

Вспомогательные вещества.

Значение в фармацевтической технологии

- **вспомогательное вещество (ВВ)**
 - это разрешенное к медицинскому применению в качестве носителя вещество, используемое для придания ЛФ необходимых свойств
- ВВ должны быть разрешены к медицинскому применению соответствующей НД: ГФ, ОФС, ФСП или специальными ОСТами.
- ВВ - обязательные компоненты практически всех ЛФ
- ВВ - составляют единую физико-химическую систему с ЛВ и контактируют с организмом
- ВВ - преобразуют фармакологическую активность ЛВ терапевтическое действие ЛП
- ВВ - обеспечивают удобство применения и потребительские характеристики ЛП (вкус, цвет, запах, внешний вид, стабильность при хранении, уровень микробной контаминации и др.).

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ вещества

Влияние на терапевтическую эффективность:





- Изменение фармакологической активности ЛВ
- Изменение резорбции ЛВ
- Изменение локализации действия ЛВ
- Регулирование фармакокинетики ЛВ (изменение во времени концентрации ЛВ в организме)
- Регулирование фармакодинамики (совокупность проявления эффектов ЛВ)

Влияние на качество ЛП:

- Стабильность (физическая, химическая, микробиологическая) по показателям качества ЛП
- Технологичность получения ЛФ
- Рациональность применения ЛФ

Без этого
невозможна
рациональная
лекарственная
терапия

Требования, предъявляемые к ВВ

1. Соответствие медицинскому назначению ЛП  Должны обеспечивать оптимальное проявление надлежащего фармакологического действия ЛС с учетом его фармакокинетики
2. Безвредность и биосовместимость с тканями организма  Не должны оказывать токсического, и аллергизирующего действия **должны быть разрешены к медицинскому применению**
3. Соответствие формообразующих свойств виду ЛФ  должны обеспечивать ЛФ требуемые физико-химические, структурно-механические и технологические свойства
4. Индифферентность по отношению к ЛВ, материалам упаковки и оборудования  Не должны вступать во взаимодействие при контакте с любыми веществами с образованием токсичных или **меняющих свойства ЛП продуктов**

