

Г.Р. Березина

**ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА  
В ТЕХНОЛОГИИ  
ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

Учебное пособие



Иваново 2016

Министерство образования и науки Российской Федерации  
Ивановский государственный химико-технологический университет

Г.Р. Березина

**ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В ТЕХНОЛОГИИ  
ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

Учебное пособие

Под редакцией Г.П. Шапошникова

Иваново 2016

УДК 661.124(072)

**Березина, Г.Р.**

Вспомогательные вещества в технологии готовых лекарственных форм: учеб. пособие/ Г.Р. Березина; под ред. Г.П. Шапошникова; ФГБОУ ВО Иван. гос. хим.-технол. ун-т. – Иваново, 2016. – 80 с.

Учебное пособие «Вспомогательные вещества в технологии готовых лекарственных форм» представляет собой материал, предназначенный для работы студентов по дисциплине «Технология готовых лекарственных форм». Рассмотрены отдельные группы вспомогательных веществ, химическая природа рассматриваемых соединений, их применение в технологии жидких, мягких и твердых лекарственных форм.

Предназначено для студентов, обучающихся по направлению «Химическая технология», профилю подготовки: «Химическая технология химико-фармацевтических препаратов и косметических средств» очного и заочного обучения. Оно является необходимым дополнением к рекомендуемой литературе по изучаемой дисциплине «Технология готовых лекарственных форм». Полезно магистрам и специалистам, занимающимся технологией готовых лекарственных форм.

Печатается по решению редакционно-издательского совета Ивановского государственного химико-технологического университета.

Рецензенты:

«Ивановская фармацевтическая фабрика» (начальник галенового цеха, А.В. Талакуева); доктор химических наук, М.Е. Ключева (ФГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации)

© Березина Г.Р., 2016

© ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», 2016

## Введение

Вспомогательные вещества играют значительную роль в технологии лекарственных форм. В редких случаях в состав лекарственной формы не входят компоненты, являющиеся носителями лекарственных веществ, призванные повысить биологическую доступность, облегчить проведение технологического процесса, изменить органолептические характеристики препарата и т. д. В имеющейся учебной литературе сведения о них представлены в разных источниках. Данное пособие призвано восполнить этот недостаток. Здесь рассматриваются растворители, основы для мазей и суппозиторий, корригенты, многочисленные вспомогательные вещества, применяемые при изготовлении таблеток, гранул, аэрозолей и других лекарственных форм заводского изготовления.

Сокращения: МЦ – метилцеллюлоза; АЦ – ацетилцеллюлоза;

ПАВ – поверхностно-активные вещества;

НПАВ – неионогенные ПАВ;

ВМС – высокомолекулярные соединения;

ПВП – поливинилпирролидон; ПВС – поливиниловый спирт;

ПЭО – полиэтиленоксиды; ЭЦ – этилцеллюлоза;

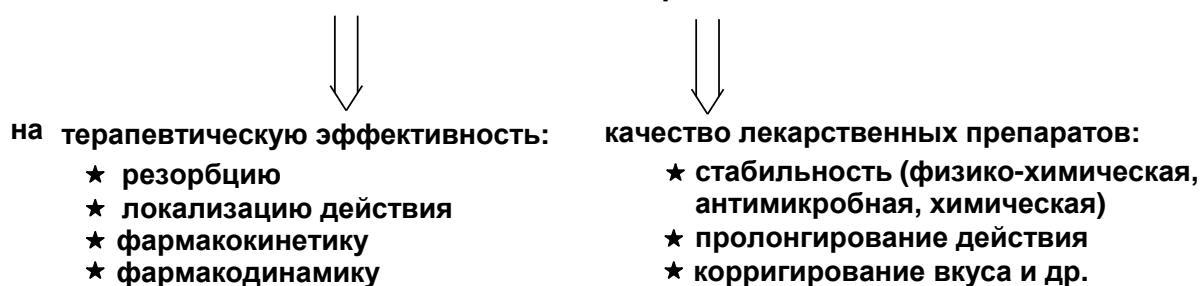
ТДС – твердые дисперсные системы.



## 1. Вспомогательные вещества в технологии готовых лекарственных форм

Вспомогательные вещества – это дополнительные вещества, необходимые для приготовления лекарственного препарата. Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения вспомогательных веществ. До недавнего времени к вспомогательным веществам относились соединения, обладающие фармакологической и химической индифферентностью. Однако выяснилось, что они могут повышать или снижать фармакологическую активность лекарственных веществ.

### Вспомогательные вещества влияют



Вспомогательные вещества являются вспомогательными ингредиентами почти всех лекарственных препаратов и при использовании вступают в контакт с органами и тканями организма.

К вспомогательным веществам относятся, например, растворители в жидких лекарственных формах или основы для мазей и суппозиториев, являющиеся носителями лекарственных веществ. В твердых лекарственных формах (порошки, таблетки, драже и др.) вспомогательные вещества придают необходимые лекарственным препаратам массу и объем, способствуют успешному проведению технологического процесса (связывающие, скользящие добавки), а также повышению биологической доступности препаратов (разрыхляющие, солюбилизующие компоненты). Вспомогательные вещества необходимы для повышения устойчивости дисперсных систем (стабилизаторы суспензий и эмульсий, загустители), неизменности химического состава лекарственных веществ (стабилизаторы растворов для инъекций, глазных капель), подавления развития микроорганизмов (консерванты), повышения раствори-

мости действующих веществ, продления терапевтического эффекта (пролонгаторы), исправления вкуса и запаха лекарственного средства (корригенты). Вспомогательные вещества оказывают весьма существенное влияние на биодоступность лекарственных веществ, поэтому их применение в составе конкретного лекарственного препарата должно быть обосновано предварительными экспериментальными исследованиями.

Правильным подбором вспомогательных веществ можно локализовать действие лекарственных средств. Например, для действия мази на эпидермис кожи используют вазелин, так как он не обладает способностью проникать в более глубокие слои кожи. Напротив, для таких лекарственных веществ, как гормоны, калия йодид, которые должны оказывать общее действие на организм, необходимо проникновение их через кожу, подкожную жировую клетчатку в кровяное русло. С этой целью в качестве мазевой основы используют соответствующие вещества, чаще всего их комбинации, которые повышают проницаемость клеточных мембран.

Вспомогательные вещества могут ускорять или замедлять всасывание лекарственных веществ из лекарственных форм, влиять на фармакокинетику. Например, диметилсульфоксид (ДМСО), добавленный в глазные капли, ускоряет проникновение антибиотиков в ткани глаза. Использование же метилцеллюлозы позволяет удерживать лекарственные вещества в тканях длительное время, что обеспечивает пролонгированное действие, которое необходимо при многих хронических заболеваниях. Например, в офтальмологии при глаукоме используют глазные капли пилокарпина гидрохлорида, приготовленные только на воде. С целью поддержания лечебной концентрации применяют те же глазные капли, но с добавлением пролонгирующих компонентов: метилцеллюлозы, поливинола и др.

Любая замена в прописи одного вспомогательного вещества на аналогичное другое вещество (например, различные виды крахмала, схожие консерванты, свекловичный или молочный сахар, полисахариды различной природы – производные целлюлозы или пектины) требует дополнительных биофармацев-

тических исследований. Применение вспомогательных веществ в технологии лекарственных форм требует всестороннего и тщательного изучения.

## **2. Требования к вспомогательным веществам**

К вспомогательным веществам предъявляется ряд требований:

1. Соответствие медицинскому назначению лекарственного препарата, т.е. обеспечение проявления надлежащего фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики. Вспомогательные вещества не должны оказывать влияния и изменять биологическую доступность лекарственного средства. Растворители должны обладать высокой растворяющей способностью, стабилизаторы суспензий и эмульсий – проявлять свои качества в низких концентрациях, высокая противомикробная активность должна быть у консервантов. Количество вспомогательного вещества, за исключением растворителей и основ, должно быть минимальным в лекарственной форме, отсюда и необходимость максимального проявления ими своих качеств.

2. Используемые количества должны быть биологически безвредны и биосовместимы с тканями организма, а также не оказывать аллергизирующего и токсического действия. При сложном составе многих лекарственных препаратов нередко наблюдаются различные формы взаимодействия между ингредиентами – комплексообразование, адсорбция и другие, что ведет в ряде случаев к изменению эффективности лекарств. Весьма чувствительны некоторые поверхностно-активные вещества, особенно ионогенные, к изменению pH раствора, к повышению температуры (при термической стерилизации) и другим воздействиям. Таким образом, вспомогательные вещества должны также обладать достаточной стабильностью как при хранении, так и в растворе, например, в лекарственной форме.

3. Соответствие формообразующих свойств изготавливаемой лекарственной форме. Вспомогательные вещества должны придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-

химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность. Они не должны оказывать отрицательного влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов: вкус, запах и цвет.

4. Отсутствие химического или физико-химического взаимодействия с лекарственными веществами, упаковочными и укупорочными средствами, а также материалом технологического оборудования в процессе приготовления лекарственных препаратов и при их хранении. Следствием различных взаимодействий может быть снижение эффективности, а в отдельных случаях даже проявление токсических свойств лекарственного препарата.

5. Соответствие в зависимости от степени чистоты изготавливаемого препарата (как конечного продукта) требованиям предельно допустимой микробной контаминации; возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов.

6. Экономическая доступность. Необходимо сокращать список веществ, используемых в пищевой промышленности.

### **3. Микробная контаминация и стабильность лекарственных препаратов**

Многие лекарственные препараты могут служить средой для развития микроорганизмов. Микрофлора в лекарственных формах представлена чаще всего кокками и споровыми палочками, дрожжевыми и нитчатými грибами. Наличие микроорганизмов в лекарственных препаратах представляет определенную опасность для больного, является причиной порчи лекарств, особенно жидких. В жидких лекарственных формах микробная порча может проявляться по-разному – изменяется окраска, образуется осадок или опалесценция, иногда меняется pH среды. Жидкие лекарственные формы, такие как настои и отвары, которые содержат органические кислоты, соли, сахарный сироп и др., наиболее нестабильны.

Микробная контаминация глазных капель может вызвать вторичное инфицирование глаза, весьма чувствительного органа, что приводит к более тяжелым последствиям.

Возможна микробная загрязненность мазей как аптечного, так и заводского изготовления. Даже твердые лекарственные формы (таблетки, драже, гранулы), считавшиеся в течение длительного времени наиболее благополучными в отношении бактериологической чистоты, не свободны от микроорганизмов. Так, микробное загрязнение таблеток связано как с применением нестерильных лекарственных и вспомогательных веществ, так и с процессом их производства, в основном на стадиях влажной грануляции и упаковки, а также при хранении. То же самое относится к порошкам, капсулам, пилюлям.

Источниками микробного загрязнения могут быть лекарственные и вспомогательные вещества, вспомогательные материалы – пробки, фильтры, вата, воздух производственных помещений.

Одним из главных источников попадания микроорганизмов в жидкие лекарственные формы является дистиллированная вода. Содержание в ней микроорганизмов зависит от условий сбора и хранения, условий подачи ее на рабочее место. В момент получения дистиллированная вода, как правило, стерильна, а микробная контаминация происходит чаще всего при прохождении ее через трубопроводы и из-за нестерильности приемников.

Многие лекарственные вещества также загрязнены микроорганизмами, например, крахмал, сахар, глюкоза, натрия гидрокарбонат, кодеин, кофеин и его соль и т. д. Микрофлора в значительных количествах содержится в тальке, который используется при производстве таблеток, ароматных водах и др.

Микроорганизмы могут быть и на посуде для изготовления и отпуска лекарственных препаратов. Особую опасность представляет посуда, поступившая от больных и из отделений больниц, так как на ней может встретиться, наряду с сапрофитами, и патогенная микрофлора. Отсюда необходимость тщательной обработки бывшей в употреблении посуды и ее последующей стерилизации.

Лекарственные препараты чаще всего загрязнены сапрофитами, которые распространены в окружающей среде – воздухе, воде, почве, растениях и т.д. Оказываясь в необычных для них условиях, микроорганизмы способны вырабатывать адаптивные вещества – ферменты, позволяющие им приспособиться к новым условиям существования. Микроорганизмы могут выживать в лекарственных препаратах и при отсутствии питательных веществ. Многие сапрофиты способны разлагать самые разнообразные вещества. Так, гнилостные бактерии, выделенные из лекарственных препаратов, способны к глубокому расщеплению белков, липидов и других веществ. Следовательно, химические соединения самых разнообразных групп могут быть использованы микроорганизмами как питательные вещества. Этому способствует возможность проникновения химических соединений внутрь клетки через цитоплазматические мембраны и синтез микроорганизмами ферментов, необходимых для метаболизма поступающих в клетку веществ.

Для осуществления биосинтеза и обмена белковых веществ необходимо присутствие углеродсодержащих соединений. Из лекарственных веществ – это, в первую очередь, сахара, многочисленные спирты (глицерин, эритрит и др.), карбоновые кислоты, образующиеся при окислении сахаров (глюконовая, глюкуроновая и др.). Некоторые микроорганизмы усваивают молочную, лимонную и особенно уксусную кислоты, а также этиловый спирт. Микроорганизмы способны к ассимиляции ароматических соединений, кольца которых расщепляются между двумя углеродными атомами, каждый из которых связан с гидроксильной группой.

Микроорганизмам также жизненно необходим и другой элемент – азот. В тех случаях, когда азот не фиксируется микроорганизмами из воздуха, он используется ими из неорганических соединений, содержащих атом азота различной степени окисления. Микробы легче усваивают азот, содержащийся в ионе аммония, однако источником азота могут быть пурины и пиримидины. Сера, также необходимая для развития всех микроорганизмов, используется в форме сульфат-иона, который восстанавливается до сульфид-иона. Витаминами

ны, необходимые для клеточного обмена и роста всех живых существ, микроорганизмы не способны синтезировать сами и получают их в готовом виде.

Следовательно, многие необходимые для жизнедеятельности микроорганизмов вещества или элементы содержатся в лекарственных веществах. Учитывая, что сапрофиты способны вырабатывать соответствующие ферменты и тем самым расщеплять молекулы лекарственных веществ, последние могут служить источником элементов, необходимых для развития микрофлоры. Так, дрожжевые и нитчатые грибы способны разрушать многие гликозиды и алкалоиды.

Микроорганизмы, кроме разрушения индивидуальных лекарственных веществ, могут вызывать и нежелательные изменения в лекарственных формах. Интенсивность разрушения лекарственных веществ и лекарственных препаратов зависит от концентрации лекарственных веществ, влажности в объекте, температуры хранения, от природы содержащихся веществ, влияет также и срок хранения препарата, что особенно важно учитывать для готовых лекарственных средств.

Если лекарственный препарат утратил свои исходные свойства, то он бесполезен, а иногда и вреден для больного, так как не оказывает необходимого лечебного действия. Микроорганизмы и продукты их обмена могут способствовать ухудшению состояния больного. Наибольшую опасность в этом отношении представляют собой глазные лекарственные формы, особенно нестерильные глазные капли. В связи с этим во многих странах мира разработаны предельно допустимые нормы содержания непатогенных микроорганизмов для нестерильных лекарственных препаратов.

Бактериологическое состояние лекарственных препаратов зависит:

- от соблюдения санитарных норм и гигиенических мероприятий при изготовлении;
- чистоты сырья и вспомогательных материалов;
- упаковки;
- гигиены производственного процесса и других факторов.

Целый ряд лекарственных форм необходимо готовить в асептических условиях. Это лекарственные формы для инъекций, для глаз, с антибиотиками, для детей в возрасте до 1 года, концентраты, а также лекарственные формы, наносимые на раневую поверхность. Полное устранение микроорганизмов в лекарственной форме обеспечивает стерилизация на заключительном этапе изготовления. Важное значение имеет и упаковка препарата.

#### **4. Растворители и экстрагенты**

Изготовление лекарственных препаратов связано с применением различных жидкостей, необходимых для растворения и извлечения фармакологически активных веществ. В зависимости от назначения эти жидкие вещества могут быть растворителями или экстрагентами. Растворители – это индивидуальные химические соединения или смеси, способные растворять различные вещества, т.е. образовывать однородные системы – растворы, состоящие из 2-х и более числа компонентов. К растворителям относятся вещества, обладающие свойствами: 1) активной растворимостью; 2) неагрессивностью к растворяемому веществу и аппаратуре; 3) минимальной токсичностью и огнеопасностью; 4) доступностью и дешевизной.

Экстрагенты – это растворители, использованные при экстракции растительного или биологического материала либо при экстракции из жидкостей тех или иных ценных веществ.

К растворителям, используемым в качестве экстрагентов, предъявляются дополнительные требования:

- 1) избирательная (селективная) растворимость;
- 2) высокие диффузионные способности, обеспечивающие хорошее проникновение его через поры частичек растительного материала и стенки клеток;
- 3) способность препятствовать развитию в вытяжке микрофлоры;
- 4) летучесть, по возможности низкая температура кипения, легкая регенерируемость.



Все растворители и экстрагенты подразделяются на неорганические и органические. Из класса неорганических соединений вода имеет наибольшее значение.

## **Вода**

### **Вода дистиллированная (Aqua destillata)**

Качество воды дистиллированной регламентируется ГФ XI. Она должна быть бесцветной, прозрачной, без запаха и вкуса, значение рН в пределах 5,0–6,8, сухой остаток не должен превышать 0,001 % (т.е. 1 мг в 100 мл), в ней должны отсутствовать нитраты, нитриты, сульфаты, хлориды, кальций, тяжелые металлы, углерода диоксид, допускаются следы аммиака (0,00002 %).

