

***В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, И.А. Девяткина, А.И. Тенцова, В.А. Денисов***

**Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов**

*Фарматека. – 1998. – № 6. – С. 34–36*

В создании современных лекарственных препаратов большое значение имеют не только свойства конкретного лекарственного средства, но и научно обоснованный выбор вспомогательных веществ. Это особенно важно в промышленном производстве лекарственных препаратов с длительным сроком годности. Вспомогательные вещества предназначены для формирования, конструирования лекарственных форм и терапевтических систем, придания препаратам стабильности. В свете биофармацевтической концепции вспомогательные вещества должны обеспечивать надлежащий фармакологический эффект и фармакокинетические параметры лекарственного препарата. Их используют также для коррекции вкуса, запаха лекарственных препаратов, что чрезвычайно важно в детской и гериатрической фармакотерапии.

За полвека в связи с интенсивным развитием химической, фармацевтической, биотехнологической и др. наук и производства появился большой ассортимент новых веществ, которые нашли свое применение в пищевой, парфюмерно-косметической и фармацевтической промышленности. Многие из этих соединений нашли свое применение как вспомогательные компоненты и в технологии лекарственных форм. Использование этих новых веществ становится возможным при условии соответствия основным требованиям, предъявляемым к их свойствам и функциям в лекарственных формах.

Несмотря на большой спектр используемых веществ, предназначенных для самых разнообразных целей при создании лекарственных форм, основные требования, предъявляемые к традиционным и новым вспомогательным веществам, – едины. Вспомогательные вещества не должны проявлять токсического и аллергизирующего действия на организм и должны способствовать обеспечению требуемого терапевтического эффекта минимальной дозой лекарственного средства, не должны взаимодействовать с лекарственными и другими вспомогательными компонентами, материалами упаковки, ухудшать органолептические свойства лекарственного препарата. Вспомогательные вещества обеспечивают заданную лекарственную форму, ее консистентные, прочностные и деградационные свойства; качество их должно быть стабильно и соответствовать нормативным документам. Кроме того, в связи с новым требованием микробиологической чистоты нестерильных лекарственных препаратов, используемые для их производства вспомогательные вещества должны сами удовлетворять этим требованиям, быть легко стерилизуемы.

Классификации ВВ созданы на основании всестороннего учета их физико-химических и других свойств. В зависимости от происхождения, их делят на природные, синтетические и полусинтетические, микробиологического синтеза; в зависимости от назначения – на формирующие, стабилизаторы, пролонгаторы, корригенты, красители, вещества, улучшающие растворимость и биологическую доступность лекарственных веществ.

При создании большинства лекарственных форм используют различные формирующие вещества. К ним относят:

- дисперсные среды в технологии жидких лекарственных форм;
- наполнители для твердых лекарственных форм (таблеток, гранул);
- основы для мазей;
- основы для суппозиторий;

- выталкивающие дисперсионные среды в производстве аэрозолей;
- основы для лечебных пластырей и носители для трансдермальных терапевтических систем.

Назначение веществ этой группы – создание лекарственной формы, ее массы, объема, консистенции. Природа формирующего вещества во многом определяет стабильность препарата и скорость высвобождения лекарственного средства.

В целях обеспечения длительности хранения лекарственных препаратов используют *стабилизаторы*. С современных позиций стабильность рассматривается как комплексная проблема, включающая вопросы химической устойчивости лекарственной субстанции в процессе хранения и переработки в лекарственный препарат, агрегативной (консистентной) устойчивости лекарственной формы, обеспечения микробиологической чистоты и стерильности. Поэтому в технологии готовых лекарственных форм используют стабилизаторы химических веществ, стабилизаторы дисперсных систем и консерванты.

*Стабилизаторы химических веществ* как правило, используют для предотвращения гидролиза и торможения окислительно-восстановительных процессов. особенно актуально их использование при создании жидких лекарственных препаратов, подвергающихся стерилизации, а также препаратов, содержащих масла, жиры и другие легко окисляющиеся компоненты. Для угнетения гидролиза вводят кислоты (хлористоводородную) или вещества щелочного характера (гидрокарбонат натрия), буферные системы, поверхностно активные и высокомолекулярные вещества. Для ингибирования окислительных процессов вводят антиоксиданты, которые по механизму действия могут реагировать со свободными радикалами (бутилоксианизол, алкилгаллаты, токоферол), либо окисляться в первую очередь за счет низкого окислительно-восстановительного потенциала (производные сернистой кислоты, органические соединения серы, кислота аскорбиновая), либо быть

антиоксидантными синергистами при незначительном собственном антиоксидантном действии или его отсутствии (ЭДТА),

Консерванты используют в составах лекарственных форм, при употреблении которых требуется многократное вскрытие упаковок (сиропы, глазные капли, мази и др.). Механизмы действия консервантов на микроорганизмы различны. При взаимодействии с консервантом происходит либо гибель, либо торможение жизнедеятельности микробной клетки. В ведущих зарубежных Фармакопеях зарегистрировано 23 консерванта, в то время, как ассортимент отечественных консервантов ограничен: органические соединения (спирты, органические кислоты, эфирные масла, соли четвертичных аммониевых оснований, сложные эфиры парагидроксibenзойной кислоты). При производстве офтальмологических лекарственных средств и стерильных препаратов, предназначенных для парентерального введения, чаще используют эфиры пара-оксибензойной кислоты, бензиловый спирт, натрий пироксернистокислый, четвертичные аммониевые основания, а для нестерильных – сорбиновую, бензойную кислоты, эфиры пара-оксибензойной кислоты, четвертичные аммониевые основания, кислоту салициловую и др.

