

УДК 615.012/.014.012.8.453.6(048.8)

## СОВРЕМЕННЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Тишков Т. М., Погребняк А. В., Погребняк Л. В.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, Россия, (357534, проспект Калинина 11), timur.tishkov@yandex.ru*

**Составлен обзор современных вспомогательных материалов, используемых в технологии лекарственных форм. Указаны актуальные требования, предъявляемые к вспомогательным веществам по химическим, медицинским, экономическим и технологическим показателям. Представлены современные классификации вспомогательных материалов по происхождению, химической структуре и в зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм. Отдельно выделена классификация вспомогательных веществ, применяемая в производстве таблеток, которая отражает особые свойства и назначения этих веществ. Для всех групп вспомогательных веществ указаны их физические и химические свойства, а также приведены примеры веществ, используемых в современном технологическом производстве. Принимая во внимание особенности и свойства вспомогательных веществ, можно рационально использовать их в современной технологии лекарственных форм, что значительно повысит эффективность фармакотерапии.**

Ключевые слова: вспомогательные вещества, классификация вспомогательных веществ, таблеточное производство.

## MODERN ACCESSORY MATERIALS

Tishkov T. M., Pogrebnyak A. V., Pogrebnyak L. V.

*Pyatigorsk medical-pharmaceutical Institute - branch of Volgograd state medical University, Pyatigorsk, Russia (357500, Pyatigorsk, prospect Kalinina, 11), timur.tishkov@yandex.ru*

**Compiled review of current supporting materials used in technology of medicinal forms. Relevant requirements for accessory materials for chemical, medical, economic, and technological indicators. Presents the modern classification of accessory material by origin, chemical structure and depending on the effect on physico-chemical characteristics and pharmacokinetics of dosage forms. Separate classification of accessory substances used in manufacture of tablets, which reflects the specific properties and use of those substances. For all groups of accessory substances their physical and chemical properties, as well as examples of substances used in modern technological production. Taking into account the characteristics and properties of excipients, it is possible to be rationally used in the modern medicine technology that will greatly enhance the effectiveness of pharmacotherapy.**

Keywords: accessory materials, classification of accessory materials, tablet manufacturing.

В настоящее время любое лекарственное вещество не поступает в организм в чистом виде. Оно имеет соответствующую своему назначению лекарственную форму, представляющую собой своеобразную композицию из действующего вещества и одного, но чаще нескольких вспомогательных материалов. Вспомогательные вещества не только помогают придать препарату нужную лекарственную форму, комплекс необходимых физико-химических свойств для правильного распределения по организму, но также могут потенцировать действие основного действующего вещества лекарственного препарата или сглаживать его побочные эффекты. Именно поэтому к выбору вспомогательных веществ нужно подходить особо тщательно. Иначе говоря, вспомогательное вещество должно применяться не вообще, но конкретно с индивидуальным препаратом. Необоснованное применение вспомогательных веществ может привести к снижению, извращению или

полной потере лечебного действия лекарственного вещества. Это происходит главным образом вследствие взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ, при изготовлении лекарств в самой лекарственной форме или, чаще, после ее назначения больному. В основе подобных взаимодействий лежат преимущественно явления комплексообразования и адсорбции, способные резко изменить скорость и полноту всасывания действующих веществ [5].

В ходе многолетних исследований были определены требования, предъявляемые к вспомогательным веществам:

- 1) должны быть химически индифферентными, т.е. быть химически или физико-химически совместимыми с лекарственными веществами, упаковочными и укупорочными средствами, а также с материалами технологического оборудования в процессе приготовления лекарственных препаратов и при их хранении;
- 2) соответствовать медицинскому назначению лекарственного препарата, т.е. обеспечивать проявление надлежащего фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики;
- 3) быть биологически безвредными и биосовместимыми с тканями организма, не оказывать аллергизирующего и токсического действий;
- 4) придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность; вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов: вкус, запах, цвет и др.;
- 5) соответствовать степени микробиологической чистоты изготавливаемого препарата по требованиям предельно допустимой микробной контаминации;
- 6) иметь возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов;
- 7) быть доступными и относительно дешевыми.