5. Устойчивость к микробной контаминации



Должны обеспечивать требуемую степень микробиологической чистоты ЛП

6. Приемлемость органолептических характеристик



Не должны обладать неприятным вкусом, запахом или должны быть маскируемы

7. Технологичность и практичность использования в производстве



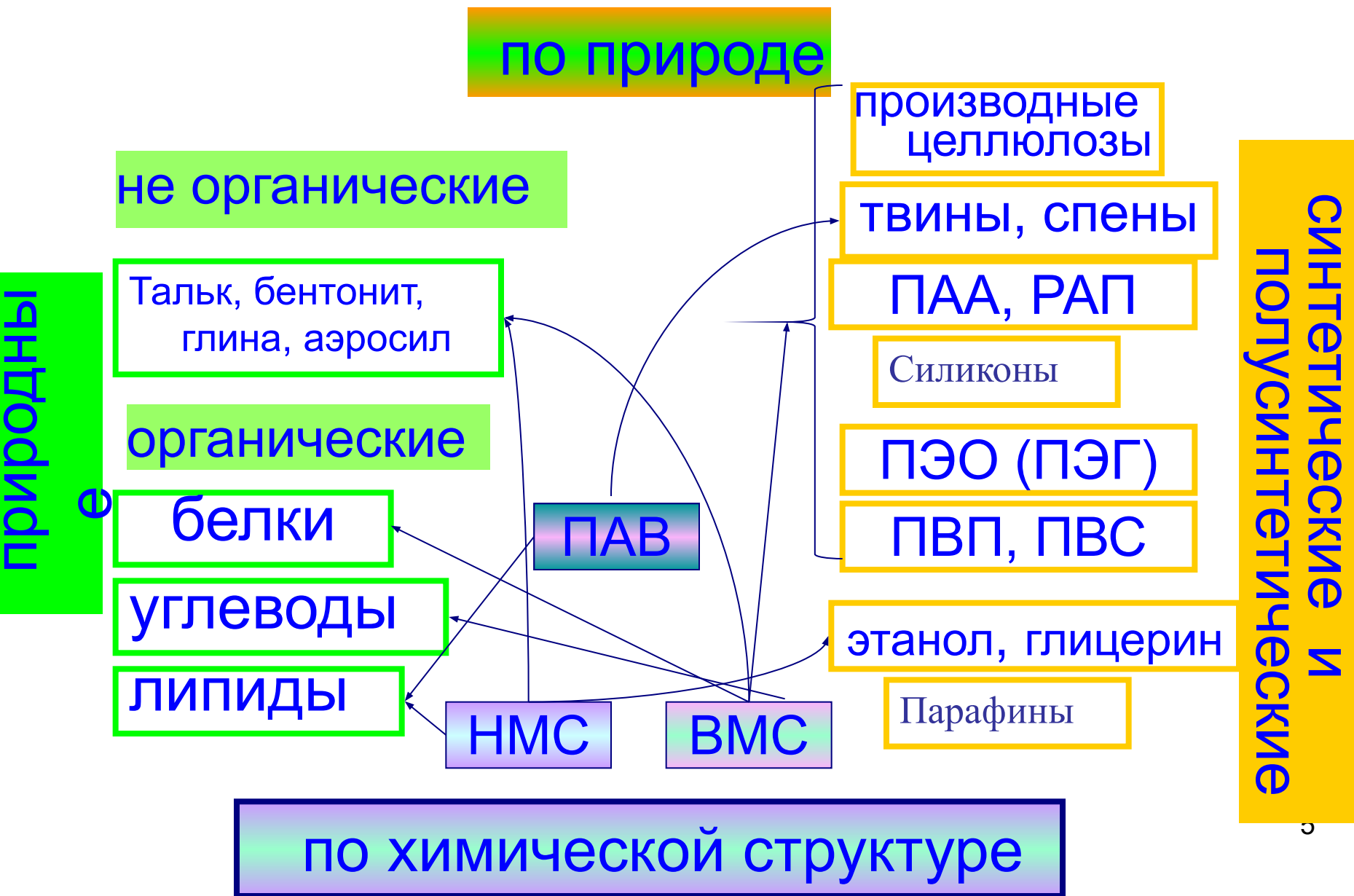
Должны способствовать облегчению и упрощению в аппаратурном оформлении технологического процесса

8. Экономическая доступность



Должны иметь высокое качество при разумной цене

Классификация ВВ по природе и химической структуре



характеристика

Природные ВВ по происхождению:

- **Растительные:**
 - крахмал и его производные,
 - альгиновая кислота и ее соли,
 - камеди,
 - пектины,
 - воски,
 - жирные и эфирные масла
- **Животные** (жиры, хитозан, желатин, коллаген, спермацет, пчелиный воск)
- **Микробные** полисахариды ксантан, аубазидан
- **Неорганические** (бентонитовые глины, аэросил)

«+»

- высокая биологическая безвредность,
- Родственность тканям организма
- биodeградируемость

«-»

- высокая микробная контаминация,
- подверженность микробной порче,
- химическая неустойчивость
- нестандартность состава

Синтетические и полусинтетические ВВ

- Парафиновые углеводороды: парафин, стеарин и его Са, Mg, Na соли, вазелин, вазелиновое масло, озокерит
- Производные целлюлозы: МЦ, КМЦ, NaКМЦ, ЭЦ, ОПМЦ, ОПЦ, МПЦ, ЭМЦ, ЭОЭЦ, АФЦ
- Производные полиакриловой кислоты: Полиакриламид (ПАА), РАП (карбополы),
- Производные винилового спирта ПВС,
- Производные винилпирролидона ПВП,
- Производные окиси этилена ПЭО,
- Низшие спирты: этанол, глицерин, ПГ,
- Силиконы (ПМС – жидкости)

«+»

- возможность синтеза веществ с заданными свойствами,
- возможность совершенствования свойств природных ВВ,
- возможность замены пищевых продуктов,
- устойчивость к микробной контаминации
- устойчивость к биодegradации

«-»

- возможная токсичность,
- аллергенность,
- агрессивность к биологическим тканям

Классификация по отношению к воде

Липофильные (неполярные)