Антиоксиданты и консерванты вследствие высокой реакционной активности, а иногда и токсичности, может вызывать нежелательные побочные эффекты. Поэтому они вводятся в малых дозах и стандартизируются в лекарственной форме количественно. Для достижения максимального эффекта часто в лекарственных препарат вводят несколько антиоксидантов или несколько консервантов с различными механизмами действия. При этом наблюдается явление синергизма, что, в свою очередь, позволяет уменьшить количества используемых вспомогательных веществ этих групп.

Стабилизаторы дисперсных систем предназначены для повышения агрегативной устойчивости микрогетерогенных систем, которые могут быть представлены в виде таких лекарственных форм, как: суспензии, эмульсии, мази, гели, аэрозоли и др. Для этих целей используют загустители и поверхностно активные вещества. особый интерес в технологии лекарственных форм представляют ПАВ, которые позволяют стабилизировать дисперсные системы повышая их устойчивость в результате снижения поверхностного натяжения на границе раздела фаз, регулировать биодоступность путем повышения проницаемости клеточных мембран и улучшения сродства частиц дисперсной фазы с биожидкостями организма. Эффективность ПАВ оценивается величиной гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), т.е. баланса между гидрофильными и гидрофобными группами в молекуле. Число ГЛБ составляет от 0 до 40 и является определяющим для обеспечения различных целей.

Часто с целью получения оптимальных размеров частиц микрогетерогенных систем, минимальной вязкости и максимальной устойчивости применяют несколько эмульгаторов с различным значением ГЛБ,

Проблема *продлонгирования* в настоящее время в зависимости от вида лекарственной формы и свойств лекарственного средства решается

несколькими способами. Среди этих способов – использование вспомогательных веществ достаточно широко распространено. В технологии жидких лекарственных форм чаще всего осуществляют повышение вязкости дисперсионной среды путем введения загустителей, таких, как: сахарный сироп, глицерин, высокомолекулярные соединения (желатин, ПВП, производные целлюлозы и др.). В твердых лекарственных формах одним из путей пролонгирования является использование технологических приемов, а следовательно и вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимую конструкцию лекарственной формы (каркасные таблетки, таблетки и гранулы с оболочками, микрокапсулирование и др.).

*Корригенты запаха и вкуса* кроме коррекции органолептических показателей лекарственного препарата выполняют функцию индикаторов подлинности.

Проблема коррекции вкуса при создании лекарственных препаратов в настоящее время может решаться несколькими способами:

изменением молекулы лекарственного средства, что может привести к изменению биодоступности и фармакокинетических характеристик;

изменением физических свойств лекарственной формы. Например, ослабление вкуса лекарственного средства происходит в вязкой среде. С этой целью практикуется введение ВМИС, повышающих вязкость, что также может отразиться на скорости высвобождения лекарственной субстанции из лекарственной формы;

применением корригентов, действующих на вкусовые рецепторы.

Последний способ используется чаще, так как менее всего затрагивает вопросы изменения биодоступности препарата. путем использования различных корригентов возможно создание кислого (лимонная, аскорбиновая кислоты), соленого (хлорид натрия) и сладкого вкуса. Традиционные корригенты – это подсластители, они бывают природные и синтетические. Основной – сахар. Однако он не показан для многих больных и, кроме того, снижает стабильность и задерживает всасывание ряда препаратов. В связи с этим, используют фруктозу, многоатомные спирты (ксилит, сорбит, маннит), глицирризин и др. Первый синтетический подсластитель – сахарин, известен с 1879 года. В настоящее время ассортимент синтетических подсластителей весьма значителен. Среди них: цикламаты, дипептиды и др. К сожалению, информация об их безопасности разноречива, некоторые запрещены в ряде стран. Многие из них имеют привкусы и послевкусия, что ограничивает их применение.

