

# 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 алергизирующего 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



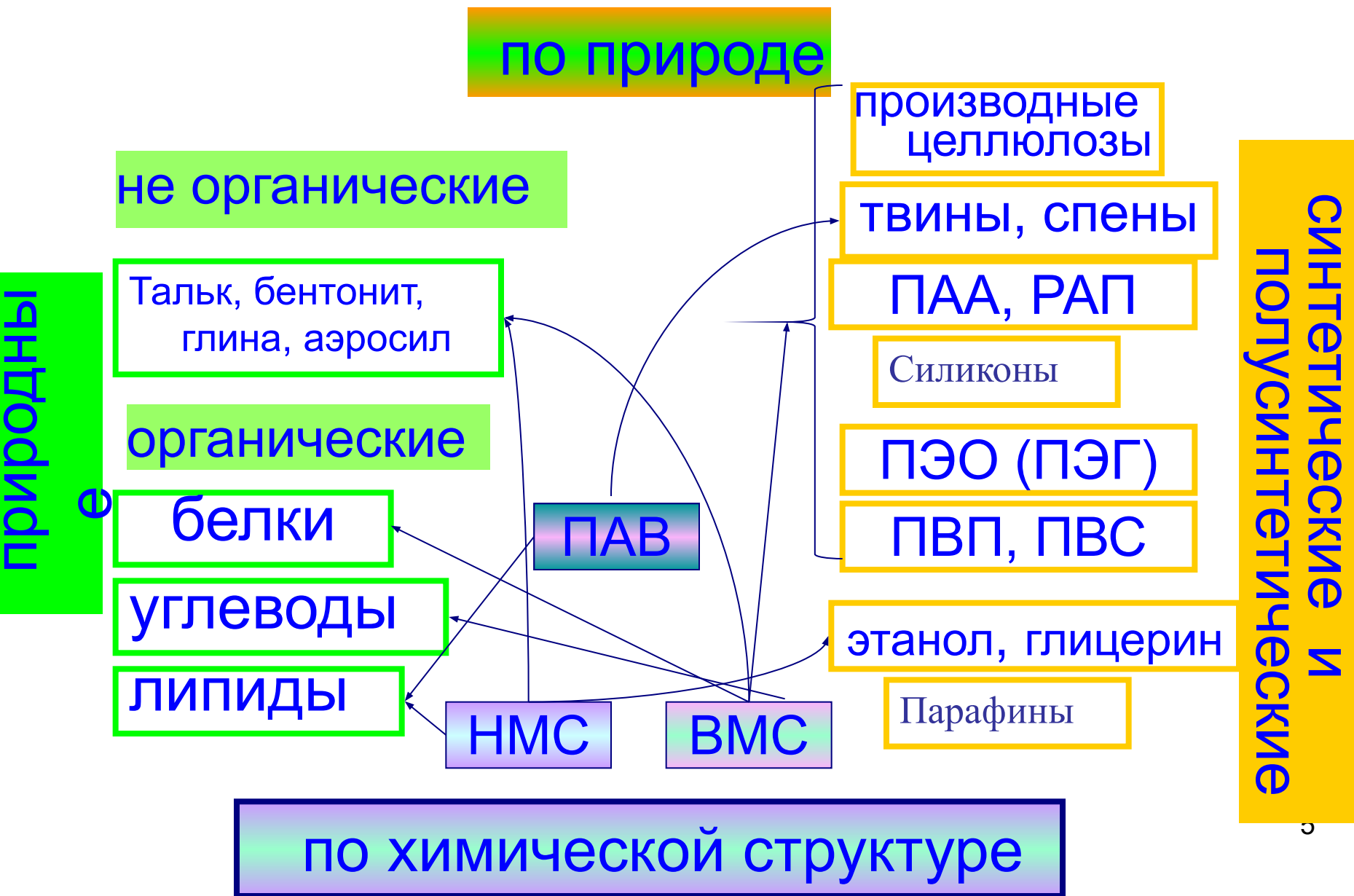
Должны способствовать  
облегчению и упрощению  
в аппаратурном  
оформлении  
технологического  
процесса

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* –  
бentonитовые 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, парааминофенол, 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, стеринны*)

## 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