Качество и соответствие вышеуказанным требованиям вспомогательных материалов регулируется нормативной документацией: Государственной Фармакопеей, фармакопейными статьями или временными фармакопейными статьями на данное вещество. Использование веществ по ГОСТ или ТУ допускается, если имеется указание на применение данной квалификации вещества в фармакопейной статье на готовое лекарственное средство. Общее количество вспомогательных веществ не должно превышать 20 % массы входящих в пропись лекарственных веществ. Отдельные исключения от этой нормы указаны в частных фармакопейных статьях [7].

Все вспомогательные вещества классифицируют: по происхождению, химической структуре и в зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм.

Классификация вспомогательных веществ:

1. По происхождению:
  - 1.1. Природные.
    - 1.1.1. Органические (углеводы – крахмал, камеди, альгинаты; белки – желатин, коллаген; жиры – растительные масла, свиной жир).
    - 1.1.2. Неорганические (бентониты, тальк, аэросил).
  - 1.2. Синтетические и полусинтетические (модифицированный крахмал, полиакрилаты, ПВЦ, ПЭГ).
2. По химической структуре:
  - 2.1. Мономеры.
  - 2.2. Полимеры.
3. В зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм: стабилизирующие, солюбилизующие, формообразующие, пролонгирующие, корригирующие, эмульгирующие.

Природные вспомогательные вещества имеют преимущество по сравнению с синтетическими благодаря их нетоксичности. Поэтому из всех вспомогательных веществ большая их часть имеет природное происхождение. Однако они имеют и существенный недостаток – подверженность микробной контаминации, поэтому лекарственные формы, особенно растворы, весьма склонны к потере качества. Кроме того, в составе микрофлоры могут обнаруживаться не только условно-патогенные, но и патогенные микроорганизмы. В этом случае использование приемлемых методов стерилизации, добавление антимикробных веществ (консервантов) в значительной мере может снизить до предельно допустимых норм микробную контаминацию природных вспомогательных веществ. В настоящее время природные вспомогательные вещества используются в качестве формообразователей (наполнителей), связующих, пролонгаторов, корригентов вкуса и т.д.

Наполнителями являются вещества, которые вводятся в лекарственную форму в качестве среды (носителя) для лекарственных веществ, входящих в малых количествах. Для каждой лекарственной формы существуют определенные наполнители. Для производства порошков чаще используют лактозу, сахар или крахмал. В состав суппозиторий вводят масло какао, парафин, воск. Инъекционные растворы тоже содержат свои формообразователи – вода очищенная, спирт, полиэтиленгликоль. В технологии производства капсул присутствуют такие наполнители, как желатин и эфиры целлюлозы.

Стабилизирующие вещества – вещества, обладающие свойствами предохранять лекарственные препараты от утраты ими качества в результате физического, химического или микробиологического воздействия. Существует деление стабилизаторов в зависимости от их действия:

1. Вещества, стабилизирующие физико-химические свойства лекарственных препаратов (к примеру, плотность или вязкость лекарственной формы) – желатоза, МЦ, натрия-КМЦ, ПВП, аэросил, твин-80.
2. Вещества, стабилизирующие микробиологические свойства лекарственных препаратов (антисептики и консерванты) – кислота сорбиновая и кислота бензойная используется в пероральных и наружных лекарственных формах, натрия метабисульфит и бензиловый спирт применяется как вспомогательное вещество в растворах для инъекций.
3. Вещества, стабилизирующие химические свойства лекарственных препаратов. К ним относят стабилизаторы рН (лимонная кислота, натрия гидрокарбонат, боратная, фосфатная буферные системы), антиокислители (натрия сульфит, унитиол, кислота аскорбиновая, токоферол), антикатализаторы-комплексообразователи (трилон-Б, ЭДТА).