Парафиновые УВ
Силиконы
Жирные масла
Жиры животные

Дифильные

Твины
Спены
Ланолин
Спирты шерстного
воска
ВЖК, ВЖС
Фосфолипиды

Гидрофильные (полярные)

природные ВМС:
белки - коллаген,
желатин
углеводы - крахмал,
эфиры целлюлозы)
синтетические ВМС:
ПЭО, ПВС, ПВП, РАП
Неорганические –
бентонитовые глины

Классификация ВВ по влиянию на технологические характеристики и свойства Лф

- Растворители, соразтворители
- Наполнители
- Формообразователи
- Структурообразователи
- Стабилизаторы
 - Дисперсных систем (загустители, ПАВ)
 - Химических свойств (антиоксиданты)
 - Микробиологической безопасности (консерванты)
- Эмульгаторы, солюбилизаторы
- Красители
- Корригенты запаха и вкуса

- Промоторы всасывания
- Пролонгаторы
- Регуляторы места высвобождения
- Регуляторы локализации действия
- ВВ снижающие или защищающие от побочного действия ЛВ

Гидрофильные компоненты:

Вода, спирты, ПЕГи, гелеобразователи

Липофильные компоненты:

- Негидролизующиеся - УВ, ВЖК, ВЖС
- Гидролизующиеся - Воски типа эфиров, триглицериды, неполные глицериды
- Кремнийорганические соединения

Эмульгаторы

Растворители

Органические(неводные)

неорганические(водные)

летучие

нелетучие

вода очищенная

комбинированные

Этанол,
эфир
медицинский
хлороформ,
бензил-бензоат,
бензиловый
спирт

Глицерин,
масла жирные,
масла
минеральные
силиконы,
ПЭО,
этилолеат,
ДМСО

Вода-глицерин
Глицерин-ДМСО
Этанол-вода-глицерин
Этанол-вода
Бензилбензоат- раст.
масло

и т.п.

Стабилизаторы

Физико-химических свойств ЛФ (дисперсных систем)

Микробиологической чистоты (консерванты)

Химических свойств ЛВ

Формообразователи
Загустители
Эмульгаторы и солюбилизаторы (ПАВ)

В-ва тормозящие гидролитические процессы
Регуляторы рН

антиоксиданты

Прямые – сильные восстановители – кислота аскорбиновая, мочевина, ронгалит, параминофенол, натрия сульфит, натрия метабисульфит

Непрямые - комплексообразователи – ЭДТА, тетацин-кальций

Синергисты - не обладают собственной АО активностью

Пролонгаторы

ВВ, которые обеспечивают в организме в течение заданного времени необходимую концентрацию ЛВ, в том числе поступление его с заданной скоростью

пути пролонгации:

- уменьшение скорости высвобождения ЛВ из ЛФ,
- депонирование ЛВ в органах и тканях,
- уменьшение инактивации ферментами,
- уменьшение скорости выведения

методы пролонгации:

- **химический** - синтез труднорастворимых солей сложных эфиров (создание новых ЛВ)
- **физиологический** - воздействие других веществ на организм с целью задержки выведения (опасно)
- **технологический** –
 - повышение вязкости ДС,
 - создание интерполимерных комплексов,
 - иммобилизация ЛВ на биodeградируемых носителях,
 - заключение ЛВ в пленочные оболочки,
 - суспендирование растворимых ЛВ,
 - создание других ЛФ

Солубилизаторы и эмульгаторы - ПАВ

Неионогенные

- Высшие жирные спирты и кислоты (*олеиновая к-та, спирты синтетические первичные C16-C21*)
- Сложные эфиры гликолей и жирных кислот (*спены, жирсахара, твины, пентол, эмульгатор Т2*)

Амфотерные

- Белки (*желатин, желатоза, казеин, казеинат Na*)
- Липиды (*лецитин, кефалин, бетаин, стерины*)

Катионактивные

- Четвертичные аммониевые и пиридиновые соединения (*бензалкония хлорид, цетилпиридиний хлорид, этоний*)

Анионактивные

- соли высших жирных кислот (*олеат натрия*)
- соли сульфозэфиров высших жирных спиртов (*натрия лаурил-сульфат*)

