспечения микробиологической стабильности ЛП.

Таким образом, довольно часто детям назначаются ЛП, содержащие антимикробные консерванты. Применение указанных препаратов может быть сопряжено с риском нежелательных реакций.

Для обеспечения качества и безопасности ЛП, применяемых в педиатрической практике, необходимо проведение фундаментальных научных исследований, посвященных изучению безопасности применения консервантов у детей различного возраста и совершенствованию метода определения их эффективности. При разработке и доклинической оценке безопасности ЛП требуется учитывать специфические факторы риска для здоровья, развития и жизни детей. Особое внимание стоит уделить разработке более совершенных технологических процессов, направленных на создание ЛП без консервантов.

### **ЛИТЕРАТУРА**

- [1] *Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В.* Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения // Педиатрическая фармакология. М., 2010. Т. 7. № 1. С. 6—14.
- [2] *Пятигорская Н.В., Ханова Н.В.* Особенности выбора лекарственной формы для детей // Фармация. М., 2009. № 2. С. 24—27.

- [3] Хоружая Т.Г., Чучалин В.С. Стерильные и асептически изготовленные лекарственные средства промышленного производства. Томск: СибГМУ, 2005.
- [4] Charles A.K., Darbre P.D. Oestrogenic activity of benzyl salicylate, benzyl benzoate and butylphenylmethylpropional (Lilial) in MCF-7 human breast cancer cells in vitro // *J. Appl. Toxicol.* 2009. N 5. P. 422—434.
- [5] Charles A.K., Darbre P.D. Combinations of parabens at concentrations measured in human breast tissue can increase proliferation of MCF-7 human breast cancer cells // *J. Appl. Toxicol.* 2013. N 5. P. 390—398.
- [6] Терёшкина О.И. Современные критерии оценки безопасности состава лекарственных препаратов // *Биомедицина*. М., 2011. № 3. С. 119—124.
- [7] Государственная фармакопея РФ XII издания. Часть 1. М.: НЦЭСМП, 2008.
- [8] European Pharmacopoeia. 8 edition. Strasbourg: EDQM, 2013.
- [9] United States Pharmacopoeia USP 38 — NF 33 — Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, 2015.

## **ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES MEDICINES FOR CHILDREN**

**L.V. Kolosova, O.V. Gunar**

Laboratory of Microbiology  
Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre  
for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation  
*Schukinskaya st., 6/1, Moscow, Russia, 123182*

The article describes the use of antimicrobial preservatives in medicines for children. Authors analyzed domestic and foreign regulatory documents, which establish requirements for the quality of medications and identified the main dosage forms with preservatives. Current data about the range of antimicrobial preservatives, containing in the various dosage forms is presented.

**Key words:** drugs, liquid dosage forms, antimicrobial preservatives, effectiveness, childhood.

### **REFERENCES**

- [1] Zavidova S.S., Namazova-Baranova L.S., Topolyanskaya S.V. Clinical studies of medications in paediatrics: problems and achievements. *Pediatric Pharmacology*. М., 2010. Vol. 7. N 1. P. 6—14.
- [2] Pyatigorskaya N.V., Khanova N.V. Features choice of dosage form for children. *Pharmacy*. М., 2009. N 2. P. 24—27.
- [3] Khoruzhaya T.G., Chuchalin V.S. Sterile and aseptically manufactured industrial medicines. Tomsk, Siberian State Medical University, 2005.
- [4] Charles A.K., Darbre P.D. Oestrogenic activity of benzyl salicylate, benzyl benzoate and butylphenylmethylpropional (Lilial) in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *J. Appl. Toxicol.* 2009. N 5. P. 422—434.
- [5] Charles A.K., Darbre P.D. Combinations of parabens at concentrations measured in human breast tissue can increase proliferation of MCF-7 human breast cancer cells. *J. Appl. Toxicol.* 2013. N 5. P. 390—398.

- [6] *Tereshkina O.I.* Modern criteria for assessing the safety of the composition of medicines. *Biomedicine*. 2011. N 3. P. 119—124.
- [7] RF State Pharmacopeia XII edition. Part 1. M.: SCEMP, 2008.
- [8] European Pharmacopoeia. 8 edition. Strasbourg: EDQM, 2013.
- [9] United States Pharmacopeia USP 38 — NF 33 — Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2015.