### **Вода деминерализованная (Aqua demineralisata)**

Для обессоливания воды применяются различные установки. Принцип действия основан на том, что вода освобождается от солей при пропускании ее через ионно-обменные смолы. Основной частью таких установок являются колонки, заполненные катионитами и анионитами. Активность катионитов определяется наличием карбоксильной или сульфоновой групп, обладающих способностью обменивать ионы  $H^+$  на ионы щелочных и щелочноземельных металлов. Аниониты – продукты полимеризации аминов с формальдегидом, обменивают свои гидроксильные группы на анионы.

### **Очищенная и апиrogenная вода**

Сегодня в фармацевтической промышленности используется только вода очищенная (пермеат) (ФС 42-2619-97) и вода для инъекций (ФС 42-2620-97).

Вода очищенная должна иметь рН 5-7, не содержать хлоридов, сульфатов, нитратов, восстанавливающих веществ, кальция, диоксида углерода, тяжелых металлов, нормируется содержание аммиака.

В 1 мл воды очищенной не должно быть более 100 микроорганизмов.

Качество воды очищенной зависит:

- от качества исходной воды;
- совершенства используемой аппаратуры и правильности ее эксплуатации;

- соблюдения условий сбора и хранения воды очищенной.

Принцип работы установки основан на методе обратного осмоса, т.е. фильтрации жидкости с малой концентрацией растворенных веществ через полупроницаемые мембраны под воздействием избыточного давления жидкости. При этом из пермеата снимается 98 % растворенных солей. Остаток солей снимается при помощи фильтров.

В процессе очистки из воды удаляются:

- Fe (фильтр грубой очистки);
- соли (обратный осмос);
- микроорганизмы;
- пирогены (мембраны 5 мкм и 0.22 мкм).

1. Блок предподготовки – фильтр с пределом задержания 5 мкм:

Zn – 80 %; Mn – от 50 до 96 %; Fe – от 60 до 95 %; цезий и стронций – 99 %; фенол – 65 %; хлорорганика – 85 %; аммиак – 35 %; нитриты – 58 %; нитраты – 80 %; бактерии – 95 %; диоксин – 99 %.

2. О-о установка. Соли 90-95 %.

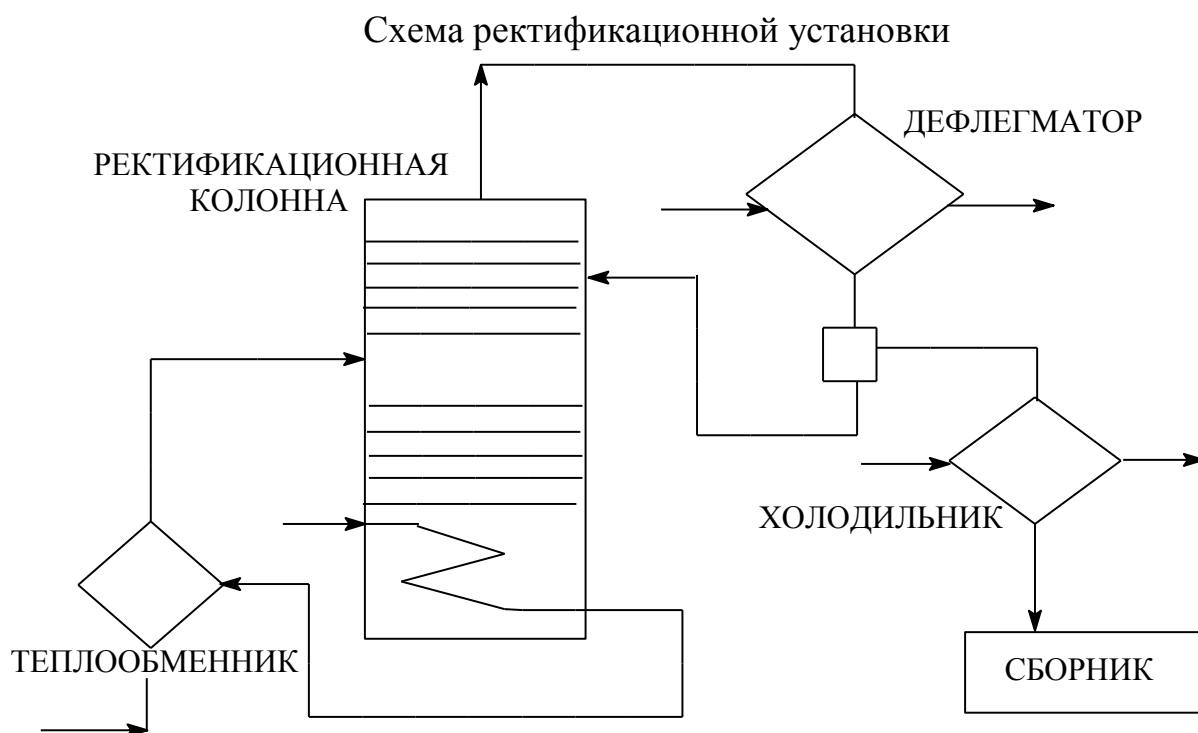
3. Блок финишной очистки. Выходит сверхчистая вода.

## **Органические растворители и экстрагенты**

**I. Этиловый спирт** – в фармацевтической промышленности применяется спирт, получаемый путем сбраживания крахмалосодержащего сырья – в основном картофеля.

Сброженное сусло – бражка содержит 8–10 % спирта. Путем перегонки из нее получается спиртовой сырец, содержащий до 88 % спирта. В спирте-сырце всегда содержатся примеси 0,3–0,4 %, которые ухудшают вкусовые качества спирта, придают ему неприятный запах и которые очень вредны для здоровья человека. К ним относятся летучие органические кислоты (уксусная, молочная, масляная); сивушные масла (высшие спирты – пропил, изобутил); эфиры (уксусно-этиловый, масляно-этиловый) и альдегиды (уксусный и др.).

В связи с этим спирт-сырец подвергается многократной перегонке, называемой ректификацией, в результате которой содержание примесей уменьшается в 300 раз. При этом дополнительно происходит укрепление спирта до 95–96 %. В ректификационной колонне сначала удаляются головные, т.е. легко кипящие примеси (кислоты, эфиры и альдегиды). В процессе ректификации часть конденсата из дефлегматора (флегма) отводится обратно в аппарат, чтобы, находясь в контакте с парами спирта, способствовать его укреплению. Высококипящие сивушные масла остаются в «хвостовых» примесях.



*Свойства спирта как растворителя и экстрагента:*

1. Является хорошим растворителем алкалоидов, гликозидов, эфирных масел, смол и других веществ, которые в воде растворяются плохо.
2. Чем ниже концентрация спирта, тем легче он проникает внутрь клеток.
3. Анактивирует ферменты.
4. Является бактерицидной средой. В растворах, содержащих 20 % спирта, не развиваются ни микроорганизмы, ни плесень.

5. Спирт фармакологически неиндифферентен. Он оказывает как местное, так и общее действие, что необходимо учитывать при производстве извлечений.

6. Спирт достаточно летуч и спиртовое извлечение легко сгущается до густых жидкостей и порошкообразных веществ, огнеопасен. Выпаривание и сушка – под вакуумом.

**II.** *Глицерин*, смешивается с водой и спиртом, не растворим в эфире и жирных маслах. Входит в состав извлекаемых смесей.

**III.** *Ацетон*, смешивается с водой и органическими растворами.

**IV.** *Этиловый эфир*, растворяется в 12 частях воды. Смешивается со спиртом, хлороформом, петролейным эфиром.

**V.** *Бензины* (смесь углеводородов), быстро улетучиваются.

**VI.** *Хлороформ* смешивается со спиртом, эфиром, бензином; трудно растворяется в воде (1:200).

**VII.** *Масла растительные* – персиковое, миндальное, подсолнечное; смешиваются с эфиром, хлороформом, бензином, не смешиваются со спиртом и водой.

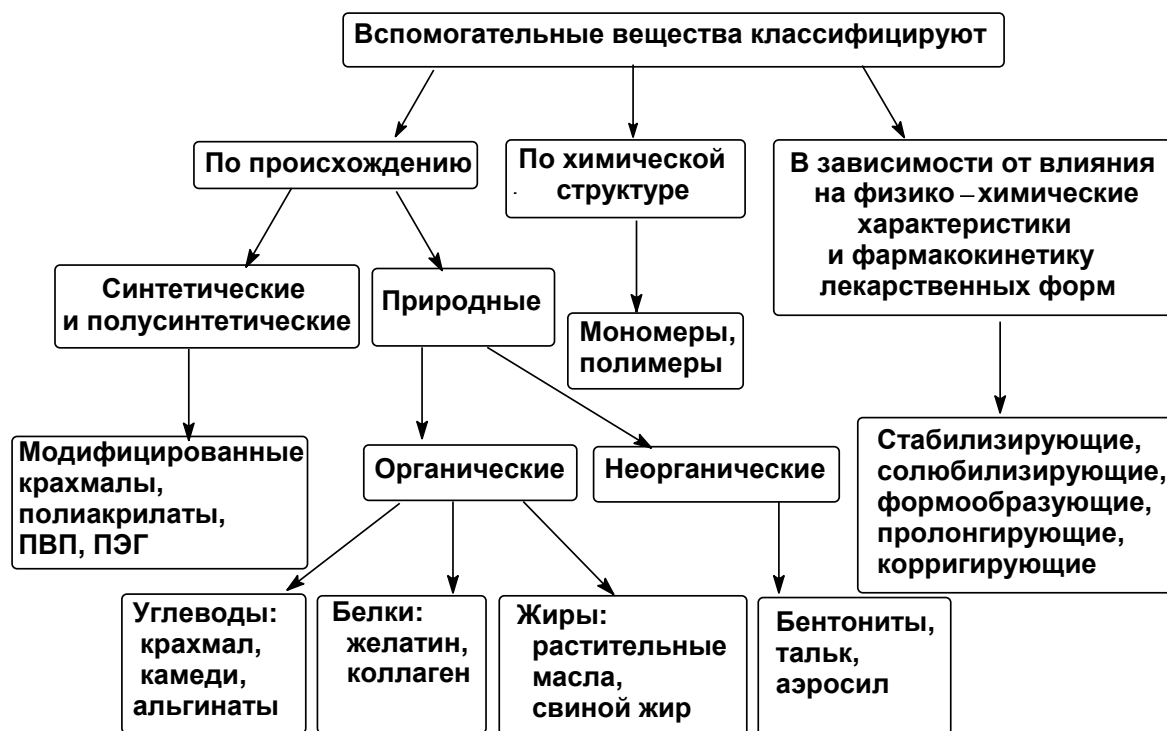
## **5. Классификация вспомогательных веществ**

Номенклатура вспомогательных веществ, используемых в технологии лекарственных форм, весьма многочисленна, поэтому с целью систематизации и облегчения дальнейшего их изучения и правильного подбора целесообразна их классификация.

В основе классификации вспомогательных веществ лежит ряд признаков: 1) природа (в том числе химическая структура); 2) влияние на технологические характеристики и фармакокинетику лекарственной формы.

Вспомогательные вещества природного происхождения получают путем переработки сырья растительного и микробного происхождения, а также минералов. На вещества природного происхождения приходится 1/3 вспомогательных веществ. Растительные биополимеры используют в качестве эмульгаторов, стабилизаторов, пролонгаторов и для других целей при производстве го-

товых лекарственных форм. Они обладают высокой биологической безвредностью, но подвержены микробной контаминации. Использование стерилизации и добавление консервантов может снизить до предельно допустимых норм микробную контаминацию природных вспомогательных веществ.



Синтетические и полусинтетические вещества находят более широкое применение. Этому способствует их доступность, т.е. возможность синтеза веществ с заданными свойствами. Например, производные метилцеллюлозы: Натриевая соль метилцеллюлозы растворима в воде, а оксипропилцеллюлоза нерастворима, поэтому она используется для покрытия оболочками таблеток и драже с целью защиты лекарственных веществ от кислой среды желудочного сока и т.д.

Производные ланолина (ацетилированные, оксиэтилированные и др.) в отличие от ланолина по составу тождественны кожному жиру человека, не вызывают аллергических реакций и ввиду меньшей вязкости по сравнению с ланолином удобнее при изготовлении мазей. И еще очень важно: синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества могут заменить ряд пищевых продуктов.

По химической структуре вспомогательные вещества являются высокомолекулярными соединениями (ВМС). К ним относятся природные и синтетические вещества с  $M_n \geq 10000$ . Их молекулы представляют собой длинные нити, переплетающиеся между собой или свернутые в клубки. Высокомолекулярные соединения используются в технологии всех лекарственных форм: как основы для мазей, суппозиторий, пилюль, стабилизаторы, пролонгирующие компоненты, как вещества, исправляющие вкус. Введение в технологию новых высокомолекулярных соединений позволило создать новые лекарственные формы: многослойные таблетки длительного действия, спансулы (гранулы, пропитанные раствором высокомолекулярных соединений), микрокапсулы; глазные лекарственные пленки; детские лекарственные формы. Широкое применение высокомолекулярных соединений в технологии лекарственных форм основано также и на поверхностно-активных свойствах. В зависимости от химической структуры различают 3 типа поверхностно-активных веществ (ПАВ): катионные, анионные, неионогенные. Все типы в той или иной степени используются в фармацевтической технологии как гидрофиллизаторы, солюбилизаторы, эмульгаторы, стабилизаторы и др.

Среди различных групп ПАВ катионоактивные ПАВ – наиболее сильные бактерицидные средства. Благодаря сочетанию поверхностно-активных и бактерицидных свойств они перспективны для применения в фармацевтической технологии. Это соли моночетвертичных аммониевых соединений (этония хлорид, тиония хлорид).

Однако наибольшее применение в последнее время находят неионогенные ПАВ (НПАВ). Эту группу составляют оксиэтильные производные ряда органических соединений, моноэфиры сахарозы, глицериды высокомолекулярных жирных кислот, эфиры жирных кислот и многоатомных спиртов и их оксиэтильные производные, получившие название спенов, и др. Исследования показали, что ПАВ, изменяя физико-химические свойства лекарственных форм, могут оказывать также заметное влияние на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов. Низкие концентрации ПАВ увеличивают всасывание

сульфаниламидов, барбитуратов, некоторых эфиров кислоты салициловой, гидрокортизона и, наоборот, высокие концентрации многих ПАВ понижают резорбцию лекарственных веществ из растворов.

## 6. Природные вспомогательные вещества

*Крахмал* – природный полимер  $\alpha$ -глюкозы, состоит из 2-х фракций – амилазы и амилопектина. Амилаза растворяется в теплой воде, а амилопектин только набухает и образует вязкие студни. По внешнему виду крахмал – это белый нежный порошок без запаха и вкуса, нерастворим в холодной воде, спирте, эфире.

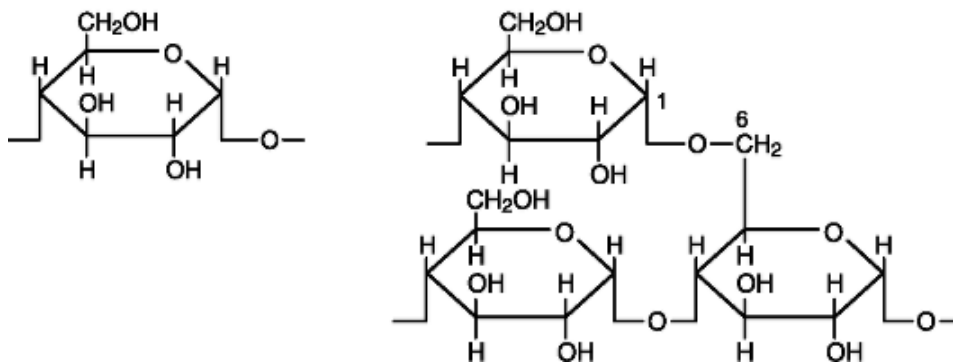
*Крахмал*



Переход крахмала в раствор может происходить только при нагревании. Свойства крахмала (набухаемость, растворимость, вязкость раствора) определяются прежде всего источником, из которого он выделен. В частности, вязкость 5 % геля картофельного крахмала в 2 раза выше рисового. Крахмал используют практически во всех лекарственных формах (таблетках в качестве наполнителя и порофора; пилюлях (в смеси с глюкозой и сахаром) в качестве наполнителя; мазях в качестве загустителя; суспензиях и эмульсиях в качестве стабилизатора (10 % раствор); в качестве сорбента энтеральных лекарственных форм. Гелеобразование крахмалов определяется содержанием амилопектина. Чем выше содержание амилопектина, тем более вязким является гель; чем

больше в крахмале амилозы, тем менее вязким становится гель и менее выражена зависимость вязкости от температуры.

*Химические формулы амилозы и амилопектина*

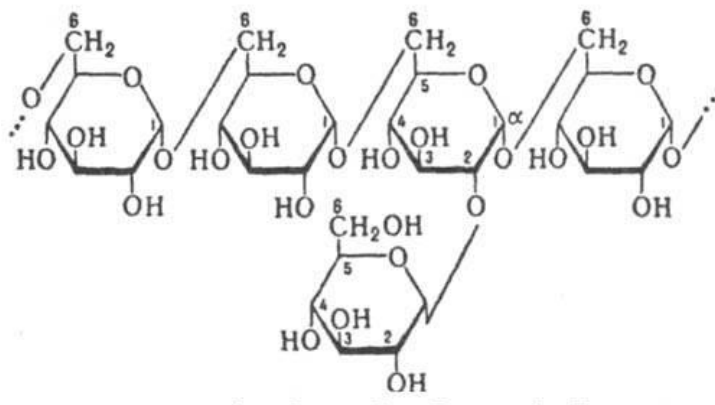


*Пространственная структура молекулы амилозы*



*Декстран* – полисахарид (продукт микробиологического синтеза).

*Химическая формула декстрана*



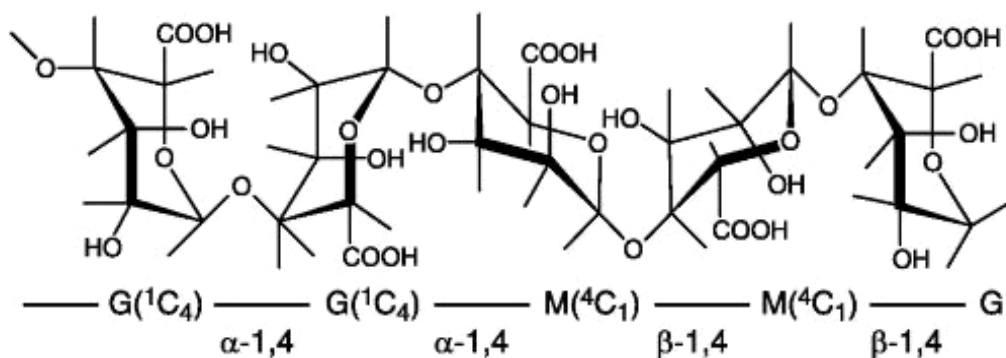


Гели его используются как основа для мазей. Из декстрана получают препарат – полиглюкин, представляющий собой 6 % раствор частично гидролизованного декстрана в изотоническом растворе хлорида натрия. Применяется как плазмозамещающий раствор.



*Альгинаты* – кислота альгиновая и ее соли. Кислота альгиновая получается из морских водорослей, используется в качестве разрыхляющих, эмульгирующих, пролонгирующих, пленкообразующих вспомогательных веществ, а также для приготовления мазей и паст. Альгинат натрия медицинский – аморфный порошок, без запаха; медленно растворим в воде с образованием мутных коллоидных растворов; практически нерастворим в 95 % спирте, эфире, хлороформе.

#### *Структура альгинатов*

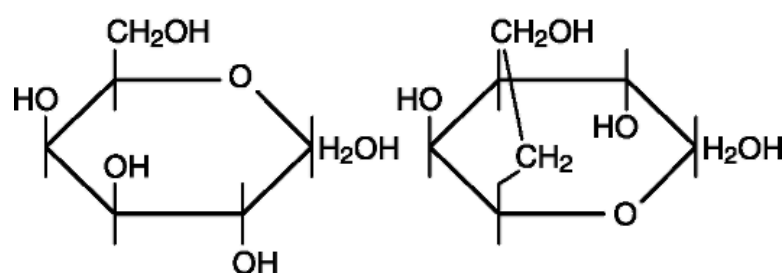


Альгинаты двухвалентных и поливалентных металлов (медь, алюминий, цинк, железо, стронций, свинец, барий) не растворяются в воде. Катионы тяже-

лых металлов имеют большее сродство к альгиновой кислоте, поэтому вытесняют из альгината натрия катионы натрия и связываются с альгиновой кислотой. Это свойство определяет применение альгинатов в медицине в качестве детоксикантов и радиопротекторов при выведении из организма солей тяжелых металлов.

*Агароид (агар-агар)*. В состав входят глюкоза и галактоза, а также минеральные элементы (Ca, Mg, S и др.). Получают из морских водорослей.

*Структура D-галактопиранозы и 3,6-ангидро-L-галактопиранозы*

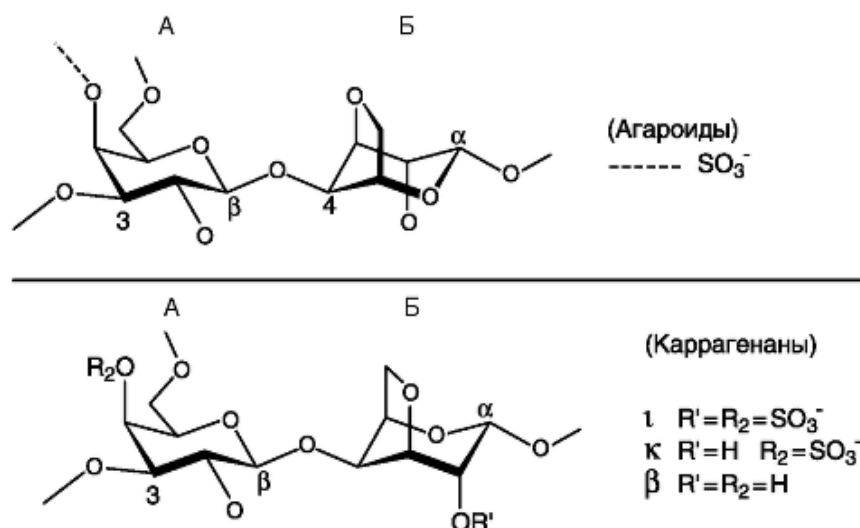


L-галактопираноза

В отличие от большинства полимеров характерным свойством агара является способность образовывать плотные *термообратимые гели*, способные к разжижению при высокой температуре и восстановлению плотности при охлаждении. Агар-агар нерастворим в холодной воде, полностью растворяется только при температуре от 95 до 100 °С. Горячий раствор является прозрачным и ограниченно вязким. При охлаждении до температур 35–40 °С он становится чистым и крепким гелем, который является термообратимым. При нагревании до 85–95 °С он опять становится жидким раствором, снова превращающимся в гель при 35–40 °С. Агар-агар имеет наилучшие показатели густоты по сравнению с такими веществами, как каррагенан, пектин, желатин.

Агар-агар в 0,1 % концентрации обладает стабилизирующими, разрушающими и скользящими свойствами в составе таблетлируемых материалов.

## Агароиды



В смеси с глицерином в 1,5 % концентрации он может быть использован в качестве мазевой основы. Агар обладает и корригирующим эффектом, смягчая неприятный вкус лекарственных веществ.

*Пектин* – природный полимер, состоящий из остатков D-галактуроновой кислоты, соединенных через 1,4-гликозидную связь в полимерную цепочку. Пектин содержится в большом количестве в ягодах, фруктах, клубнях и стеблях растений. Он локализован в первичной клеточной стенке всех высших растений. Обладает желатинирующей способностью.

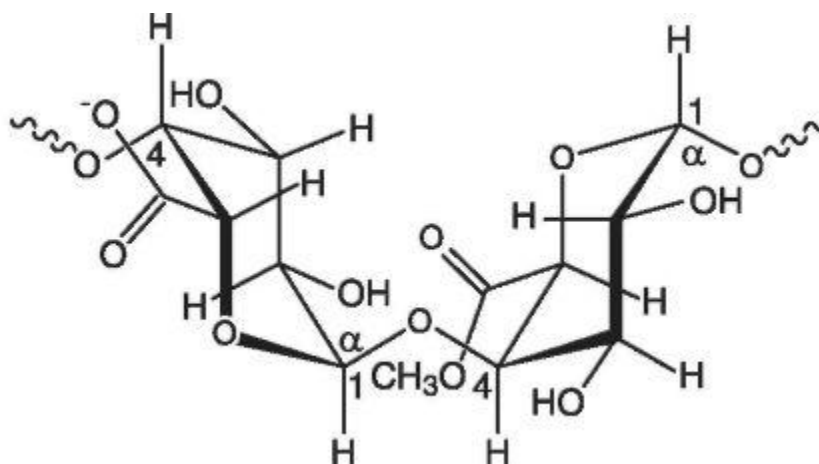
В порошке пектина в малых количествах присутствуют остатки нейтральных моносахаридов L-арабинозы, D-галактозы, D-ксилозы и фруктозы, которые присоединены к пектиновым молекулам в виде боковых цепей, а в главную цепь включается рамноза, являющаяся узлом изгиба молекулы пектина.

В зависимости от количества замещенных карбоксильных групп пектин может обладать различной степенью этерификации. Если более 50 % карбоксильных групп содержат остатки метилового спирта, то это высокоэтерифицированные пектины, если степень этерификации ниже 50 % – низкоэтерифицированные.

## Пектин



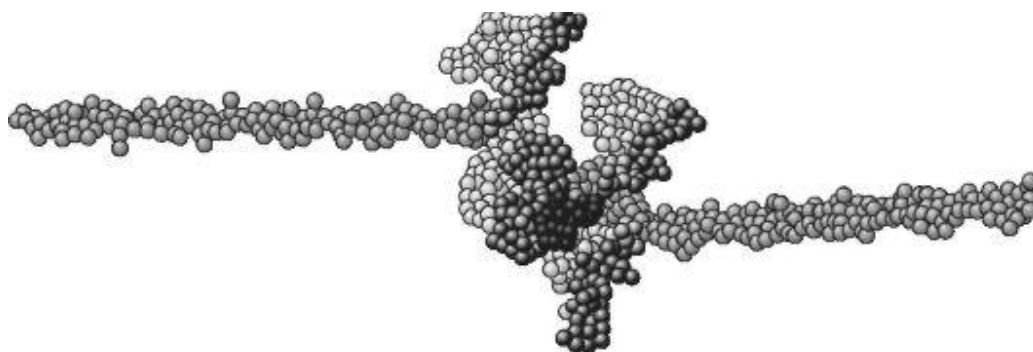
### Химическая формула пектина



Они имеют разные механизмы желирования: первые образуют гели в присутствии сахара и кислоты, при этом содержание сухих веществ в среде должно быть не менее 50 %, а pH 2,8–3,4. При одинаковых условиях и высоких температурах высокоэтерифицированные пектины желируют быстрее, чем низкоэтерифицированные.

В зависимости от состава для каждого пектина характерна определенная температура желирования, выше которой гель не образуется. Пектины со степенью этерификации выше 72 % могут желировать при 90 °С, в то время как температура желирования пектина со степенью этерификации 50–60 % – около 60 °С.

## Трёхмерная структура молекулы

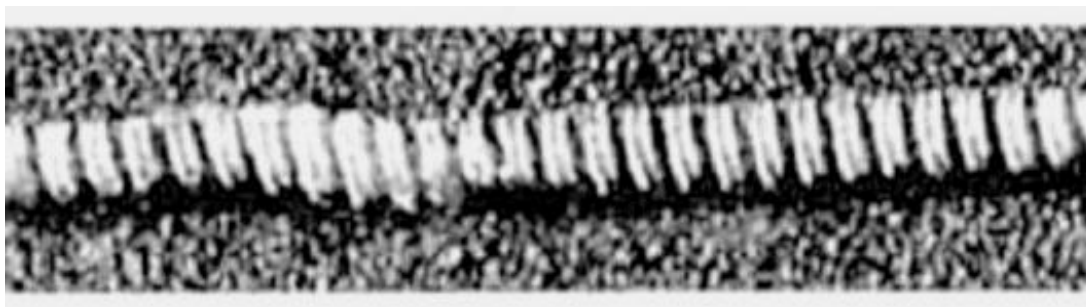


Пектин используется в качестве основы жевательных таблеток, загустителя мазей, сиропов, для создания детских лекарственных форм.



*Коллаген* – основной белок соединительной ткани, состоит из молекул, имеющих уникальную трехспиральную структуру, и составляет около 1/3 всех белков организма млекопитающих. Источником (около 95 %) является кожа крупного рогатого скота, получают путем щелочно-солевой обработки. Коллаген относится к активным носителям. Совокупность биологических свойств коллагена (отсутствие токсичности, полная резорбция в организме, стимуляция репаративных процессов) и его технологические свойства создают возможность широкого использования его в технологии лекарственных форм. Продукты его биodeградации (аминокислоты, полипептиды), утилизируясь организмом, оказывают стимулирующее действие на репаративные процессы, что приводит к ускорению заживления ран, язв.

### *Фибрилла коллагена (электронный микроскоп)*



Коллаген применяется в виде пленок с фурацилином, кислотой борной, маслом облепиховым, метилурацилом, а также в виде вспомогательного вещества в основах для мазей, суппозиториях, в качестве эмульгатора и стабилизатора суспензий и эмульсий, пролонгатора в глазных каплях и пленках, растворах для инъекций, наполнителя в таблетках. В растворах коллаген обычно используют в концентрации 0,05–0,5 %, мазях 3–5 %, суппозиториях 15–20 %.

*Желатин* представляет собой смесь белковых веществ животного происхождения, продукт частичного гидролиза коллагена. По внешнему виду представляет собой бесцветные или слегка желтоватые просвечивающие пластинки без запаха. Препарат набухает в холодной воде, поглощая от 6 до 10 частей воды от собственного веса, растворим (после набухания) в горячей воде.

### *Желатин*

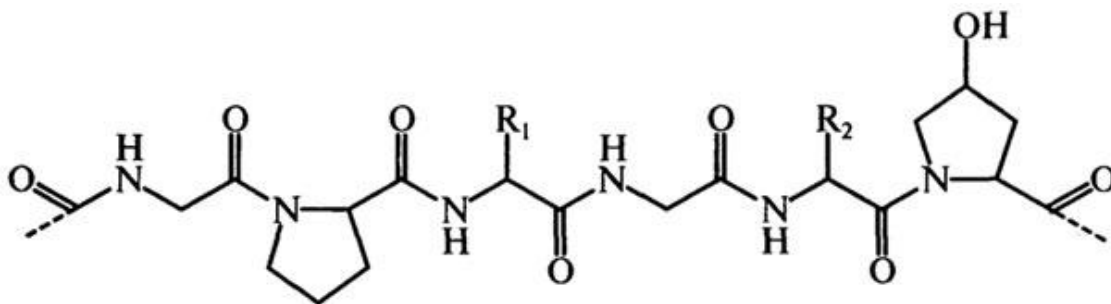


Желатин несовместим с солями тяжелых металлов. Получают при выпаривании обрезков кожи, ВМС белковой природы, содержит гликокол, аланин,

аргинин, лейцин, лизин, глутаминовую кислоту. Желатин является активным эмульгатором и стабилизатором. Эмульсии получают густыми, плотными, однако они быстро подвержены микробной контаминации. Поэтому для эмульгирования применяют сухой гидролизат желатина – желатозу.

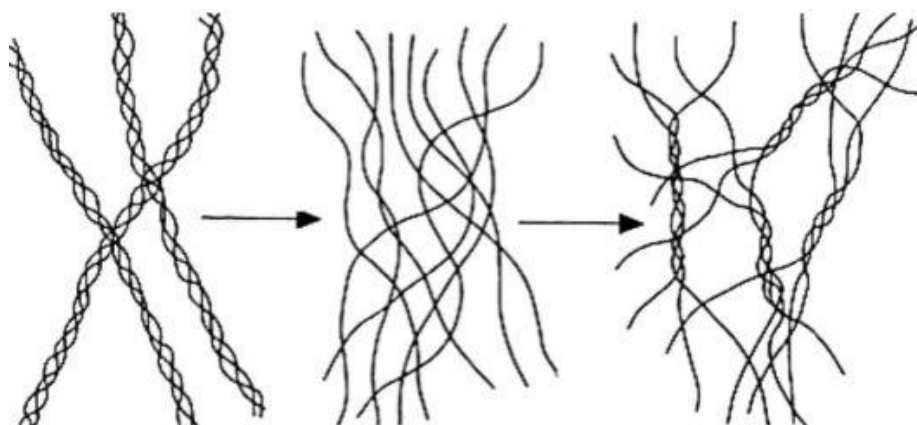
*Аминокислотный состав желатина, %:*

глутаминовая кислота 9,71; пролин 13,63; аспарагин 5,7; лейцин 3,66; аргинин 7,67; глицин 23; аланин 9,37; гидроксипролин 11,76; другие 15,50.



Желатин используется для изготовления мазей, желатиновых капсул, суппозитория, в производстве таблеток. Растворы желатина применяют для остановки желудочных, кишечных кровотечений.

*Механизм гелеобразования желатина*



*Желатоза* – продукт частичного гидролиза желатина. По внешнему виду желтоватый, аморфный порошок со своеобразным запахом, медленно растворим в воде, практически нерастворим в спирте, эфире. Применяется в качестве стабилизатора суспензий и эмульсий.



Из неорганических полимеров чаще используются бентонит, аэросил, тальк.

*Бентонит* – в виде минералов кристаллической структуры размером частиц 0,01 мм. Общая формула:  $Al_2O_3 \cdot SiO_2 \cdot n H_2O$  (содержит 90 % оксидов Al, Si, Mg, Fe, еще катионы  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ). Способность к набуханию и гелеобразованию позволяет использовать их в производстве мазей, таблеток, порошков, гранул. Увеличение объема и ионообменные реакции бентонитов используются для очистки растворов.

Молекулы бентонитов при набухании захватывают примеси, коагулируют посторонние белки, освобождая растворы от опалесценции. Бентониты обеспечивают лекарственным препаратам мягкость, дисперсность, высокие адсорбционные свойства, легкую отдачу лекарственных веществ.



*Аэросил* – кремния диоксид  $SiO_2$ , очень легкий микронизированный порошок с выраженными адсорбционными свойствами. Применяют для стабилизации суспензий.



## *Аэросил*



Аэросил способствует лучшей фиксации суспензий на коже, усиливая терапевтический эффект. Загущенную способность аэросила используют при получении гелей для мазевых основ, а адсорбционные свойства – для стабилизации сухих экстрактов (уменьшается их гигроскопичность). Аэросил применяют при изготовлении гигроскопичных смесей как диспергатор и в качестве скользящего вспомогательного вещества для улучшения сыпучести порошковой смеси.

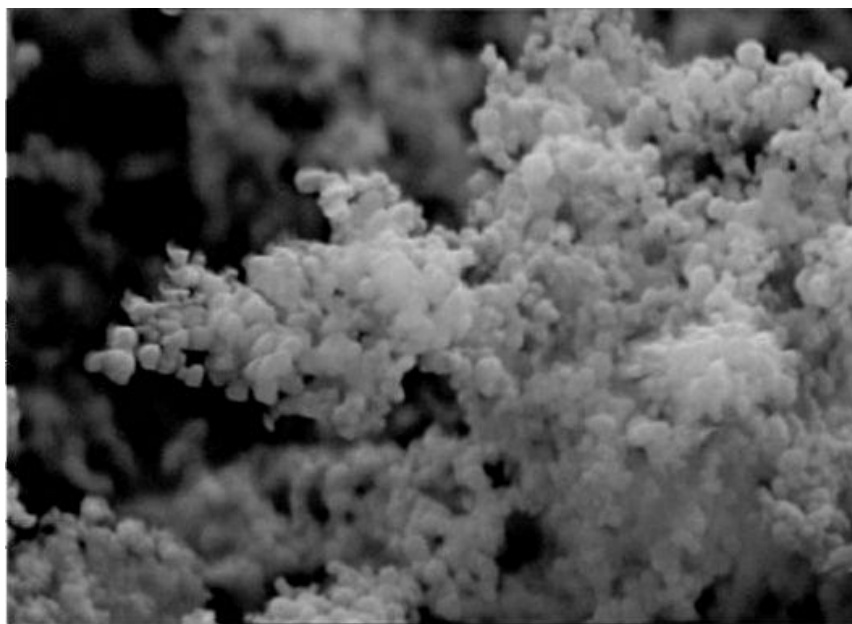
*Таблетки, покрытые оболочкой, содержащей аэросил*



Введение аэросила улучшает процессы покрытия таблеток оболочкой, механическую прочность оболочки, предотвращая налипание таблеток при покрытии, уменьшает время сушки, а также стабилизирует устойчивость суспензии. Таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике и содержащей 0,3 % аэросила, имеют лучший внешний вид в сравнении с контролем.

Аэросил также улучшает твердость, скорость распадаемости таблеток и растворения активного вещества. Улучшая реологические свойства смешанных порошков, аэросил минимизирует отклонения в массе отдельных таблеток, так как существенно улучшает сыпучесть таблеточных масс. Увеличение сыпучести порошков объясняется шарообразной структурой мельчайших частиц аэросила.

*Частицы аэросила (электронный микроскоп)*



*Тальк* – природный минерал сложного химического состава: окись магния ( $MgO$ ) – 37,7 %, двуокись кремния ( $SiO_2$ ) – 63,5 %, вода ( $H_2O$ ) – 4,8 %, примеси оксида алюминия ( $Al_2O_3$ ), оксида никеля ( $NiO$ ). Частицы талька имеют пластинчатую форму, благодаря этому он обладает свойством снижать трение частиц друг о друга и о технологический инструмент.

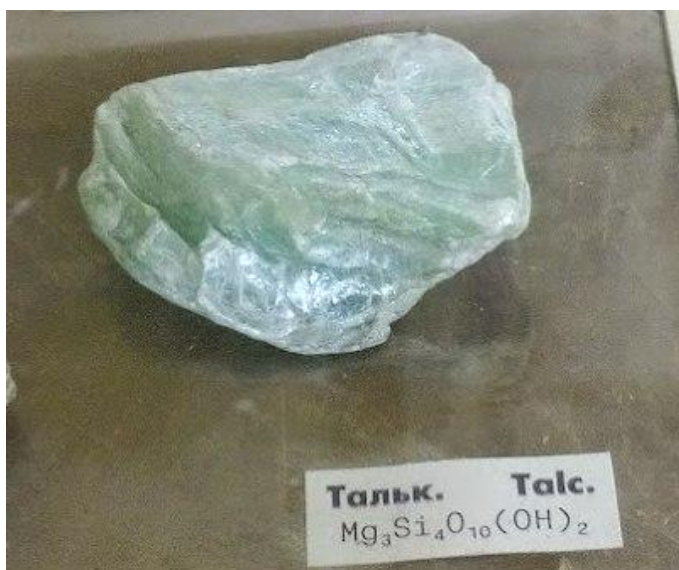
Применение талька в фармацевтическом производстве позволяет добиться таких свойств конечного продукта, как:

- улучшение стойкости к истиранию (гидрофобность);
- улучшение реологических свойств;
- увеличение стабильности хранения.

Основное использование талька в фармации:

- создание присыпок для кожи;
- использование в составе мазей в качестве антиперсперанта;
- введение в состав таблеточных масс для снижения трения в процессе прессования;
- введение в водно-дисперсионные составы для покрытия таблеток оболочками.

*Кристалл минерала талька*



Введение в состав суспензии до 4 % талька препятствует слипанию таблеток при нанесении пленочной или дражированной оболочки.

*Воски* – многокомпонентные липиды.

*Животные воски* – это либо отложения (пчелиный воск), либо выделения (ланолин), либо продукты, образующиеся совместно с триглицеридами и составляющие значительную долю жировой массы животных (спермацет).

*Пчелиный воск*



*Ланолин*



*Воск растительного масла*



*Спермацет*



*Парафин* – углеводородная основа. Представляет собой белую кристаллическую массу, жирную на ощупь. Состоит из предельных высокомолекулярных углеводородов. Плавится при температуре 50–57 °С. Применяется как добавка к основам для их уплотнения и повышения температуры плавления.

*Бутироль* – сплав гидрогенизированных жиров с 4 % парафина. Температура плавления 36 °С.

*Жиры* – сложные эфиры глицерина и высших одноатомных карбоновых кислот. Общее название таких соединений – триглицериды или триацилглицерины. В состав естественных триглицеридов входят остатки насыщенных кислот (пальмитиновой  $C_{15}H_{31}COOH$ , стеариновой  $C_{17}H_{35}COOH$ ) и ненасыщенных (олеиновой  $C_{17}H_{33}COOH$ , линолевой  $C_{17}H_{29}COOH$ ). Кроме глицеридов в состав жиров входят стерины (фитостерины и зоостерины), пигменты (хлорофилл, каротиноиды), жирорастворимые витамины (А, D, Е, К, F).

*Животные жиры* (бараний, свиной, говяжий и т.п.), как правило, являются твердыми веществами с невысокой температурой плавления (исключение – рыбий жир).

*Растительные жиры* – масла (подсолнечное, соевое, хлопковое и др.) – жидкости (исключение – кокосовое масло). Жидкие жиры превращают в твердый жир (искусственное сало, саломас) путем реакции гидрогенизации (гидрирования).

*Животные жиры (твердые)*

*Растительные жиры  
(жидкие, масла)*



Свиной жир

Сливочное масло

Подсолнечное масло

*Камеди.* Образуемые камедями на границе раздела фаз адсорбционные пленки отличаются высокой упругостью и прочностью.

*Аравийская камедь* (*Gummi arabicum*), гуммиарабик. Является импортным продуктом. Добывается из нескольких видов африканских акаций. Лучшие сорта – слегка желтоватые, полупрозрачные куски. Худшие сорта сильно окрашены и содержат загрязнения (кусочки земли, веток, коры и др.). Аравийская камедь растворяется в двойном количестве воды медленно, но полностью, образуя густую клейкую жидкость. Это наиболее давно применяемый эмульгатор для приготовления аптечных эмульсий. Эффективность эмульгирования зависит от сорта камеди. Лучшие сорта дают высокодисперсные эмульсии, содержащие до 64 % шариков диаметром 2,5 мкм. На 10 частей масла берется 5 частей камеди.



### *Аравийская камедь*



*Трагакант* (Gummi Tragacanthae). Высокоэффективный эмульгатор. Применяется редко, так как вкус этих эмульсий напоминает вкус исходных масел. Очень хорошим является сочетание трагаканта с гуммиарабиком. Это старейший в фармацевтической практике сложный (комбинированный) эмульгатор, дающий высокодисперсные и стойкие эмульсии.

### *Трагакант*



## **7. Синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества**

Особое место в этой группе занимают эфиры целлюлозы. Они представляют собой продукты замещения водородных атомов гидроксильных групп целлюлозы на спиртовые остатки – алкилы (при получении простых эфиров) или кислотные остатки – ацилы (при получении сложных эфиров).

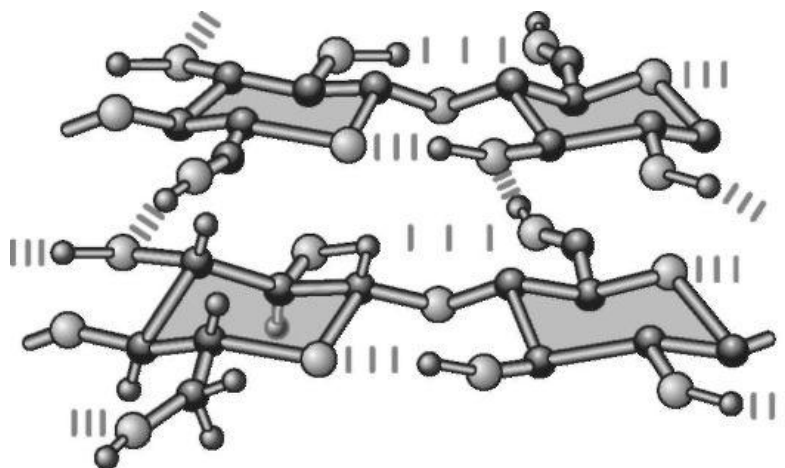
*Целлюлоза (клетчатка)* – природный полисахарид, образованный остатками  $\beta$ -глюкозы. Это волокнистый продукт, нерастворимый, но набухающий в воде.

### *Целлюлоза*

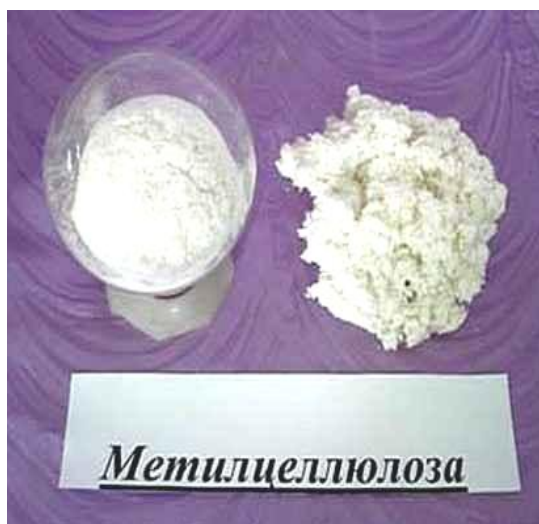


Разработан способ получения микрокристаллической целлюлозы, которая может использоваться для стабилизации суспензий и эмульсий, а её гель – в качестве мазевой основы.

### *Химическая структура молекулы целлюлозы*



*Метилцеллюлоза* растворимая – простой эфир целлюлозы и метанола. Водные растворы обладают высокой сорбционной, эмульгирующей и смачивающей способностью. Она представляет собой белый слегка желтоватый порошкообразный гранулированный или волокнистый продукт без запаха и вкуса.



Метилцеллюлоза растворима в холодной воде, нерастворима в горячей, растворима в смеси спирта с водой, в глицерине; нетоксична, физиологически инертна. Выдерживает стерилизацию при 100 °С в течение 30 минут. Появившийся при этом осадок растворяется при охлаждении раствора. Водные растворы метилцеллюлозы устойчивы при рН 2–12; при высыхании образуют бесцветную прозрачную пленку без запаха и вкуса, устойчивую к жирам и маслам, но несовместимы с резорцином, танином, 10 % раствором аммиака и 5 % спиртовым раствором йода.

Один из способов приготовления растворов метилцеллюлозы: навеску метилцеллюлозы заливают половинным количеством воды, нагретой до температуры 80–90 °С и оставляют для набухания. Через 2 часа прибавляют остальное количество воды, тщательно перемешивают и оставляют в холодильнике на 10–12 часов до полного растворения и получения прозрачного раствора.

Ускоренный метод приготовления геля метилцеллюлозы: 1 часть метилцеллюлозы помещают в 10 частей кипящей воды, прижимают для пропитывания и кипятят в течение 3 минут. Затем прибавляют 10 частей холодной воды и охлаждают гель до комнатной температуры. Для приготовления раствора метилцеллюлозы желаемой концентрации к полученному концентрированному раствору постепенно при перемешивании добавляют рассчитанное количество воды.



В технологии применяют 0,5–1 % водные растворы в качестве загустителей и стабилизаторов, для гидрофилизации гидрофобных основ мазей и линиментов, в качестве эмульгатора и стабилизатора при изготовлении суспензий и эмульсий, а также как пролонгирующий компонент для глазных капель и вспомогательного вещества в производстве таблеток.

*Na-КМЦ* (натрий–карбоксиметилцеллюлоза является натриевой солью простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты. Na–КМЦ – слегка желтоватый волокнистый продукт, без запаха, растворим в холодной и горячей воде. Na–КМЦ образует осадки с некоторыми лекарственными веществами: резорцином, хинина гидрохлоридом, неомицина сульфатом, аминазином. Ее растворы применяют для продления действия лекарственных веществ в глазных каплях; для стабилизации эмульсий и суспензий; гель – в качестве мазевой основы, она входит в состав некоторых линиментов и используется в производстве таблеток.

*Оксипропилметилцеллюлоза* (ОПМЦ) – белое волокнистое или порошкообразное вещество с желтым оттенком. Температура плавления 240–260 °С. Набухает в воде с последующим образованием вязкого прозрачного раствора. Практически нерастворима в спирте, эфире.

*Этилцеллюлоза* (ЭЦ) – белый порошок, нерастворим в воде, растворим в органических растворителях.

В производстве готовых лекарственных форм их применяют в качестве связывающих веществ и пленочного покрытия в производстве таблеток, эмульгаторов в аэрозолях.

*Ацетилцеллюлоза* (АЦ) и водорастворимая ацетилцеллюлоза – порошок. Растворимость зависит от степени этерификации. Волокнистый продукт хорошо растворимый в воде. Применяется в качестве связывающего вещества и пленочного покрытия в производстве таблеток, как компонент основ для мазей и пролонгатор действия лекарственных веществ.

*Ацетилфталилцеллюлоза* (АФЦ) – кусочки белого цвета, допускается сероватый оттенок, растворима в ацетоне, смесях 95 % спирта с ацетоном (3:7),

95 % спирта с хлороформом (1:1), в водных растворах щелочей, практически нерастворима в воде, эфире, спирте. Применяется в качестве покрытия кишечнорастворимых таблеток и гранул.

*Поливиниловый спирт* (ПВС) относится к синтетическим полимерам алифатического ряда, содержащим гидроксильные группы. По величине молекулярной массы ПВС делят на 4 группы: олигомеры (4000–10000), низкомолекулярные (10000–45000), среднемолекулярные (45000–150000), высокомолекулярные (150000–500000). ПВС представляет собой порошок или крупинки белого или слегка желтоватого цвета, растворим в воде при нагревании, нерастворим в органических растворителях.

В водных растворах ПВС образует комплексы с йодом, борной кислотой, солями различных металлов и органических соединений.



При прибавлении к водному раствору ПВС раствора йода в калия йодиде образуется комплекс, который теряет раздражающее, но сохраняет бактерицидное действие (препарат “Йодиол”).

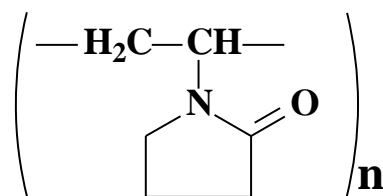


Растворы ПВС рекомендуют готовить следующим образом: навеску ПВС заливают холодной водой и оставляют для набухания на несколько часов, затем смесь нагревают при температуре 80–90 °С, периодически помешивая.

ПВС используют в качестве загустителя и стабилизатора суспензий, пролонгатора действия лекарственных веществ в глазных каплях, пленках, в качестве компонента мазевых основ, в производстве таблеток.

*Поливинол* – синтетический водорастворимый полимер винилацетата. Структурная формула  $[-CH_2-CH-]_n$ , где n – число структурных единиц в макромолекуле.

*Поливинилпирролидон* (ПВП) – полимер N-винилпирролидона.



Различают низкомолекулярный ПВП медицинский (М.м. 12600±2700) и ПВП среднемолекулярный медицинский (М.м. 35000±5000).

Поливинилпирролидон – бесцветный, аморфный, гигроскопичный порошок, растворим в воде, глицерине, хлороформе; легко образует растворимые комплексы со многими неорганическими и органическими соединениями (витаминами, антибиотиками и др.). В полимере, применяемом в медицине, должны отсутствовать фракции с молекулярной массой свыше 70000, т.к. они медленно выводятся из организма.

Поливинилпирролидон используют в качестве связывающего вещества в технологии таблеток, драже. Его растворы могут служить растворителями для инъекционных лекарственных препаратов, 6 % раствор низкомолекулярного ПВП (гемодез) используется как дезинтоксикатор, вводится инфузионно, а также в качестве стабилизатора эмульсий, суспензий (например, 30 % раствор – основа для рентгеноконтрастных средств), пролонгатора действия лекарственных

веществ, в качестве компонента мазевых основ, аэрозолей. Он входит в состав плазмозаменителей, аэрозолей глазных лекарственных пленок. Гели на основе ПВП используют для приготовления мазей, в том числе предназначенных для нанесения на слизистые оболочки. Его используют при получении твердых дисперсных систем (ТДС). Твердые дисперсные системы содержат лекарственное вещество, диспергированное сплавлением или растворением (с последующей отгонкой растворителя) в твердом носителе-матрице. В качестве матриц часто используют ПВП.

*Полиэтиленоксиды.*  $\text{H}(-\text{OCH}_2 - \text{CH}_2-)_n \text{OH}$ , М.м. от 400 до 4000. В зависимости от величины  $n$  полиэтиленоксиды обладают различной консистенцией – от жидкой до твердой. ПЭО–400 – вязкая бесцветная жидкость, ПЭО–1500 – воски (температура плавления 35–41 °С). Полиэтиленоксиды получают путем полимеризации оксида этилена или поликонденсации этиленгликоля. В таблице представлена зависимость агрегатного состояния полиэтиленоксидов от величины их молекулярной массы.

*Полиэтиленоксиды (ПЭО)* – продукты полимеризации оксида этилена, общей формулы  $\text{H}(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n \text{OH}$ , где  $n$  от 3 до 325. Положительные стороны ПЭО – термостабильность, устойчивость к изменению рН среды, устойчивость при хранении, технологичность.



ПЭО хорошо растворяются в воде, этаноле, хлороформе, нерастворимы в эфире, скипидаре, жирных маслах. Смеси ПЭО с различной молекулярной мас-

сой используют для приготовления мазевых и суппозиторных основ. Полиэтиленоксидные основы могут быть использованы при приготовлении мазей гидрокортизона, дегтя, серы, сульфаниламидов, витаминов, ферментов и других веществ. Имеются сведения, что они несовместимы с солями серебра, бромидами, иодидами, резорцином, фенолами, танином и другими веществами.

#### Зависимость агрегатного состояния ПЭО от молекулярной массы

Средняя молекулярная масса	Средняя степень полимеризации	Агрегатное состояние
200	4	Вязкая бесцветная жидкость Консистенция мягкого воска Твердый -“- -“- -“-
300	6	
400	9	
600	13	
1000	22	
1500	34	
2000	45	
4000	90	
6000	135	

ПЭО применяются в качестве носителей лекарственных веществ в твердых дисперсных системах (ТДС).

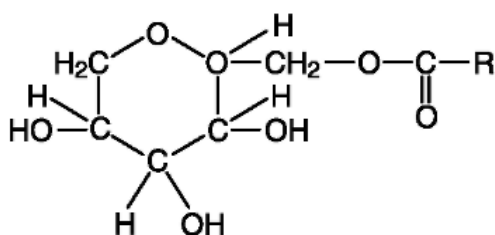
Комбинируя составы ПЭО–основ, получают суппозитории различной твердости и температуры плавления. Суппозитории на данных основах можно получать методами плавления и прессования. На ПЭО–основах изготавливают суппозитории, содержащие цинка оксид, ихтиол, хлоралгидрат, атропин, неоанузол, анестезол и другие.

В технологии готовых лекарственных форм находят применение сложные эфиры полиоксиэтилированного спирта сорбитана и высших жирных кислот (твины). Например, твин 80 это маслянистая жидкость от лимонно-желтого до янтарного цвета, растворима в воде, спирте, в жирных маслах. Твин-80 входит в состав линиментов заводского производства, мазей, суппозиторий. Предлагается как стабилизатор суспензий и эмульсий, солюбилизатор веществ, мало-

растворимых в воде, стабилизатор, препятствующий гидролизу органических соединений, имеющих в структуре молекулы сложноэфирную связь (в инъекционных растворах), а также как средство, интенсифицирующее процесс экстрагирования.

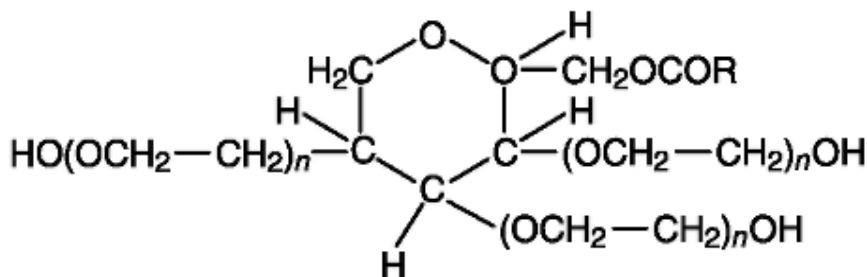
*Спены* –  $H(OCH_2)_nOH$ , в которых  $n$  может колебаться от 2 до 85 и выше – эфиры сорбитана с высшими жирными кислотами. Спен 20 – сорбитанмонолаурат, спен 40 – сорбитанмонопальмитат, спен 60 – сорбитанмоностеарат, спен 65 – сорбитантристеарат, спен 80 – сорбитанмоноолеат, спен 85 – сорбитантриолеат. Спены являются липофильными соединениями. Они растворимы в маслах, этаноле. Образуют эмульсии типа в/м.

*Химическая формула эфиров сорбитана с жирными кислотами (спен)*



*Твины* – моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот. Твины получают путем обработки пенев этиленоксидом в присутствии NaOH (катализ). Твины растворяются в воде и органических растворителях.

*Моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот*



*ГХМ-5Т* (сплав гидрированного масла хлопкового с 4–5 % эмульгатора Т-2) по структурно-механическим свойствам не уступает маслу какао – характеризуется высокой вязкостью, усиливает всасывание лекарственных веществ.

*Випенсол* (имхаузен) запатентован в Германии. Состоит из триглицеридов лауриновой и стеариновой кислот. Эмульгатор – моноглицериновый эфир кислоты лауриновой.

*Лазупол* – это смесь эфиров кислоты фталевой с высшими спиртами, например цетиловым. Температура плавления 34–37 °С. Она включена в качестве основы в фармакопее ряда зарубежных стран.

*Жирсахара* – неполные сложные эфиры сахарозы с высшими жирными кислотами (стеариновая, пальмитиновая, лауриновая и др.). Это новый класс ПАВ, в организме распадаются на жирные кислоты, фруктозу и сахарозу. Применяются в качестве солюбилизаторов, эмульгаторов, стабилизаторов.

### **Полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислот**

Водорастворимые полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислот включают большое количество ВМС, используемых в различных областях фармацевтической технологии. Соплимеры поли(мет)акрилового ряда нашли применение в качестве пролонгаторов, пленкообразователей, эмульгаторов, основ для мазей и линиментов.

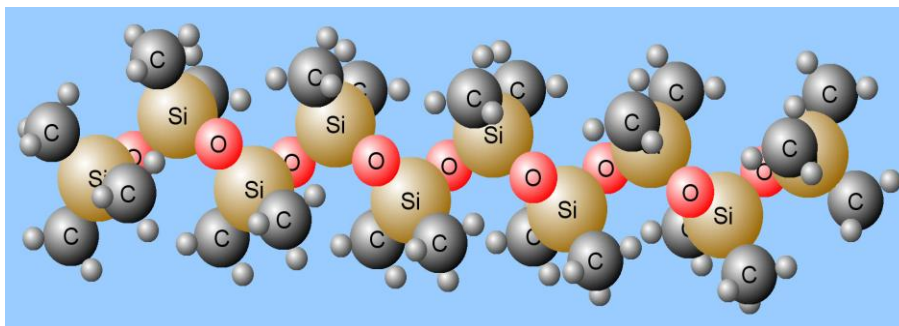
В последние десятилетия широкое распространение получил полиакриламид (ПАА), его производные и сополимеры акриламида.

*Полиакриламид* – полимер белого цвета, без запаха, растворим в воде, глицерине, нерастворим в этаноле, ацетоне, гексане, устойчив к воздействию жиров, масел, воска. Полиакриламид применяют в качестве основы для лекарственных пленок, обеспечивающих пролонгирование действия препаратов; для иммобилизации различных биопрепаратов.

*Силиконы* – кремнийорганические полимеры. Наибольшее применение получили кремнийорганические жидкости (эсилон–4 и эсилон–5). В связи с отсутствием химически активных групп силиконы характеризуются высокой химической инертностью: не окисляются, не подвергаются действию агрессивных сред, обладают гидрофобными свойствами, термостойки. Они используются в качестве носителей в лекарственных препаратах при различных путях введения.

Силиконовые жидкости используются для защиты кожи в качестве кремовых лосьонов и мазей.

Основу силиконов (полиорганосилоксанов) составляет цепь чередующихся атомов кремния и кислорода.



Свободные связи кремния заполнены органическими радикалами. Кремнийорганические жидкости термически стабильны, не разлагаются при температурах до 300 °С и выше. Они бесцветны или слабо-желтого цвета, без запаха, имеют маслянистую консистенцию, химически инертны, в обычных условиях не окисляются кислородом и сильными окислителями, обладают гидрофобными свойствами. Кремнийорганические жидкости не смешиваются с водой, 95 % этанолом, глицерином, касторовым маслом, но смешиваются во всех отношениях с органическими растворителями (эфиром, хлороформом).

В фармацевтической практике из силиконовых полимеров наиболее широко применяют полиэтилсилоксановые жидкости; эсилон-4 и эсилон-5.

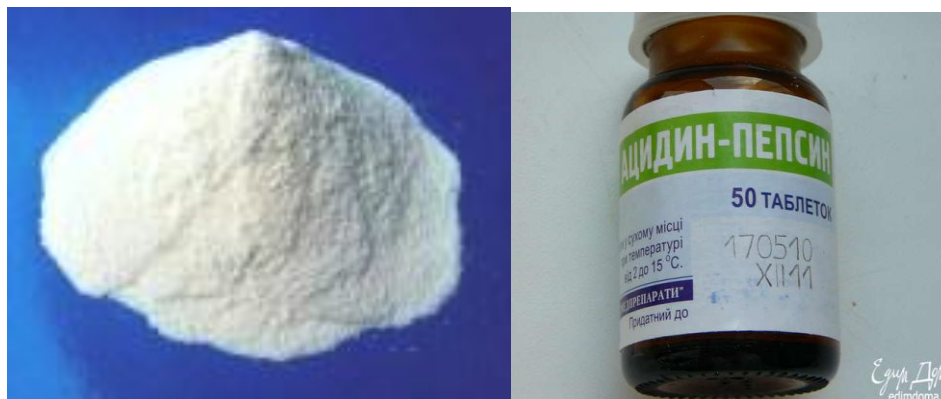
Кремнийорганические соединения используют для силиконирования стеклянной и пластмассовой тары, в производстве гранул, таблеток, в качестве компонентов мазевых основ. Мази с силиконовыми жидкостями применяют в профилактике профессиональных дерматозов, возникающих в условиях вредного воздействия химических веществ, а силиконовые жидкости – как пеногасители при производстве пенящихся экстракционных препаратов.

Высокомолекулярные соединения применяются в производстве готовых лекарственных форм в качестве лекарственных и вспомогательных веществ, тароупаковочных и упаковочных материалов.

*Лекарственные вещества* – пепсин, панкреатин, трипсин, стрептодеказа и другие.



*Пепсин* – препарат, содержащий протеолитический фермент желудочного сока с М.м. 35000. Получают его из слизистой оболочки желудка свиней. Пепсин представляет собой белый или слегка желтоватый порошок, растворимый в воде.



Протеолитическое действие фермента активизируется хлористоводородной кислотой в концентрации от 0,1 до 0,5 %. Пепсин несовместим с солями тяжелых металлов, дубильными веществами, растворами этанола высоких концентраций. Применяют в сочетании с разведенной хлористоводородной кислотой при расстройствах пищеварения.

*Панкреатин* – ферментный препарат из поджелудочных желез убойного скота, содержит главным образом трипсин и амилазу. По внешнему виду аморфный порошок желтоватого цвета с характерным запахом, мало растворим в воде, легко растворим в растворах щелочей.

Применяют при хронических панкреатитах, энтероколитах, гастритах.



*Вспомогательные вещества:*

- 1) стабилизаторы суспензий и эмульсий (желатоза, производные целлюлозы и др.);
- 2) солюбилизаторы (жирсахароза);
- 3) вспомогательные вещества в производстве таблеток (производные целлюлозы, крахмал, полиэтиленоксид, желатин, пектин и др.);
- 4) оболочки для медицинских капсул (желатин);
- 5) мазевые и суппозиторные основы (поливиниловый спирт, полиэтиленоксид, поливинилпирролидон, производные целлюлозы, коллаген, силиконы и др.);
- б) пролонгаторы (поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза и др.).

*Тароупаковочные и упаковочные материалы:* флаконы, пробки, пленочные упаковки (полиэтилен, полистирол, поликарбонат и др.).



## **8. Классификация вспомогательных веществ по влиянию на физико-химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм**

В зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм вспомогательные вещества можно разделить на следующие группы: формообразующие, стабилизаторы, пролонгаторы, солюбилизаторы, корригенты.

## 8.1. Формообразующие вещества

Эта группа вспомогательных веществ используется в качестве дисперсионных сред (вода или неводные среды) в технологии жидких лекарственных веществ, наполнителей для твердых лекарственных форм (порошки, пилюли, таблетки и др.), основ для мазей и суппозиториев. Формообразующие вещества дают возможность создавать необходимую массу или объем, придавать определенную геометрическую форму. Среди дисперсионных сред для приготовления жидких лекарственных форм наиболее часто используется вода (очищенная или для инъекций) в качестве неводных растворителей – этанол, глицерин, масла жирные, вазелиновое масло, полиэтиленоксид, пропиленгликоль, этилолеат, силиконовые жидкости (эсилон), бензил – бензоат и др. Для изготовления твердых лекарственных форм в качестве вспомогательных веществ (нередко их называют наполнителями) используют сахар молочный или белый, крахмал, тальк, порошки лекарственных растений и их экстракты (сухие) и многие другие компоненты в зависимости от вида лекарственной формы. В технологии мазей в качестве основ наиболее часто применяют вязкопластичные вещества (вазелин, жиры, силиконовые основы и др.); гидрофильные (полиэтиленоксидные, крахмально-глицериновые, растворы метилцеллюлозы и ее производных). Для изготовления суппозиториев используют вещества и их сочетания как нерастворимые в воде (масло какао, бутироль, масла гидрогенизированные), так и растворимые (желатин, полиэтиленоксиды и др.).

## 8.2. Стабилизаторы

Стабильность – свойство лекарственных средств сохранять физико-химические и медико-биологические свойства в течение определенного времени с момента выпуска.

*Классификация стабилизаторов:*

- физико-химические (дисперсные) системы (желатоза, производные метилцеллюлозы, ПВП, бентониты, твин 80 и др.);

- химические вещества тормозящие (гидролитические процессы – кислоты, щелочи, буферные системы; окислительно-восстановительные процессы – натрия метабисульфит, тиомочевина, трилон Б и др.);
- противомикробные стабилизаторы (консерванты) – металлоорганические соединения; органические соединения (спирты, фенолы, кислоты, сложные эфиры, соли четвертичных аммониевых соединений, эфирные масла).

Стабилизаторы физико-химических систем имеют большое значение для гетерогенных систем (суспензий и эмульсий), используемых в медицинской практике благодаря ценным свойствам: возможность изготовления и использования лекарственных препаратов из труднорастворимых или нерастворимых лекарственных средств; продленность действия лекарственных веществ; осуществимость различных способов введения, в том числе и инъекционного. Так, стабильные суспензии бария сульфата позволяют своевременно диагностировать изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; эмульсии масла вазелинового необходимы для больных с атонией кишечника для стимуляции его функции.

В фармацевтической практике часто встречаются лекарственные формы, представляющие собой сложные гетерогенные системы, содержащие две или более фаз – суспензии и эмульсии. Говоря о стабильности таких систем, следует помнить о двух видах их устойчивости, тесно связанных друг с другом – седиментационной, характеризующей скорость оседания или всплывания дисперсной фазы, и агрегативной, выражающейся в постоянстве размера частиц дисперсной фазы и характера распределения этих частиц в жидкой дисперсионной среде.

Седиментационная устойчивость выражает устойчивость дисперсной фазы по отношению к силе тяжести. Она зависит от интенсивности теплового движения частиц (броуновское движение), влияния на частицы гравитационного поля и вязкости дисперсионной среды. Броуновское движение в микрогетерогенных системах слабое, поэтому наблюдается сравнительно быстрое оседание частиц дисперсной фазы, плотность которых чаще всего больше

плотности дисперсионной среды. Такие системы седиментационно неустойчивы. В то же время седиментационно неустойчивые системы могут быть агрегативно-устойчивыми, т. е. при оседании твердых частиц не происходит их укрупнения за счет слипания, или агрегативно неустойчивыми, если частицы слипаются друг с другом, образуя крупные хлопья, что ускоряет седиментацию.

Под агрегативной устойчивостью понимают способность системы к сохранению дисперсности, неизменности частиц дисперсной фазы. Если агрегативная устойчивость утрачивается, взвешенные частицы слипаются друг с другом, образуя крупные агрегаты, что ведет к коагуляции частиц твердой дисперсной фазы. В случае жидкой дисперсной фазы (эмульсии, пены) капельки или пузырьки ее сливаются друг с другом; этот процесс называется коалесценцией. При коагуляции или коалесценции утрачивается седиментационная устойчивость системы, в результате происходит разделение фаз.

Поскольку дисперсные системы, к которым относятся, в частности, коллоидные растворы, суспензии и эмульсии, характеризуются большой удельной поверхностью дисперсной фазы, на границе раздела фаз накапливается избыток поверхностной энергии. Такие системы в соответствии со вторым законом термодинамики стремятся уменьшить свою поверхностную энергию до минимума. Уменьшение поверхностной энергии и происходит при агрегации частиц дисперсной фазы. В состав агрегатов входят первичные частицы, которые отделены друг от друга сольватными оболочками. Двойной электрический слой этих оболочек способствует отталкиванию частиц и препятствует их агрегации. Но силы отталкивания весьма незначительны, поэтому большой запас свободной энергии на поверхности раздела фаз обуславливает агрегативную неустойчивость системы.

Слипание частиц дисперсной фазы при столкновении друг с другом – не единственная причина укрупнения частиц. Может происходить и процесс конденсации частиц, при которой образуются новые, более крупные частицы. Конденсация может проходить и без агрегации, например при рекристаллиза-

ции суспензий. Поскольку в суспензиях, где находятся взвешенные частицы различных размеров, мелкие частицы создают в дисперсионной среде насыщенный раствор, то растворение их сопровождается выделением частиц в виде кристаллов (рекристаллизация). Причем вещество выделяется на поверхности более крупных частиц, размеры последних увеличиваются, происходит конденсация частиц, минуя агрегацию.

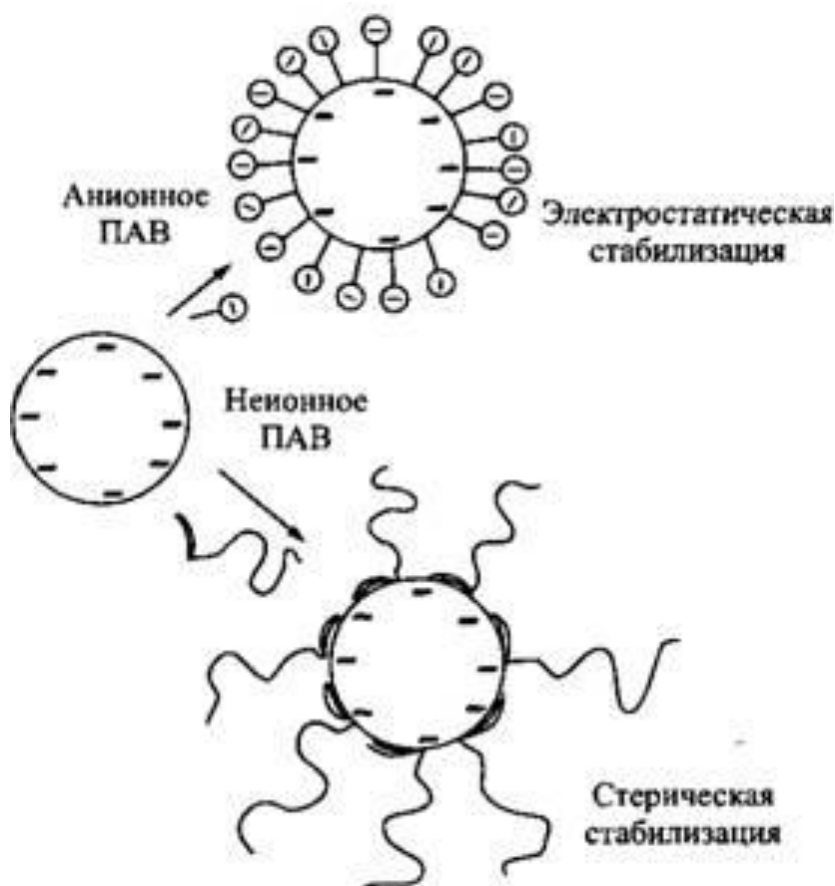
Агрегативная устойчивость зависит от свойств поверхности или поверхностного слоя на границе дисперсной фазы и дисперсионной среды, иначе говоря, она зависит от поверхностной энергии или сил, которые имеют место в поверхностных слоях. На агрегативную устойчивость влияют электростатический барьер, который обусловлен силами отталкивания, и абсорбционно-сольватный барьер, окружающий частицу и препятствующий сближению с другими частицами. Последний фактор преобладает в лиофилизированных системах и обеспечивает стабильность при высоком содержании дисперсной фазы. Оба фактора устойчивости связаны друг с другом: увеличение заряда на поверхности частиц способствует развитию сольватных оболочек и адсорбции стабилизаторов. Для образования сольватных оболочек, которые препятствуют сцеплению частиц, необходимо, чтобы вещество смачивалось дисперсионной средой. Последняя чаще представлена водой, поэтому гидратные оболочки образуются в суспензиях с гидрофильными веществами – цинка оксидом, магния оксидом и гидроксидом, висмута субнитратом и др. В случае гидрофобных веществ (камфора, ментол, фенилсалицилат, терпингидрат, сера и др.) сольватные оболочки не образуются, что приводит к коагуляции либо флокуляции.

Чтобы повысить стабильность гетерогенных дисперсных систем, применяют стабилизаторы – вспомогательные вещества, способные адсорбироваться на поверхности гидрофобных частиц, а также увеличивать вязкость дисперсионной среды. Стабилизаторами дисперсных систем служат чаще всего высокомолекулярные соединения, в том числе поверхностно-активные вещества. В ос-

новном это органические вещества как природного, так и синтетического или полусинтетического происхождения.

По принципу действия различают стабилизаторы-эмульгаторы и стабилизаторы-загустители.

Выбирая стабилизатор, необходимо учитывать свойства дисперсной системы и способ применения препарата. Например, катионоактивные стабилизаторы должны применяться в кислой среде, а анионоактивные – в щелочной. При содержании в полярной фазе большого количества солей целесообразнее использовать неионогенные ПАВ. Эффективность различных органических стабилизаторов неодинакова: она более выражена у белков (желатин, казеин, яичный альбумин и др.) и в меньшей мере у полисахаридов (крахмал, декстрин и др.).



Для стабилизации суспензий необходимо оптимальное количество ВМС. При его избытке наблюдается застудневание, при недостатке – утрачивается стабильность суспензии. На количество стабилизатора влияют его природа и

физико-химические свойства, измельченность дисперсной фазы и ее концентрация. Так, твины, мыла, эфиры целлюлозы дают стойкие суспензии при концентрации до 1 %, в то время как концентрация желатозы составляет 5 % и более.

К стабилизаторам суспензий относятся вещества природного происхождения – углеводы (крахмал, слизи, а также агар-агар, пектины, альгинаты, раньше применяли камеди) и белки (желатин, желатоза, казеин, яичный альбумин), обладающие слабыми эмульгирующими свойствами. Они используются как стабилизаторы-загустители, так как образуют вязкие растворы и защитную пленку на поверхности частиц дисперсной фазы. Эти стабилизаторы имеют заметные недостатки – непостоянство состава, подверженность микробной порче, наличие ферментов, которые могут вызвать гидролиз лекарственных веществ.

Более широкое применение для стабилизации дисперсных систем находят синтетические высокополимеры, выполняющие роль загустителей, и ПАВ с высокими эмульгирующими свойствами. К ним относятся производные целлюлозы, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, полиэтиленоксиды, их производные и др.

Стабилизаторы химических веществ используются в процессе изготовления и длительного хранения лекарственных препаратов. Этот вид стабилизации имеет большое значение для лекарственных форм, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической. В данном случае используется химический метод стабилизации, который особенно необходим для жидких лекарственных форм. Стабилизаторы этой группы угнетают процессы гидролитического или окислительно-восстановительного разложения лекарственных веществ. Особенно чувствительны к окислению ненасыщенные жиры и масла, соединения с альдегидными и фенольными группами. Реакции окисления могут быть ингибированы путем добавления небольших количеств вспомогательных веществ, называются антиоксидантами (противоокислителями).



По механизму действия, антиоксиданты делят на 3 группы:

- 1) ингибируют процесс окисления, реагируя со свободными радикалами первичных продуктов окисления, прекращая развитие цепной реакции;
- 2) имеют более низкий окислительно-восстановительный потенциал, чем находящиеся в системе окисляющиеся соединения, и окисляются первыми;
- 3) синергисты, собственное действие которых незначительно, однако они способствуют усилению действия других антиоксидантов.

### **8.3. Солюбилизаторы**

Хорошая растворимость лекарственного вещества обеспечивает его хорошую высвобождаемость из лекарственной формы, облегчает диффузию в месте всасывания, обеспечивая тем самым быстрый терапевтический эффект. Повышение растворимости труднорастворимых веществ позволяет не только повысить эффективность лекарств, но и открывает новые возможности по замене масляных или спиртовых растворов водными; последнее позволило бы избежать таких опасных явлений, как эмболии, некрозы, абсцессы, денатурация белков, обезвоживание тканей и др.

Растворимость труднорастворимых веществ можно повысить разными способами:

- использованием смешанных растворителей;
- гидротропным растворением;
- комплексообразованием;
- солюбилизацией (применением поверхностно-активных веществ) и др.

Для повышения растворимости лекарственных веществ могут применяться соразтворители – бензилбензоат, бензиловый спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, этилцеллозольв (моноэтиловый эфир этиленгликоля) и др.

Суть соразтворения заключается в том, что смесь двух или более растворителей может растворить большее количество вещества, чем каждый в отдельности.

Гидротропное растворение заключается в том, что нерастворимое или труднорастворимое в воде вещество становится растворимым в присутствии третьего вещества, имеющего концентрацию в несколько десятков процентов. Как правило, это органические вещества с небольшой молекулярной массой, которые содержат полярные радикалы, обеспечивающие хорошую растворимость этих веществ в воде. К гидротропным веществам относятся бензоат и салицилат натрия, гексаметилентетрамин, новокаин, антипирин, мочеви́на и др.

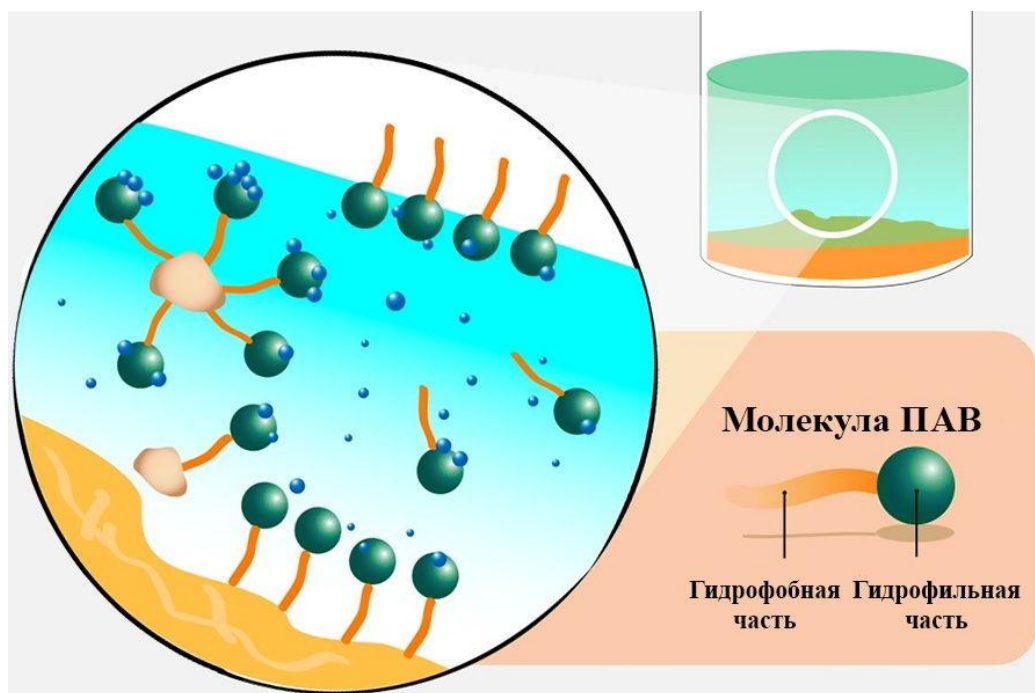
Растворимость труднорастворимых веществ повышается при комплексообразовании. Примером может служить раствор Люголя – водный раствор йода в растворе йодида калия, когда образуется водорастворимый комплекс  $KI_3$  (перйодид калия). Гидрофильное комплексобразование используется для повышения растворимости некоторых антибиотиков полиенового ряда (нистатин, леворин, микогептин и др.), которые с поливинилпирролидоном образуют хорошо растворимые в воде комплексы. При этом нерастворимое в воде вещество и солюбилизатор связаны координационной связью.

С целью увеличения растворимости труднорастворимых или нерастворимых лекарственных веществ применяются ПАВ, например, твин 80, желчные кислоты. Эти вещества называются солюбилизаторами.

*Солюбилизация* – процесс самопроизвольного перехода нерастворимого в воде вещества в водный раствор поверхностно-активных веществ. Применение солюбилизаторов позволяет готовить лекарственные формы с нерастворимыми лекарственными веществами. Это группы антибиотиков, цитостатиков, гормональных препаратов. При использовании твина 80 получены инъекционные растворы гормонов (взамен таблеток), водные растворы камфары (взамен масляных) и т.д. При этом достигается быстрая и полная резорбция лекарственного вещества, что может привести к снижению дозировки лекарственного вещества. В случае с камфарой водные растворы, назначаемые больным при сердечно-сосудистых заболеваниях, плохо рассасываются и нередко образуют олеомы – опухоли, которых нет при введении водных растворов камфары.

В ряде случаев солюбилизаторы способны потенцировать действие медикаментов, что позволяет снижать дозировку лекарственного препарата.

В качестве солюбилизаторов используются различные ПАВ, получаемые синтетически или выделением из природных источников растительного, животного и минерального происхождения.



Поверхностно-активные вещества являются амфифильными соединениями, содержащими гидрофильные и липофильные группы. На одном конце молекулы находится гидрофильная (полярная) группа, являющаяся источником сильных молекулярных взаимодействий, способствующих растворимости ПАВ в воде. Вторая часть молекулы – гидрофобная (олеофильная), образована длинной углеводородной цепью, являющейся источником поверхностной активности. Поверхностная активность возрастает с удлинением углеводородной цепи и уменьшением гидрофильной полярной группы.

Общим свойством всех поверхностно-активных веществ является их способность адсорбироваться на поверхности раздела фаз с образованием моно- или полимолекулярного слоя ориентированных молекул (ионов), что ведет к изменению молекулярной природы поверхности и снижению межфазной поверхности энергии.

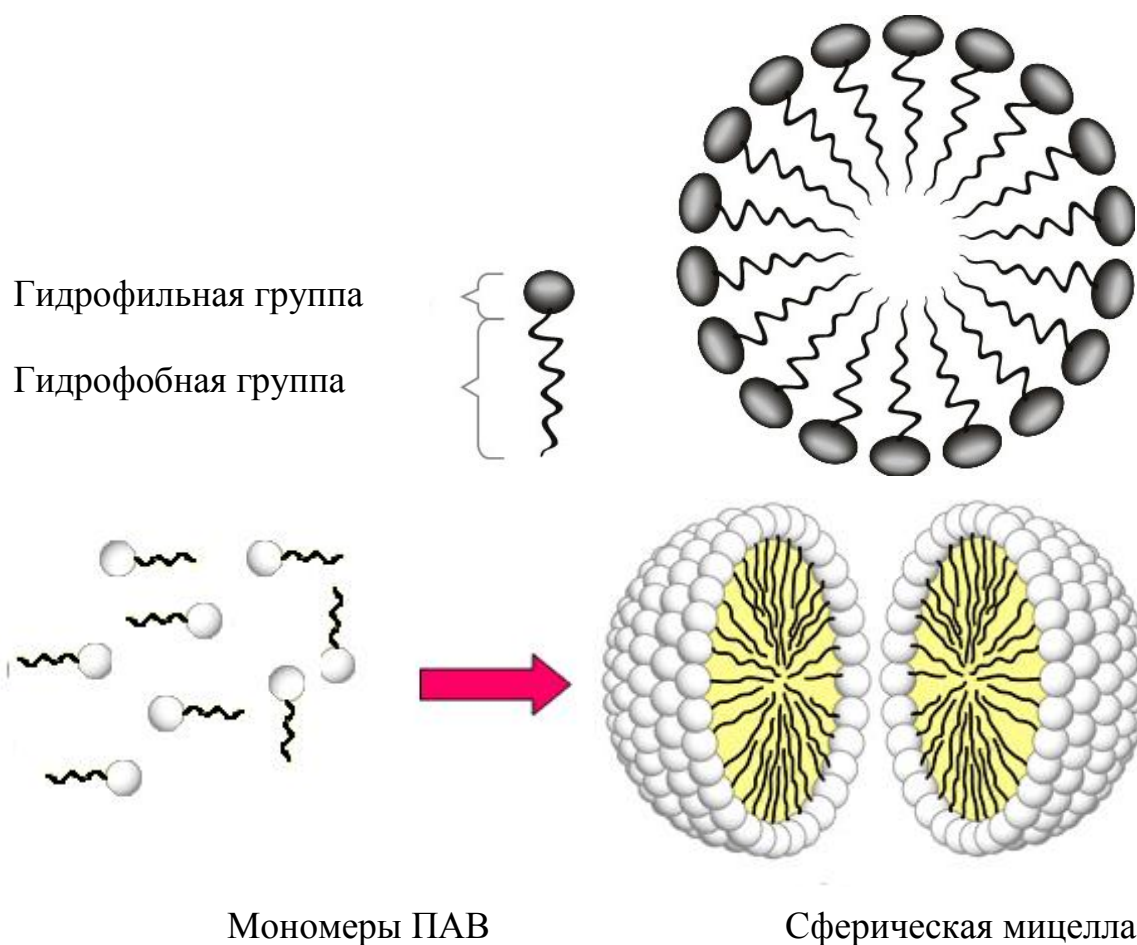
При абсорбции полярная группа, которая обладает большим сродством к полярной фазе – воде, втягивается в воду, а неполярный радикал выталкивается в неполярную фазу. При этом уменьшается свободная поверхностная энергия, что ограничивает размеры поверхностного слоя толщиной в одну молекулу – образуется так называемый мономолекулярный слой. В случае низкой концентрации ПАВ углеводородные цепи выталкиваются в воздух, «плавают» на поверхности воды, в то время как полярная группа погружена в воду. Такое положение объясняется гибкостью углеводородной цепи. При повышении концентрации ПАВ число молекул в поверхностном слое увеличивается, цепи поднимаются, приобретая при определенной концентрации вертикальное положение. При насыщении абсорбционного слоя поверхность воды сплошь покрывается углеводородными цепями, при этом уменьшается поверхностное натяжение.

Применяемые для повышения растворимости поверхностно-активные вещества характеризуются солюбилизующей способностью: последняя выражается количеством труднорастворимого вещества, которое солюбилизуется водным раствором определенного количества ПАВ.