Для коррекции запаха используют: природные вещества из растительного сырья (эфирные масла, концентраты фруктовых соков), синтетические вещества, идентичные природным (ментол, ванилин, цитраль), синтетические, не идентичные природным (этил-ванилин). В зависимости от назначения лекарственной формы используют корригенты запаха разного характера. Цветочный запах придают препаратам для наружного применения, фруктовый – для внутреннего применения, в препараты для

носа добавляют такие корригенты, как масло мятное, хвойное, герани, апельсиновое и др. Спрос на корригенты запаха и вкуса в современной фармацевтической технологии растет, так промышленность США выпускает около 5000 наименований этих веществ. *Красители* до недавнего времени использовали только для придания внешнего вида фармацевтической продукции. В настоящее время функции этой группы вспомогательных веществ расширены. Это связано с тем, что общий объем фармацевтической продукции значительно вырос, в результате возникла необходимость простого и экономичного способа маркировки препаратов с разной дозой и длительностью действия. В мире (без учета стран СНГ) сейчас окрашивается почти 100% желатиновых капсул, большая часть драже и около 50% таблеток. В качестве красителей используют 3 класса веществ: минеральные пигменты (диоксид титана, карбонат кальция, оксид и диоксид железа и др.), красители: природные (хлорофилл, антоцианы, каротиноиды и др.) и синтетические (азо-красители, индигоидные, хинолиновые и др.).

*Вещества, улучшающие растворимость.* Одним из путей повышения биодоступности и терапевтической эффективности лекарственных препаратов, содержащих трудно растворимые вещества, является повышение их растворимости в лекарственной форме.

Повышения растворимости достигают несколькими способами, среди них такие технологические приемы, как: использование комплексных растворителей, солюбилизация, комплексообразование, использование твердых дисперсных систем и др.

Пример использования смеси растворителей (сорастворение) основан на том, что такая смесь зачастую обладает большей растворяющей способностью, чем индивидуальный растворитель. В фармацевтической технологии такой подход используют в производстве жидких лекарственных форм и аэрозолей. Сорастворителями при этом могут служить: глицерин, полиэтиленгликоль, бензиловый спирт, бензибензоат и др.

В последнее время часто для повышения биодоступности используется пример улучшения растворения нерастворимых или трудно растворимых веществ с помощью ПАВ – солюбилизация. Это обеспечивает быстрое всасывание лекарственного средства за счет высокой степени дисперсности и присутствия ПАВ. Для проведения солюбилизации концентрация ПАВ в лекарственном препарате должна быть больше критической концентрации мицеллообразования, но не слишком высокой, так как это может привести к нежелательному действию на организм. Примечательно то, что в результате солюбилизации водные растворы могут растворять значительные количества нерастворимых в воде масел, углеводов, олеофильных твердых веществ. Иногда при этом происходит повышение стабильности лекарственного средства за счет исключения контакта его молекулы с активными агентами (например, кислородом) в результате ее изоляции внутри мицеллы ПАВ. В отечественной практике для солюбилизации используют чаще всего полиэтиленоксиды и твины. В настоящее время в мире разработаны и производятся лекарственные препараты, содержащие солюбилизированные

растворы эфирных масел, жирорастворимых витаминов, гормонов, иммуностимуляторов.

Улучшить фармакотерапевтические характеристики лекарственных средств, повысив параметры его растворимости, можно в результате комплексообразования с вспомогательным веществом. Классическим примером подобного подхода является растворение йода в растворе йодида калия с образованием водорастворимого комплекса периодида калия в технологии раствора Люголя. В медицинской практике в настоящее время широко используются и другие препараты йода, представляющие комплекс этого вещества с носителем, таким, например, как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон. Преимущество йодполимеров в том, что теряется раздражающее действие, а бактерицидное – сохраняется длительное время.

В последние годы в фармацевтической технологии большой интерес вызывают вспомогательные вещества, способные образовывать соединения-включения за счет особой структуры собственной молекулы. К числу таких веществ относятся циклодекстрины, представляющие собой циклические олигосахариды состоящие из различного числа звеньев глюкозы (обычно от 6 до 8). Форма молекулы обуславливает особое расположение функциональных групп. Диаметр полости внутри молекулы – 4,7-8,3 А, глубина – 7,9-8,0 А. Одно из наиболее интересных свойств циклодекстринов – их способность к образованию сложных соединений с молекулами веществ, совместимыми с кольцом носителя. Технологически это осуществляется несколькими способами: микроизмельчением, высушиванием раствора циклодекстрина и лекарственного вещества после длительного перемешивания при нагревании, совместной кристаллизацией и др. Включение молекулы лекарственного средства в молекулу циклодекстрина является, по сути, молекулярной инкапсуляцией. В результате достигают: увеличения способности к окислению, гидролизу, температуре; снижения летучести, улучшения растворимости и биодоступности.

Повысить скорость растворения трудно растворимого лекарственного средства позволяет также введение этого лекарственного средства в лекарственную форму в молекулярно-дисперсном состоянии. Этого достигают использованием в технологии готовой формы твердых дисперсных систем, в качестве матриц для которых применяют различные полимеры.

В заключение следует отметить, что многообразие функций и большой ассортимент современных вспомогательных веществ, используемых в фармацевтической технологии, дают в руки исследователям широкие возможности варьирования свойствами получаемого лекарственного препарата. Сейчас стало очевидным, что введение в лекарственный препарат даже минимальных количеств вспомогательных ингредиентов может наложить фон не только на показатели его качества, но и на фармакотерапевтические свойства. Поэтому подход к решению вопроса о составе препарата должен быть в каждом случае индивидуальным и требует

тщательного проведения технологических, физико-химических, биофармацевтических и фармакокинетических исследований созданной композиции