Консерванты

Хим. группа	Представитель	ЛФ и диапазон концентрации
Металлорганические соединения ртути	мертиолат	капли глазные 0,005% мази глазные 0,02%, мази 0,1% растворы для инъекций 0,01%
спирты	этиловый бензиловый хлорбутанол-гидрат	эмульсии 10-12%, галеновые до 20%; капли глазные, мазевые основы 0,9%; Соки свежих растений 0,5%
фенолы	фенол, хлоркрезол	инсулин, вакцины, сыворотки 0,25-0,5%; капли глазные 0,05%, мази 0,1-0,2% растворы для инъекций 0,1%
Органические кислоты	Бензойная, сорбиновая	для внутреннего применения; эмульсионные мази, линименты 0,2%
Сложные эфиры органических кислот	Нипагин, нипазол	мази, эмульсии 0,2% (3:1), галеновые, настои, отвары, концентрированные растворы, желатиновые капсулы
Соли четвертичных аммониевых соединений	бензалкония хлорид (БАХ), ДМДБАХ	Офтальмологические, назальные ЛФ 1:50000 – 1:10000 более активен
Эфирные масла: Лаванда, роза, анис, лавр, лимон		Наружные ЛФ

6. Корригенты

- ВВ используемые для улучшения органолептических характеристик ЛФ вкуса, запаха и цвета

дополнительные требования:

- индифферентность для организма
- должны придавать ЛП приятный цвет, вкус, запах
- должны хорошо смешиваться с ЛВ
- не должны снижать активность и стабильность

Корригенты вкуса

природные - многоатомные спирты, сахара, глицирризин

синтетические - сахарин, производные аминокислот. цикломаты

Корригенты запаха

природные -эфирные масла, концентраты фруктовых соков

идентичные природным - цитраль, синтетический ментол, ванилин

синтетические - этилванилин

Корригенты запаха и вкуса

Корригенты вкуса

для лечения

- в педиатрии
- в стоматологии
- слизистой оболочки и рта
- прочие ЛП с отвратительным вкусом

ЛФ - микстуры, таблетки, витамины для детей, полоскания, бальзамы, жевательные резинки, зубные пасты, леденцы

Корригенты запаха

для лечения

- заболеваний верхних дыхательных путей
- слизистой оболочки горла и рта
- в педиатрии
- прочие ЛП с отвратительным запахом

ЛФ - капли для носа, полоскания, бальзамы, жевательные резинки, зубные пасты, леденцы

Красители - окрашенные ВВ, имеющие тонкодисперсное состояние и способные равномерно распределяться по поверхности ЛФ (или по всему объему), однородно его окрашивая

цели окрашивания:

- маскировка неприятного цвета - растворы для внутреннего применения (микстуры, сиропы, эликсиры)
- защита от разрушающего действия света - желатиновые капсулы, драже, таблетки
- предупредительное окрашивание - сильнодействующие ЛП, дезинфицирующие растворы

требования:

- безвредность в используемых дозах,
- индифферентность по отношению к ЛВ,
- отсутствие неприятного вкуса и запаха,
- растворимость в воде, маслах,
- термостабильность (120 С),
- высокая светопрочность и красящая способность

Группы красителей

Минеральные (пигменты)

карбонат кальция, двуокись титана, гидроксид железа, оксид железа, уголь, алюминий, серебро - не растворимы

используются: в виде тонкодисперсных порошков в составе защитных покрытий таблеток и пилюль, для придания окраски и непрозрачности мягких желатиновых капсул

Природные (натуральные)

источники: различные части растений, содержащие антоцианы, каротиноиды, флавоноиды, хлорофиллы

«-»: низкая устойчивость к свету, окислителям, восстановителям, изменению pH, температуре, непостоянство состава

перспективны - хлорофиллы и каротиноиды (водо- и жирорастворимые для окрашивания в желтый, оранжевый и темно-красный цвет таблеток с сахарным покрытием и мягких желатиновых капсул

Синтетические

азокрасители, трифенилметановые, индигоидные, ксантеновые, хинолиновые

«+» высокая красящая способность, устойчивость к свету, окислителям, восстановителям, изменению pH