При определенной концентрации, называемой критической концентрацией мицеллообразования (ККМ), молекулы ПАВ способны объединяться в мицеллы под действием сил межмолекулярного притяжения. ККМ является наименьшей концентрацией ПАВ, при которой начинается процесс мицеллообразования.

На степень солюбилизации влияет температура, наличие электролитов, природа поверхностно-активного вещества, концентрация солюбилизатора. Поскольку солюбилизация тесно связана с образованием мицелл, то растворимость повышается лишь в том случае, если концентрация ПАВ превышает ККМ.

## Мицелла



Преимущества использования неионогенных ПАВ:

- абсолютная стойкость в жесткой воде, в большинстве случаев избирательная эмульгирующая, смачивающая и солюбилизующая способность;
- относительно низкая токсичность.

Эти вещества должны быстро разлагаться в желудочно-кишечном тракте липазой с образованием нетоксичных продуктов распада, относительно быстро выводиться из организма.

Применение солюбилизации целесообразно при изготовлении лекарственных препаратов с жирорастворимыми витаминами. За рубежом используются солюбилизированные витамины А, Д, Е и К как для перорального, так и парентерального применения. Применение солюбилизаторов повышает концентрацию витамина в крови, увеличивает их адсорбцию.

#### 8.4. Пролонгаторы

Лекарственный препарат, принятый однократно, проявляет свой терапевтический эффект в течение 4 часов. Но при болезненных процессах часто требуется более длительное поддержание постоянной концентрации лекарственного вещества, его равномерное поступление в органы и ткани, что не удается осуществить при периодическом его введении. Увеличение дозы лекарственного вещества в большинстве случаев продлевает срок его эффективного действия, однако это связано с опасностью нежелательных явлений, порой даже токсических, в начальный период после введения.

Вспомогательные вещества, увеличивающие время нахождения лекарственных средств в организме, называются пролонгаторами. У лекарственных средств пролонгированного действия увеличена продолжительность действия.

Препараты пролонгированного действия должны высвобождать определенную дозу лекарственного вещества в течение длительного времени, поддерживая оптимальную концентрацию его в организме. Это особенно важно при применении антибиотиков и сульфаниламидов, так как снижение их концентрации приводит к ослаблению терапевтического эффекта и возникновению резистентных к данному препарату микроорганизмов.

Пролонгирование лекарственных препаратов можно осуществить разными методами. Применялись методы пролонгирования, основанные на замедлении всасывания и биотрансформации лекарственного вещества, а также скорости его выведения из организма. Замедление скорости всасывания проводилось охлаждением тканей в месте инъекции, использованием кровососных банок, введением гипертонических растворов и сосудосуживающих средств. Для замедления выделения лекарственных веществ из организма назначали лекарственные средства, подавляющие выделительные функции почек и других органов выделения. Поскольку эти методы далеко не безвредны для организма, они не получили широкого распространения.

Чаще используются химические методы пролонгирования, а среди них – изменение химической природы лекарственного вещества путем комплек-

сообразования, этерификации, полимеризации и др. Примером может служить пенициллин, дюрантные формы которого получены путем синтеза его с органическими основаниями и различными металлами. Так, новокаиновая соль бензилпенициллина поддерживает терапевтическую концентрацию последнего в течение 18–24 часов, а при больших дозах 36–48 часов. Всасывание инъекционных препаратов стероидных гормонов замедляется при этерификации их жирными кислотами.

Некоторые лекарственные вещества образуют комплексы с полисахаридами и другими полимерами: например, комплексы кобальта и железа с полиглюкином, применяемые при лечении анемии, йода с поливиниловым спиртом – йодиол. Используются комплексы с танином, галактуроновыми кислотами, карбоксиметилцеллюлозой и др. Пролонгаторами могут быть полимеры, обладающие ионообменными свойствами.

В качестве пролонгаторов глазных капель разрешается использовать метилцеллюлозу, натрий–карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, полиакриламид. В их присутствии вязкость глазных капель существенно повышается, что приводит к замедлению как всасывания действующих веществ, так и выведения раствора.

При быстром выведении лекарственных веществ из организма или быстром разрушении в нем антибиотиков, витаминов, гормонов возникает необходимость частого введения лекарственных веществ, что приводит к изменению концентрации их в организме и обуславливает нежелательные побочные явления (аллергические реакции, раздражение и т.п.). Необходимо создание лекарственных препаратов, однократный прием которых сохранял бы в организме в течение длительного времени терапевтически активную концентрацию лекарственного вещества, в том числе поступление лекарственного вещества с заданной скоростью.

К пролонгирующим компонентам, помимо требований, предъявляемых к вспомогательным веществам, следует отнести и поддержание оптимального уровня лекарственного вещества в организме, отсутствие резких колебаний его

концентрации. Максимум концентрации лекарственного вещества в крови прямо пропорционален введенной дозе, скорости всасывания и обратно пропорционален скорости выделения вещества из организма.

Существуют различные технологические методы пролонгирования лекарственных препаратов: повышение вязкости дисперсионной среды (заключение лекарственного вещества в гель); заключение лекарственного вещества в пленочные оболочки; суспендирование растворимых лекарственных веществ; создание глазных лекарственных пленок вместо растворов и др.

Наиболее предпочтительным является заключение лекарственного вещества в гель или использование в качестве дисперсионной среды неводных растворителей (ПЭО–400, масла и др.). В качестве геля для пролонгированных лекарственных препаратов чаще используют растворы высокомолекулярных соединений различной концентрации, что позволяет регулировать время пролонгирования. К таким веществам относятся метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (1 %), поливинилпирролидон, коллаген (пример – глазные капли в виде 10 % раствора сульфацил – натрия, пролонгированные 1 % метилцеллюлозой).

### **8.5. Корригенты**

К корригентам относятся вспомогательные вещества, которые дают возможность исправлять вкус, цвет, запах различных лекарственных веществ. Чаще используют в детской практике.

Все корригирующие вещества можно разделить на две группы, исправляющие: 1) вкус и запах; 2) исправляющие цвет.

При подборе корригирующих веществ следует учитывать основные положения теории вкуса. Если все вкусовые ощущения разделяют на 4 основные группы (ощущения кислого, сладкого, горького, соленого), то лекарственные вещества имеют более сложные сочетания ощущений (например, горько-соленый, сладко-кислый и др.). Отсюда сложность в подборе корригентов для лекарственных веществ.



В качестве корректирующих веществ используют природные и синтетические вещества в виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенций. Сиропы: сахарный, вишневый, малиновый, солодковый. Подслащивающие вещества – сахароза, лактоза, фруктоза, сорбит, сахарин. Наиболее перспективный – сорбит, который является еще и консервантом. К корригентам относятся различные высокомолекулярные соединения, которые обволакивают лекарственные вещества и вкусовые рецепторы языка – агар, альгинаты, метилцеллюлоза и пектины. Эфирные масла: мятное, анисовое, апельсиновое.

Значительно реже используют синтетические красители. Применение корректирующих веществ требует проведения тщательных предварительных исследований в связи с возможным влиянием этих вспомогательных веществ на стабильность действующих ингредиентов, их всасывание и фармакологическую активность.

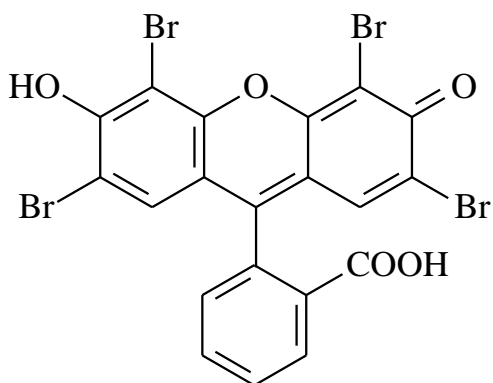
#### **8.6. Красящие вещества**

Красящие вспомогательные вещества применяются в целях безопасности (например, подкрашивание раствора ртути дихлорида для отличия его от других растворов), вследствие необходимости идентификации некоторых лекарств (например, окрашивание прессованных суппозиторий), по эстетическим соображениям, а также для благоприятного воздействия на психику больных, особенно детей. Однако введение в лекарства красящих веществ, ставит проблему всестороннего выяснения их влияния на системы и функции организма, с одной стороны, и с другой – на возможное изменение активности лечебной субстанции в присутствии дополнительного компонента – красящего вещества. В целях безопасности для организма ученые стараются ограничить круг применения синтетических красящих веществ в производстве лекарств, по возможности применяя естественные красители.

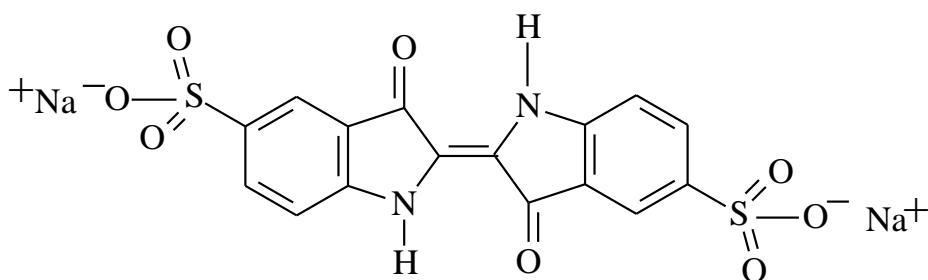
В промышленности используются следующие синтетические красители: тартразин, растворы которого имеют золотисто-желтый цвет, индигокраситель синего цвета и эозин, образующий растворы красно-розового цвета. В опытах не установлено побочного действия тартразина на животных, однако строение

ядра этого красителя заставляет ученых настороженно относиться к его применению. Считается, что необходимо дальнейшее исследование превращений тартразина у человека с целью полного исключения его отрицательного действия.

*Структурная формула эозина*



*Структурная формула индигокармина*



Эозин



Индигокармин



## 8.7. Газы

Это группа вспомогательных веществ используется в практике приготовления лекарств, требующих специальной защиты от агрессивной среды (ампулирование в токе азота, углекислого газа, водяного пара и т.д.) или в качестве пропеллентов и среды в аэрозольных баллонах, а также в других ингаляционных лекарствах. В качестве пропеллентов применяют вещества, отвечающие ряду жестких требований: они не должны быть горячими, токсичными, должны быть инертными в отношении лекарственных компонентов, тары и т.д. Этим требованиям в наибольшей степени отвечают фторхлорпроизводные углеводов – так называемые фреоны. Из них наиболее часто применяются трихлорметан, дихлордифторметан, хлортрифторметан, трифторметан и т.д.

Особую группу газообразных веществ составляют газы, предназначенные для так называемой холодной, или газовой, стерилизации. Некоторые из них – формальдегид, двуокись серы, известные много десятилетий, вследствие химической агрессивности не получили широкого распространения. В настоящее время основными средствами «холодной» стерилизации являются оксид этилена и  $\beta$ -пропиолактон (химическая стерилизация основана на методах химического воздействия на основные жизненные функции микроорганизмов – алкилировании жизненно важных ферментов микробной клетки, содержащих сульфгидрильные, карбоксильные, гидроксильные и аминогруппы).

Оксид этилена при комнатной температуре представляет собой газ. В чистом виде он огневзрывоопасен. Обычно используют его в смеси с двуокисью углерода и фреонами. Оксид этилена легко проникает в материалы пластмасс и лекарственные порошки. Стерилизация оксидом этилена ведется при температуре около  $55^{\circ}\text{C}$  в течение 6–24 ч. Стерилизующая концентрация оксида этилена 450–1250 мг/л. Для уничтожения вегетативных форм микроорганизмов эта концентрация составляет 450–850 мг/л, а споровых форм – 850–1250 мг/л.

$\beta$ -Пропиолактон – жидкость, при комнатной температуре неогнеопасна, обладает сильным бактерицидным свойством.

Стерилизацию  $\beta$ -пропиолактоном ведут при температуре 24 °С около 2 ч. Стерилизующая концентрация  $\beta$ -пропиолактона 2–4 мг/л. Холодная стерилизация является незаменимой при обеспложивании упаковок из пластмасс и других материалов, предназначенных для одноразового применения.

Обеспложивание пластмассовых материалов никакими другими способами, которыми сегодня располагают аптеки, практически невозможно из-за изменения физико-химических свойств полимеров под влиянием нагревания, облучения или применения ультразвука.

## 9. Консерванты

Для получения лекарственного препарата, свободного от микрофлоры, либо содержащего ее в минимально допустимых количествах, в ряде случаев необходимо принять меры по повышению сохранности препарата при его хранении и применении. Микроорганизмы попадают в стерильную лекарственную форму при первом же применении, если приходится вскрывать упаковку (глазные капли во флаконах из-под антибиотиков, микстуры, промывания и др.). Важно, чтобы микроорганизмы, попавшие в препарат, не смогли там развиваться. Для этого в лекарственные формы вводят специальные химические соединения, обладающие бактериостатическим действием, – консерванты.

*Консерванты* (противомикробные стабилизаторы) должны обладать широким спектром антимикробного действия, не оказывать токсического или раздражающего действия, быть совместимыми с лекарственными и вспомогательными веществами, устойчивыми при хранении, не влиять на органолептические свойства препаратов.

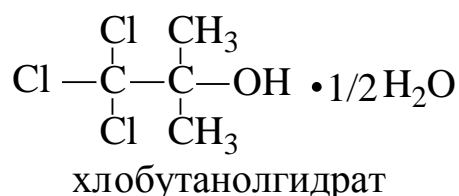
При изготовлении препаратов используют только те консерванты, которые разрешены к медицинскому применению соответствующими нормативными документациями: ГФ, ФС, ВФС или специальными ГОСТами и ОСТАми.

Консерванты влияют не только на терапевтическую эффективность лекарственного вещества, но и на стабильность лекарственных форм в процес-

се их изготовления и хранения, что имеет не только медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок годности лекарственных препаратов.

ГФ X использовала сравнительно ограниченный набор консервантов для инъекционных растворов, вакцин и сывороток:

- **фенол** – антисептик, применяется в концентрации 0,25–0,3 %, для препаратов инсулина, брюшнотифозной вакцины и сывороток;
- **хлорбутанолгидрат** – бесцветные кристаллы с запахом камфары,

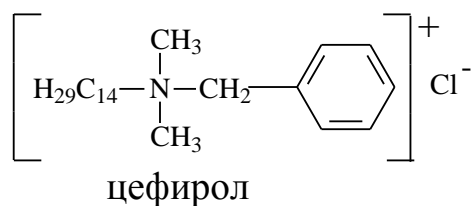


для консервирования экстракционных препаратов, соков свежих растений, органопрепаратов; применяется в концентрации 0,05–0,5 %, для растворов адреналина гидрохлорида, коргликона и эрготала;

- **хлороформ** (0,5 %) для сывороток – противоботулинической, противодифтерийной, противогангренозной, противостолбнячной и против яда змеи гюрзы;

- **нипагин** – метиловый эфир *n*-гидроксibenзойной кислоты, ценный консервант, применяется в концентрации 0,1 %, для конваллятоксина и строфантина К.

- **препараты типа цефирола** – это высокомолекулярные соединения, являющиеся производными солей четвертичной аммониевой соли:



Препарат представляет собой бесцветную жидкость со щелочной реакцией. Действует бактериостатически и бактерицидно на патогенные

микробы. Применяется в гинекологии, хирургии, для мытья рук, дезинфекции инструментов. Как консервант вводится в концентрации 1:10000.

ГФ XI (вып. 2) в общих статьях на лекарственные формы упоминает о возможности применения фенола и крезола, этилового спирта, бензойной кислоты и бензоата натрия, сорбиновой кислоты, нипагина и нипазола, катамина АБ и др.

В настоящее время принята следующая классификация консервантов:

- 1) неорганические соединения;
- 2) металлоорганические соединения;
- 3) органические соединения:
  - спирты;
  - фенолы;
  - органические кислоты;
  - соли четвертичных аммониевых соединений;
  - эфирные масла.

### Неорганические соединения

К ним относятся препараты серебра, серебряная вода и др. Неорганические соединения – это в основном соли тяжелых металлов, которые вызывают гибель микроорганизмов при небольших разведениях. Применяют для глазных капель и обеззараживания питьевой воды.



Серебряная вода применяется с концентрацией ионов серебра 1–10 мг/л. Се-

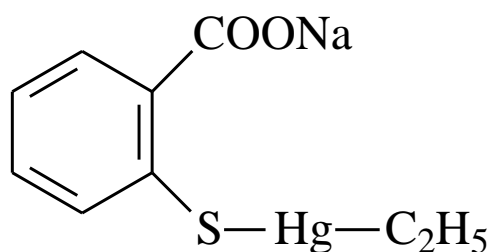
серебряную воду получают при контакте воды с серебряными поверхностями или электролитически. Применяется для консервирования глазных капель и некоторых настоев – корня алтея, травы горичвета, травы мышатника, корневища с корнями валерианы. Однако серебряная вода обладает довольно низкой споро- и фунгицидной активностью, в то время как в лекарственных формах наиболее часто обнаруживаются бактерии и грибы.

### Металлорганические соединения

Из металлорганических соединений в качестве консервантов применяются органические соединения ртути. Они отличаются большой антимикробной активностью и практически нетоксичны в малых концентрациях для человека.



*Мертиолат* (Merthiolatum, Thiomersal) – натриевая соль этилртути-тиосалициловой кислоты:



Мертиолат представляет собой порошок кремового цвета, растворяется в 1 ч. воды и 8 ч. спирта. Устойчив на воздухе, разлагается на свету. Применяется в глазных каплях в концентрации 0,005 %, в глазных мазях – 0,02 %, инъекционных растворах – 0,01 %, мазях – 0,1 %, для гамма-

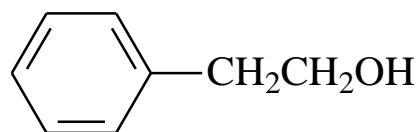
глобулина и вакцин – коклюшной и коклюшно-дифтерийно-столбнячной – 0,01 %.

### Органические соединения

**Спирты.** В качестве консервантов находят применение этиловый, фенилэтиловый, бензиловые спирты.

*Этиловый спирт* широко применяется как экстрагент при изготовлении настоек и экстрактов из лекарственного растительного сырья, выполняя одновременно и роль консерванта. В эмульсиях этанол в количестве 10–12 % от водной фазы, в галеновых и новогаленовых препаратах – до 20 %. Наилучшими антисептическими свойствами обладает 70 % этанол.

*Фенилэтиловый спирт* – это жидкость с запахом цветов розы. В воде при встряхивании удаётся растворить до 2 %, в 50 % спирте образует раствор 1:1.



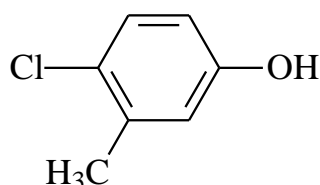
Рекомендуется в основном для консервирования глазных растворов в концентрации 0,3–0,5 %. Глазные капли с этим консервантом в течение длительного времени не подвергаются микробной контаминации, что, по видимому, объясняется наличием поверхностно-активных свойств фенилэтилового спирта, более выраженных в концентрации 0,5 %.

*Бензиловый спирт* – это жидкость, обладающая приятным ароматическим запахом и жгучим вкусом. Растворима в воде в соотношении 1:25, спирте. В концентрации 0,9 % бензиловый спирт применяют для консервирования глазных капель, содержащих ацетат кортизона, а также разнообразных мазевых основ – гидрофобных, гидрофильных, эмульсионных. В концентрации 2 % его используют для консервирования 15 % инъекционного раствора этаминала и препаратов радиоактивных изотопов.

**Фенолы.** К этой группе консервантов относятся фенол, хлоркрезол и эфиры пара-оксибензойной кислоты.



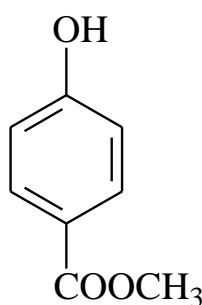
*Хлоркрезол* представляет собой бесцветные кристаллы с характерным запахом. Растворим в воде в соотношении 1: 250 (легче растворяется при нагревании), спирте и жирных маслах. Хлоркрезол в 10 раз эффективнее фенола в отношении бактерий и грибов и одновременно менее токсичен. Применяется для консервирования глазных капель в концентрации 0,05 %, инъекционных растворов 0,1 %, мазей 0,1–0,2 %.



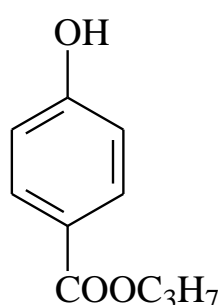
*Кислота бензойная.* Обычно применяется в виде натриевой соли. Используют для консервирования сиропа сахарного, эмульсии масла вазелинового, суспензий с антибиотиками.

*Кислота сорбиновая.* Разрешена во многих странах для консервирования пищевых продуктов, безвредна даже в больших количествах. Для консервирования сиропов и экстрактов, натрия бромид, кальция хлорида, мазей и линиментов.

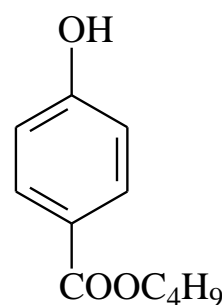
*Сложные эфиры пара-оксибензойной кислоты* нашли широкое применение в пищевой, парфюмерной и фармацевтической промышленности многих стран. Наиболее часто используются следующие эфиры:



метиловый эфир  
(нипагин)



пропиловый эфир  
(нипазол)



бутиловый эфир  
(бутабен)

Общее название этих эфиров – парабены. Они включены во многие фармакопеи.

*Эфиры пара-оксибензойной кислоты* (парабены) представляют собой белые кристаллические порошки без запаха и вкуса. Они плохо растворимы в воде, растворимы в маслах и очень хорошо – в органических растворителях. С учетом растворимости метиловый эфир (нипагин) чаще применяется в водных растворах, а бутиловый (бутабен) – в масляных. Пропиловый эфир (нипазол) одинаково растворим в воде и маслах, он более активен и менее токсичен по сравнению с другими эфирами.

*Бензалкония хлорид* (БАХ) – представитель солей четвертичных аммониевых соединений. Эффективен в отношении многих грамотрицательных, грамположительных бактерий и не обладает токсичностью.

В настоящее время почти во всех зарубежных странах применяется для консервирования глазных лекарственных форм, капель для носа, где требуется отсутствие раздражающего действия и быстрый бактерицидный эффект.

*Диметилдодecilбензиламмония хлорид* (ДМДБАХ) – отечественный консервант этой группы. По сравнению с бензалкония хлоридом, диметилдодecilбензиламмония хлорид активнее в отношении синегнойной палочки, которая обычно является представителем сопутствующей флоры при глазных заболеваниях.

### **Эфирные масла**

Консервантами лекарственных препаратов для наружного применения (линименты, мази, эмульсии и др.) могут быть также эфирные масла. Более эффективными оказались масла, содержащие фенольные соединения – лавровое, укропное, лавандовое, анисовое, розовое, лимонное. Они обладают не только консервирующими свойствами, но и бактерицидной активностью в отношении патогенной микрофлоры кожи, в том числе дрожжей, вызывающих кандидозы.

В настоящее время широкое применение находят смеси антимикробных веществ, которые обладают более широким спектром антимикробного действия. Например, для многих глазных капель оказался эффективным консервант, состоящий из 0,15 % левомицетина и 1,9 % борной кислоты.

Такое сочетание эффективно в отношении бактерий и грибов и совместимо со многими лекарственными веществами, применяемыми в офтальмологии.

Пример повышения стабильности лекарственных препаратов

при добавлении консервантов:

Препараты	Капли, сут	Примочки, сут
Без консерванта	3	Свежеприготовленные
С консервантом	30	10

## 10. Взаимодействие лекарственных и вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества оказывают существенное влияние на скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ, т.е. на биологическую доступность последних. В некоторых лекарственных формах, таких как мази, суппозитории, на долю вспомогательных веществ приходится более 90 % объема.

Взаимодействие между лекарственными и вспомогательными веществами может проявляться в разной степени в зависимости от наличия в молекуле активных групп, способных к межмолекулярной ассоциации, степени сольватации и других факторов.

Взаимодействие между полимерным вспомогательным материалом и лекарственными веществами может приводить к образованию мицелл или ассоциатов мицелл. Многие ПАВ образуют истинные растворы только при низких концентрациях  $10^{-5}$ – $10^{-3}$  моль/л, а в более концентрированных растворах происходит мицеллообразование. Мицеллы ПАВ и других вспомогательных веществ имеют размеры 40–200 Å<sup>0</sup> и обладают большой объемной емкостью, т.е. имеют пустоты. Относительно небольшие промежуточные пространства могут появляться и при набухании в воде плохо растворимых в ней макромолекул

вспомогательных веществ. В такие пустоты мицелл и промежуточные пространства скопления макромолекул под действием сил межмолекулярного притяжения могут проникать относительно небольшие молекулы лекарственного вещества. При этом образуются соединения, часто стабилизированные дополнительными побочными валентными силами. От размеров полого пространства мицеллы и молекулы действующего вещества будет зависеть количество включаемого лекарственного вещества.

Наиболее устойчивыми соединениями, образующимися при взаимодействии лекарственных и вспомогательных веществ, являются комплексные соединения. Комплексообразование вспомогательных веществ зависит от свойств различных групп молекул образовывать водородные связи. Образование соединений с разной устойчивостью при взаимодействии лекарственных и вспомогательных веществ оказывает существенное влияние на свойства и терапевтическую эффективность лекарственных веществ (например, меняется растворимость, поскольку мицеллярные скопления ПАВ повышают растворимость различных веществ – противомикробных, жирорастворимых витаминов, гормонов, эфирных масел и др.). При взаимодействии лекарственных и вспомогательных веществ понижается скорость гидролиза, потому что включенные в мицеллы действующие вещества лучше защищены, особенно если солюбилизированное лекарственное вещество находится глубоко внутри углеводородного центра мицеллы.

Активность некоторых антибиотиков (левомицетин, хлортетрациклин и частично стрептомицин) значительно повышается в отношении ряда микроорганизмов в присутствии полиэтиленоксидов, в то время как активность пенициллина в их присутствии не увеличивается, а иногда снижается. Образование комплекса левомицетин – поливинилпирролидон зависит от концентрации полимера и лекарственного вещества, а также от температуры. При добавлении к водным гелям, содержащим 1–5 % синтетических полимеров метилцеллюлозы изменяется кристаллическая структура геля и образуется нерастворимый комплекс. Устойчивость системы при этом повышается и в ряде случаев

существенно продлевается бактерицидное действие антибиотика. Катионные антибиотические вещества сильно инактивируются водными суспензиями бентонита, в то время как анионные и неионные вещества не инактивируются; инактивация объясняется адсорбцией активных веществ на бентоните. Эффективность йода в водных растворах в присутствии высокомолекулярных соединений сохраняется, иногда и повышается, при этом токсичность резко уменьшается. Взаимодействие нестабильного витамина А с циклодекстрином приводит к получению более стойкого продукта.

Таким образом, применение вспомогательных веществ представляет актуальную проблему современной технологии лекарственных форм. Используя вспомогательные вещества при изготовлении лекарственных препаратов, важно учитывать не только их влияние на технологические свойства лекарственной формы, но и возможное влияние на терапевтический эффект. Получение же новых вспомогательных веществ позволит создавать принципиально новые высокоэффективные лекарственные формы, удобные для применения и имеющие достаточно длительные сроки годности.

### **Контрольные вопросы**

1. Что такое вспомогательные вещества? Какова их роль в технологии лекарственных форм.
2. Какие требования предъявляются к вспомогательным веществам?
3. Можно ли использовать вспомогательные вещества, не включенные в нормативно-техническую документацию?
4. Какова целесообразность классификации вспомогательных веществ по их природе и химической структуре?

5. Как классифицируют вспомогательные вещества в зависимости от влияния их на технологические свойства и фармакокинетику лекарственных форм?
6. Какие полусинтетические и синтетические высокомолекулярные соединения используют в качестве вспомогательных веществ?
7. Какие производные метилцеллюлозы используют в качестве вспомогательных веществ? В каких концентрациях применяют эти вещества в зависимости от цели их использования?
8. Для каких лекарственных форм используют в качестве вспомогательных веществ полиэтиленоксиды?
9. В чем заключается механизм стабилизирующего действия ПАВ?
10. Почему стабилизация лекарственных форм рассматривается как комплексная проблема?
11. Каково назначение консервантов в технологии лекарственных форм?
12. Каков механизм пролонгирования действия в лекарственных формах?
13. Как решается проблема корригирования вкуса лекарственных препаратов?
14. В чем заключается опасность попадания микроорганизмов в лекарственную форму?
15. Какое действие оказывают консерванты на микрофлору?
16. В каких случаях целесообразно введение консервантов в лекарственную форму?
17. Как классифицируют консерванты?

18. Какие ртутьорганические соединения используют для консервирования лекарственных форм и в каких концентрациях?
19. Какие кислоты используются для консервирования лекарственных форм?
20. Что такое парабены и для чего они применяются?
21. Какие четвертичные аммониевые соединения используют для повышения антимикробной стабильности лекарственных форм?
22. Достигается ли при добавлении консервантов стерильность лекарственной формы?
23. Какое значение имеет повышение растворимости лекарственных веществ?
24. Какими способами можно повысить растворимость лекарственных веществ?
25. Что такое солубилизация?
26. Какие вспомогательные вещества чаще всего применяют в качестве солубилизаторов?
27. В чем особенность строения молекул ПАВ?
28. На какие группы подразделяются поверхностно-активные вещества?
29. Каков механизм солубилизирующего действия ПАВ?
30. Какова химическая природа пен и твинов?
31. Какие факторы влияют на стабильность лекарственных препаратов?
32. Какие производные целлюлозы используются в качестве вспомо-

гательных веществ в технологии лекарственных форм?

33. Для чего может быть использован поливиниловый спирт?

34. Какое значение имеет пролонгирование действия лекарственных препаратов?

35. Какими методами возможно продление действия лекарственных препаратов?

36. Какие пролонгаторы могут быть использованы при изготовлении глазных капель?

### **Тестовые задания**

*1. Вспомогательные вещества – это дополнительные вещества, необходимые для придания лекарственному средству:*

- а) лекарственной формы;
- б) фармакологических свойств;
- в) оптимальной биодоступности.

*2. Вспомогательные вещества позволяют регулировать константы:*

- а) фармакокинетики (изменение концентрации вещества во времени);
- б) фармакодинамики (совокупность эффектов, вызываемых лекарством).

*3. В связи с тем что больные самостоятельно не могут проанализировать качество лекарственных препаратов, а также с учетом катастрофических последствий для здоровья вследствие употребления некачественных лекарств, все вспомогательные вещества:*

а) используемые для изготовления лекарственных форм, должны быть разрешены к медицинскому применению соответствующей нормативной документацией: ГФ, ФС, ВФ;

б) используемые по ГОСТу или ТУ вещества допускаются, если имеется указание на применение данной квалификации вещества в фармакопейной статье на готовое лекарственное средство.



4. *Природные вспомогательные вещества имеют преимущество по сравнению с синтетическими благодаря:*

- а) высокой биологической безвредности;
- б) низкой стоимости;
- в) микробиологической устойчивости.

5. *Природные вспомогательные вещества имеют существенный недостаток:*

- а) высокая стоимость;
- б) подверженность микробной контаминации;
- в) химическая реакционность.

6. *Свойства крахмала (набухаемость, растворимость, вязкость раствора) определяются прежде всего:*

- а) источником, из которого он выделен;
- б) технологией его производства.

7. *Вследствие наличия в элементарных звеньях макромолекулы гидроксильных групп целлюлоза легко:*

- а) окисляется;
- б) этерифицируется;
- в) алкилируется.

8. *Аэросил широко применяется в качестве:*

- а) наполнителя;
- б) скользящего вспомогательного вещества для улучшения сыпучести порошковой смеси;
- в) антиокислителя.

9. *В аптечной технологии тальк используется:*

- а) для создания присыпок;
- б) при получении ароматных вод;
- в) для снижения трения между частицами порошка.

*10. Полусинтетические вспомогательные вещества:*

- а) являются субстратом для роста микроорганизмов;
- б) не являются субстратом для роста микроорганизмов.

*11. Полусинтетическим вспомогательным веществам имеют следующие недостатки:*

- а) необходимость дополнительных исследований безопасности и безвредности;
- б) сравнительно высокая цена.

*12. В технологии лекарственных форм применяют 0.5-1 % водные растворы метилцеллюлозы в качестве:*

- а) загустителей для гидрофилизации гидрофобных основ мазей и линиментов;
- б) эмульгатора и стабилизатора при изготовлении суспензий и эмульсий;
- в) пролонгирующего компонента для глазных капель.

*13. Характерной особенностью ПЭО является:*

- а) хорошая растворимость в воде, этаноле;
- б) смешиваемость с углеводородами и жирами.

*14. Для получения лекарственных форм используются следующие наполнители:*

- а) лактоза;
- б) сахар;
- в) крахмал.

## Библиографический список

1. Грецкий, В.М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств / В.М. Грецкий. М.: Медицина, 1984. 351 с.
2. Полимеры в фармации / под ред. А. И. Тенцовой, М. Т. Алюшина. М.: Медицина, 1985. 256 с.
3. Муравьев, И.А. Технология лекарств / И.А. Муравьев. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1988. 751 с.
4. Кондратьева, Т.С. Технология лекарственных форм / Т.С. Кондратьева. М.: Медицина, 1991. 496 с.
5. Милованова, Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм / Л.Н. Милованова. Ростов н/Д: Медицина, 2002. 448 с.
6. Краснюк, И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм / И.Н. Краснюк. М.: Академия, 2004. 464 с.
7. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. / М.Д. Машковский. 15-е изд. перераб., испр. и доп. М.: Новая Волна, 2005. 1200 с.
8. Гаврилов, А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов (Электронный ресурс): учебник / А.С. Гаврилов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 624 с.

## Оглавление

Введение	3
1. Вспомогательные вещества в технологии готовых лекарственных форм	4
2. Требования к вспомогательным веществам	6
3. Микробная контаминация и стабильность лекарственных препаратов	7
4. Растворители и экстрагенты	11
5. Классификация вспомогательных веществ	15
6. Природные вспомогательные вещества	18
7. Синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества	33
8. Классификация вспомогательных веществ по влиянию на физико-химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм	45
8.1. Формообразующие вещества	46
8.2. Стабилизаторы	46
8.3. Солюбилизаторы	52
8.4. Пролонгаторы	57
8.5. Корригенты	59
8.6. Красящие вещества	60
8.7. Газы	62
9. Консерванты	63
10. Взаимодействие лекарственных и вспомогательных веществ	70
Контрольные вопросы	72
Тестовые задания	75
Библиографический список	78

Учебное издание

**Березина Галина Рудольфовна**

**Вспомогательные вещества в технологии  
готовых лекарственных форм**

Учебное пособие

Редактор О.А. Соловьева

Подписано в печать 31.05.2016. Формат 60x84 1/16. Бумага писчая.  
Усл.печ. л. 4,65. Уч.-изд.л. 5,16. Тираж 50 экз. Заказ

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный  
химико-технологический университет»

Отпечатано на полиграфическом оборудовании  
кафедры экономики и финансов ФГБОУ ВО «ИГХТУ»  
15300, г. Иваново, Шереметевский пр., 7