Солюбилизаторы – вещества, увеличивающие растворимость трудно растворимых или не растворимых действующих веществ в лекарственной форме. В связи с этим солибилизирующие вещества чаще применяются для изготовления растворов для наружного, внутреннего и инъекционного введения. Свойства данной группы вспомогательных веществ позволяет готовить лекарственные препараты с практически нерастворимыми высокоэффективными лекарственными веществами такими, как раствор ихтиола, растворы гормонов и т.д. В качестве солюбилизаторов чаще используют твин-80, рицинокс-80, ПП-40.

Пролонгирующие вещества – вспомогательные вещества, увеличивающие время нахождения лекарственных средств в организме. Они обеспечивают увеличение продолжительности действия лекарственного препарата, уменьшая скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы, депонируя препарат в органах и тканях или препятствуя инактивации ферментами действующего вещества и скорости выведения его из организма. К пролонгаторам можно отнести МЦ и КМЦ (1 %), полиакриламид (0,5–1 %), поливинилпирролидон, коллаген и ВМС.

К корригирующим веществам относятся вспомогательные вещества, способные исправлять вкус, цвет, запах различных лекарственных веществ, что имеет большое значение в детской практике. В качестве корригирующих веществ в настоящее время предложены к применению природные и синтетические вещества – обычно в виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенций. Из сиропов особенно распространены сахарный, вишневый, малиновый, солодковый, из подслащивающих веществ – сахароза, фруктоза, сорбит,

сахарин. Наиболее перспективным является сорбит – заменитель сахарозы. Образуя вязкие растворы, он также стабилизирует многие лекарственные вещества. Также используют различные ВМС, макромолекулы которых как бы обволакивают молекулы лекарственных веществ и вкусовые рецепторы языка. К ним относятся агар, альгинаты, МЦ, пектины. Корректирующим действием обладают и эфирные масла: мятное, анисовое, апельсиновое. К корригентам цвета (красителям) относятся такие вещества, как индигокармин, кислотный красный 2С, тропеолин 00, тартразин, эозин и др. [3].

Эмульгаторы – вещества, придающие устойчивость эмульсиям. Распределяясь на поверхности раздела фаз, эта группа вспомогательных веществ препятствует коалесценции. В зависимости от типа эмульсий (прямые и обратные) существуют и соответствующие им эмульгаторы. Для прямых эмульсий типа «масло в воде» применяют натрия лаурилсульфат, желатин, декстрин, коллоиды большого молекулярного веса и др. А для обратных эмульсий типа «вода в масле» – фосфолипиды, смолы, воск, аэросил, глины, бентониты и др. [2].

К примеру, в таблеточном производстве применяются вспомогательные вещества, обладающие особыми свойствами. Они обеспечивают точность дозирования, механическую прочность, распадаемость, стабильность таблеток. Вследствие этого для технологии таблеточного производства была разработана соответствующая особая классификация вспомогательных материалов, разделяющая их на группы в зависимости от назначения.

Классификация вспомогательных веществ, применяемых в производстве таблеток:

1. Наполнители (разбавители).
2. Связывающие вещества.
3. Разрыхляющие вещества:
  - 3.1. Набухающие.
  - 3.2. Газообразующие.
  - 3.3. Улучшающие смачиваемость и водопроницаемость.
4. Антифрикционные вещества:
  - 4.1. Скользящие.
  - 4.2. Смазывающие.
  - 4.3. Противоприлипающие.
  - 4.4. Пленкообразователи.
5. Корригенты:
  - 5.1. Корригенты вкуса.
  - 5.2. Корригенты запаха.
  - 5.3. Корригенты цвета.
6. Пластификаторы:

7. Пролонгаторы.

8. Растворители.

Некоторые группы вспомогательных веществ из перечисленных были рассмотрены подробно выше. Особое значение в таблеточном производстве имеют связывающие, разрыхляющие, антифрикционные вещества и пластификаторы.

Связывающие вещества применяют для достижения необходимой силы сцепления при сравнительно небольшом давлении. Эти вещества, заполняя межчастичное пространство, увеличивают контактную поверхность частиц и когезионную способность. Примерами таких веществ являются КМЦ, ПВС, альгиновая кислота, сахарный сироп, крахмальный клейстер и др. [1].

Разрыхляющие вещества используют для улучшения распадаемости или растворения, обеспечивая механическое разрушение таблеток в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения действующего вещества. К таким веществам относятся группа набухающих вспомогательных веществ – крахмал пшеничный, картофельный, пектин, желатин, агар-агар и др.; группа газообразующих веществ – смесь натрия гидрокарбоната с лимонной или винной кислотой и др.; и вещества, улучшающие смачиваемость и водопроницаемость, – крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, сахар и др.

Одной из сложностей таблеточного производства является получение хорошей текучести гранулята в питающих устройствах (воронках, бункерах). Полученные гранулы или порошки имеют шероховатую поверхность, что затрудняет их всасывание из загрузочной воронки в матричные гнезда. Кроме того, гранулы могут прилипать к стенкам матрицы и пуансонам вследствие трения, развиваемого в контактных зонах частиц с пресс-инструментом таблеточной машины. Для снятия или уменьшения этих отрицательных явлений применяют антифрикционные вещества, которые представлены группой скользящих (крахмал, тальк, аэросил) и смазывающих (стеариновая кислота, кальция и магния стеарат), противоприлипающих (полиэтиленоксид-4000, крахмал, тальк) и пленкообразователей (АФЦ, МЦ, ПВП).

К группе пластификаторов относят такие вспомогательные вещества, как глицерин, твин-80, вазелиновое масло и др.

Подводя итог, можно сказать, что процедура подбора вспомогательных веществ представляет актуальную проблему современной технологии лекарственных форм. Рациональное использование вспомогательных веществ позволяет значительно повысить эффективность фармакотерапии. Получение новых вспомогательных веществ позволит создать принципиально новые высокоэффективные лекарственные формы, удобные для применения и имеющие достаточно длительные сроки годности.

## Список литературы

1. Буракова М. А., Громова Л. И., Флисюк Е. В. Технология твердых лекарственных форм: метод. указания к лаб. работам. – СПб.: СПХФА, 2012. – 80 с.
2. Влияние скользящих веществ на качество таблетирования лекарственных средств / М. В. Ходжава и др. // Фармация. – 2011. – № 7. – С. 31-33.
3. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
4. Грецкий В. М., Хоменок В. С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм. – М.: «Медицина», 2000. – 304 с.
5. Краснюк И. И., Михайлова Г. В., Чижова Е. Т. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 464 с.
6. Муравьев И. А. Технология лекарств: учебник: в 2 т. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1980. Т. 2.
7. Практикум по технологии лекарственных форм: учебное пособие. 3-е изд., перераб. и доп. / Под ред. И. И. Краснюка. – М.: «Академия», 2007. – 426 с.
8. Флисюк Е. В., Карбовская Ю. В., Парипса А. А. Современный рынок вспомогательных веществ для пленочных защитных покрытий // Ремедиум. – 2012. – № 1. – С. 36-39.
9. Чуешов В. И. Промышленная технология лекарств: учебник: в 2 т. – Харьков: МТК-книга; Изд-во НФАУ, 2002. Т. 2.
10. Шевченко А. М., Степанова Э. Ф. Обоснование выбора состава вспомогательных веществ и способа производства шипучих таблеток с экстрактом элеутерококка и аскорбиновой кислотой // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы 7 Междунар. съезда Фитофарм. – 2003, СПб. – Пушкин, 3–5 июля 2003 г. – СПб., 2003. – С. 106-108.

### Рецензенты:

Василенко Ю. К. д.м.н., профессор кафедры биохимии и микробиологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск;

Компанцев В. А., д.фарм.н., профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск.