Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра фармацевтической технологии.

Курсовая работа

по фармацевтической технологии лекарственных препаратов промышленного производства

По теме: «Вспомогательные вещества в производстве лекарственных средств»

Студентки 5 курса

группы

Зиновьевой Наталья Дмитриевны

Рязань, 2016

Оглавление

Введение

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Вспомогательные вещества в фармацевтической технологии, их определение и требования к ним

.2 Биофармацевтические аспекты выбора вспомогательных веществ при создании лекарственных средств

.3 Влияние вспомогательных веществ на эффективность и качество лекарственных препаратов

1.4 Классификация вспомогательных веществ, их ассортимент и характеристика

.4.1 Природные вспомогательные вещества, синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества

.4.2 Формообразующие вспомогательные вещества

.4.3 Стабилизаторы

.4.4 Солюбилизирующие вещества

.4.5 Пролонгирующие вещества

.4.6 Корригирующие вещества

.4.7 Активаторы всасывания

.5 Проблема стандартизации качества вспомогательных веществ

.6 Роль вспомогательных веществ в создании новых перспективных лекарственных форм

Глава 2. Экспериментальная часть

.1 Номенклатура лекарственных форм, изготавливаемых на предприятии - базе практики с использованием вспомогательных веществ

.2 Группы вспомогательных веществ, использующихся на предприятии

.3 Примеры лекарственных форм, в которых используются различные вспомогательные вещества

Заключение

Список литературы

Введение

Ни один фармацевтический фактор не оказывает столь значительного и сложного влияния на действие препарата, как вспомогательные вещества.

В добиофармацевтический период лекарств введение вспомогательных веществ рассматривалось только как введение индифферентных наполнителей и формообразователей, без которых невозможно обойтись при получении соответствующих лекарственных форм.

Обычно выбор вспомогательных веществ диктовался чисто технологическими, а нередко и просто экономическими соображениями. Для их применения нужно было доказать, что они фармакологически индифферентны, сообщают лекарственной форме соответствующие технологические свойства и дешевы.

Современная научная фармация отказалась от прежнего понимания вспомогательных веществ как только индифферентных формообразователей. Они сами обладают определенными физико-химическими свойствами, которые в зависимости от природы лекарственного вещества, условия получения и хранения лекарственной формы, способность вступать в более или менее сложные взаимодействия как с биологически действующими веществами, так и с факторами внешней среды (например, межтканевой жидкостью, содержимым желудочно-кишечного тракта и т.д.) Строго говоря, любые вспомогательные вещества не являются индифферентными и практически во всех случаях их применения так или иначе воздействует на систему лекарственное вещество - макроорганизм.[14]

Биофармация требует при использовании любых вспомогательных веществ учитывать не только и не столько возможное влияние их на физико-химические свойства лекарственных форм, сколько воздействие на фармакокинетику, а через нее на терапевтическую эффективность лекарственных веществ. Каждый случай применения вспомогательных веществ требует специального исследования, так как они должны обеспечивать достаточную стабильность препарата, максимальную биологическую доступность и присущий ему спектр фармакологического действия.

Необоснованное применение вспомогательных веществ может привести к снижению, извращению или полной потерей лечебного действия лекарственного препарата. Это происходит главным способом, вследствие взаимодействия лекарственных веществ при изготовлении препаратов в самой лекарственной форме или чаще после ее назначения больному. [20]

Цель работы изучить значение вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов на современном этапе.

Задачи работы:

) Дать определение термина «вспомогательные вещества», изучить требования к вспомогательным веществам;

) Рассмотреть биофармацевтические аспекты выбора вспомогательных веществ при создании лекарственных средств;

) Изучить особенности влияния вспомогательных веществ на эффективность и качество лекарственных средств;

) Рассмотреть классификацию вспомогательных веществ;

) На примере конкретного фармацевтического предприятия изучить место вспомогательных веществ в производстве лекарственных средств.

# Глава 1. Литературный обзор

# .1 Вспомогательные вещества в фармацевтической технологии, их определение и требования к ним

В литературе наиболее часто можно встретить следующее определение:

Вспомогательные вещества - это дополнительные вещества, необходимы для приготовления лекарственного препарата. [15]

Вспомогательные вещества должны быть разрешены к медицинскому применению соответствующей нормативной документацией. Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения большого числа вспомогательных веществ. До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли требования фармакологической и химической индифферентности. Однако выяснилось, что эти вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность лекарственных веществ: усиливать действие лекарственных средств или снижать их ативность, изменять характер действия под влиянием разных причин, а именно комплексообразования, молекулярных реакций и др.

Вспомогательные вещества оказывают влияние на резорбцию (высвобождение) лекарственных веществ из лекарственных форм, усиливая ее, или замедляя, т.е. при использовании вспомогательных веществ можно регулировать фармакодинамику лекарственных веществ (совокупность эффектов, вызываемых лекарственным веществом) и их фармакокинетику (изменение вот времени концентрации лекарственных веществ в органах и тканях). Правильным подбором вспомогательных веществ можно локализовать действие лекарственных средств, ускорить или замедлить всасывание лекарственных веществ из лекарственных форм, влиять на фармакокинетику. [19]

Вспомогательные вещества оказывают влияние не только на терапевтическую активность лекарственного вещества, но и на физико-химические характеристики лекарственных форм в процессе их изготовления и хранения. Добавление различных стабилизирующих веществ обеспечивает высокую эффективность лекарственных препаратов в течение длительного времени, что имеет не только большое медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок годности лекарственных препаратов.

Вспомогательные вещества являются обязательными ингредиентами почти всех лекарственных препаратов и при использовании вступают в контакт с органами и тканями организма, поэтому к ним предъявляются определенные требования:

**1.** обеспечение проявления надлежащего фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики. Вспомогательные вещества не должны оказывать влияния и изменять биологическую доступность лекарственного средства;

**2.** используемые количества должны быть биологически безвредны и биосовместимы с тканями организма, а также не оказывать аллергизирующего и токсического действий;

**3.** вспомогательные вещества должны придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность;

**4.** вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного влияния на вкус, запах, цвет и др.;

**5.** 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;

**6.** соответствие в зависимости от степени микробиологической чистоты изготовляемого препарата (как конечного продукта) требованиям предельно допустимой микробной контаминации; возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов. [4]

.2 Биофармацевтические аспекты выбора вспомогательных веществ при создании лекарственных средств

Именно биофармация расширила и сформировала правильное понимание места и роли вспомогательных веществ. До начала 60-х годов вспомогательные вещества рассматривались только как индифферентные наполнители, формообразователи и другие технологические агенты. Вспомогательные вещества обеспечивали соответствующую форму и объем лекарству, удобство его приема, изготовления и транспортировки. Их выбор диктовался чисто технологическими, нередко экономическими соображениями. Вместе с тем известно, что абсолютно индифферентных для человеческого организма вспомогательных веществ не существует!

Вспомогательные вещества могут усилить или ослабить действие лекарственных веществ, изменить характер действия под влиянием различных причин: комплексообразования, молекулярных реакций и т. д. Способность лекарственной формы к высвобождению лекарственных веществ зависит от их свойств и количества. [24, C.7]

Например, при назначении амфетамина в виде таблеток, драже, гранул, суспензий, включающих в качестве вспомогательного вещества карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), препарат практически не всасывается и не обеспечивает соответствующий фармакологический эффект. Многим лекарственным веществам, в частности фенобарбиталу, полиэтиленгликоль-4000 (ПЭО-4000) в качестве вспомогательного вещества обеспечивает лишь весьма слабую способность к растворению и всасыванию. Следует подчеркнуть, что применение любого вспомогательного вещества - это индивидуальный случай, и он требует проведения специальных исследований по выявлению влияния не только и не столько на технологические характеристики препарата, сколько на процессы всасывания и выведения (элиминации) лекарственных веществ. Вспомогательное вещество должно обеспечить оптимальное действие лекарственного вещества. [5]

Изучение возможного влияния вспомогательных веществ на фармакокинетику, стабильность при хранении и приеме до наступления момента действия лекарственной субстанции, - это не единственный вклад биофармации в принятый сегодня в научном мире взгляд на вспомогательные ингредиенты при создании новых лекарственных препаратов. Изучение биофармацевтического значения вспомогательных веществ лекарственных форм послужило толчком развития гигантской мировой индустрии фармацевтических ингредиентов с конкретными биофармацевтическими заданиями: дезинтегрантов, супердезинтегрантов, для локализации высвобождения в нужном отделе желудочно-кишечного тракта, для пролонгирования, создания депо на месяц, год!.. [9]

Следует отметить не только богатую номенклатуру, но и то, что производители выпускают один вид вспомогательного вещества линейками, в которых марки отличаются размерами частиц, насыпной плотностью, сыпучестью, что позволяет выбирать продукт, обеспечивающий однородность смешивания, а, следовательно - дозирования.

Уделяется внимание морфологии частиц и их размерам, каждый продукт сопровождается электронными фотографиями, и это помощь исследователю, технологу, производителю, это - практический показатель входного контроля, который не регламентируется фармакопеей, но регламентируется профессиональной деятельностью. Сегодня уже составлена классификация частиц, связывающая форму и рельеф их поверхности с технологическими характеристиками. На российских фармацевтических заводах собраны целые библиотеки фактических данных, которые нуждаются в обобщении. [10, C.48] Так что изучение роли вспомогательных веществ - это одно из наиболее плодотворных направлений биофармацевтических исследований как самостоятельного направления, так и в комплексе при создании нового лекарственного препарата.

.3 Влияние вспомогательных веществ на эффективность и качество лекарственных препаратов

Как уже было сказано выше, общепризнанно значительное влияние вспомогательных веществ на лекарственную форму. Реализуется оно в разных аспектах, наиболее важными среди которых являются терапевтическая эффективность и качество готовых лекарственных препаратов (рис.1). [6, Глава 5.1]

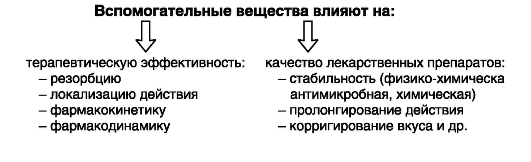


Рис.1. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и качество лекарственных препаратов

Вспомогательные вещества позволяют регулировать константы фармакокинетики (изменение концентрации вещества во времени) и фармакодинамики (совокупность эффектов, вызываемых лекарством), повышая эффективность лекарственной терапии.

Например, мази, содержащие антибиотики и изготовленные на вазелине, в силу плохой резорбции малоэффективны. В данном случае необходима основа, включающая 6 частей вазелина и 4 части ланолина, которую и используют в настоящее время для изготовления многих мазей с антибиотиками. Пилюли с солями алкалоидов, например с атропина сульфатом, неэффективны, если в качестве вспомогательных веществ использовать порошки из лекарственного растительного сырья из-за прочной адсорбции алкалоидов растительной клетчаткой.

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 (МЦ) 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: МЦ, поливинола и др. [22, C.24-25]

Вспомогательные вещества оказывают влияние не только на терапевтическую эффективность лекарственного вещества, но и на физико-химические характеристики лекарственных форм в процессе их изготовления и хранения. Добавление различных стабилизирующих веществ обеспечивает высокую эффективность лекарственных препаратов в течение длительного времени, что имеет не только большое медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок годности лекарственных препаратов. Например, введение в состав таблеток нитроглицерина до 1% поливинилпирролидона значительно снижает пористость таблетки и, как следствие, способность нитроглицерина испаряться. В результате срок хранения таблеток в открытой упаковке повышается с 2 недель до нескольких месяцев. Использование в составе глазных капель консервантов (парабенов) увеличивает гарантию сохранения стерильности до 10 суток в условиях часто открываемой упаковки. [6, Глава 5.1]

# 1.4 Классификация вспомогательных веществ, их ассортимент и характеристика

# биофармацевтический вспомогательный лекарственный стабилизатор

# 1.4.1 Природные вспомогательные вещества, синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества

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

По природе вспомогательного вещества можно разделить на природные; синтетические и полусинтетические вещества. [18, C.255]

1) Природные вспомогательные вещества. Природные в свою очередь делятся на органические соединения и неорганические соединения. Вспомогательные вещества природного происхождения получают путем переработки сырья, сырья микробного происхождения и минералов. Растительные биополимеры используют в качестве эмульгаторов, стабилизаторов при производстве лекарственных форм. К природным веществам относятся: крахмал, кислота альгиновая и ее соли; агароид, пектин, аубазидан, коллаген, желатин, желатоза. Из неорганических веществ чаще всего используются: бентонит, аэросил, тальк.

) Синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества. Синтетические и полусинтетические вещества находят широкое применение в технологии лекарственных форм. К синтетическим и полусинтетическим веществам относятся: эфиры целлюлозы, метилцеллюлоза растворимая, карбоксиметилцеллюлоза, оксипропилметилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза, поливинол, поливинилпирролидон, полиакриламид, полиэтиленоксиды, спены (эфиры сорбитана с высшими жирными кислотами), твины (моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот), жиросахара, силиконы.

По химической структуре вспомогательные вещества являются высокомолекулярными соединениями.

Широкое применение высокомолекулярных соединений в технологии лекарственных форм основано на их поверхностно-активных свойствах. В зависимости от химической структуры различают катионные, анионные, неионогенные поверхностно-активные вещества.

К катионным ПАВ относятся моночетвертичные аммониевые соединения (этония хлорид, тиония хлорид). Они обладают значительными бактерицидными свойствами.

К анионным ПАВ относятся медицинские мыла.

Однако наибольшее применение в последнее время находят неионогенные ПАВ (НПАВ), прежде всего как соединения, обладающие наименьшей токсичностью и не оказывающие раздражающего действия на слизистые оболочки глаз и ткани. Эту группу составляют оксиэтильные производные ряда органических соединений, моноэфиры сахарозы, глицериды высокомолекулярных жирных кислот, эфиры жирных кислот и многоатомных спиртов и их оксиэтильные производные и др. Самым распространенным НПАВ является твин-80. [2]

Вспомогательные вещества в зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм можно разделить на следующие группы:

· формообразующие

· стабилизирующие

· пролонгирующие

· солюбилизирующие

· корригирующие [15]

Особенности вспомогательных веществ некоторых из этих групп будут рассмотрены ниже.

# .4.2 Формообразующие вспомогательные вещества

Формообразующие вещества - эта группа веществ используется в качестве дисперсионных сред (вода или неводные среды - этанол, глицерин) в технологии жидких лекарственных форм, наполнителей для твердых лекарственных форм, основ для мазей и суппозиториев. [4] Формообразующие вещества дают возможность изготовить лекарственные формы, исходя из агрегатного состояния, создавать необходимую массу или объем, придавать определенную геометрическую форму и обеспечивать другие физические требования, предъявляемые к лекарственным формам. Выбор веществ, используемых для конкретной лекарственной формы обусловлен в первую очередь физико-химическими особенностями веществ, входящих в состав препарата, а также собственно лекарственной формой, которую необходимо изготовить.

Так, например, среди дисперсионных сред для приготовления жидких ЛФ наиболее часто используется вода (очищенная или для инъекций) в качестве неводных растворителей - этанол, глицерин, масла жирные, вазелиновое масло, полиэтиленоксид, пропиленгликоль, этилолеат, силиконовые жидкости (эсилоны), бензил - бензоат и др. Для изготовления твердых ЛФ 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 ЛФ. В технологии мазей в качестве основ наиболее часто применяют вязкопластичные вещества (вазелин, жиры, силиконовые основы и др.); гидрофильные (полиэтиленоксидные, крахмально-глицериновые, растворы МЦ и ее производных). Для изготовления суппозиториев используют вещества и их сочетания как нерастворимые в воде (масло какао, бутирол, масла гидрогенизированные), так и растворимые (желатин, полиэтиленоксиды и др.).

# .4.3 Стабилизаторы

Стабильность является важным показателем качества лекарственных препаратов, поскольку обеспечивает сохранение их терапевтических или профилактических свойств, в большинстве случаев в течение нескольких лет в процессе распределения и хранения. Вспомним к тому же, что стабильность не проверяется на серийной продукции в рамках выходного, потребительского или государственного контроля качества и потому должна быть объектом особого внимания на этапах разработки и регистрации препаратов. [16]

Термином «стабильность» обычно обозначают устойчивость данного лекарства.[23] Критерием стабильности служит изменение качества лекарственного вещества. Снижение количественного содержания фармакологически активного вещества в лекарстве подтверждает его нестабильность. Как правило, уменьшение количества вещества на 10 % не должно происходить в течение 3-4 лет в готовых лекарственных формах и в течение 3-х месяцев в лекарствах приготавливаемых в условиях аптеки.

Между стабильностью лекарственного вещества и его фармакологической активностью также существует определённая зависимость. Разложение лекарственного вещества можно установить по внешнему виду. Однако при этом образование продуктов разложения не всегда сопровождается заметным снижением фармакологической активности. Это объясняется тем, что внешние изменения могут быть вызваны разложением незначительного количества лекарственного вещества с образованием нетоксичных или индифферентных продуктов разложения.

Нормативно - техническая документация допускает определённое количество таких примесей в лекарственных веществах. Иногда внешний вид лекарственного средства изменений не претерпевает, а при химическом исследовании обнаруживаются примеси продуктов разложения, отличающиеся токсичностью или иной направленностью фармакологического действия. Контроль наличия таких примесей строго регламентирован НТД.

Повысить стабильность лекарственных препаратов можно различными путями. Одним из наиболее широко распространенных в настоящее время - применение стабилизаторов.

Стабилизаторами (стабилизирующими веществами) называют вещества, способствующие сохранению физико-химических, микробиологических свойств, активности лекарства, предусмотренных требованиями соответствующей НД на протяжении определенного срока их хранения. [18, C.277]

Выделяют три типа стабилизирующих вспомогательных веществ (рис.2).[18, C.278]

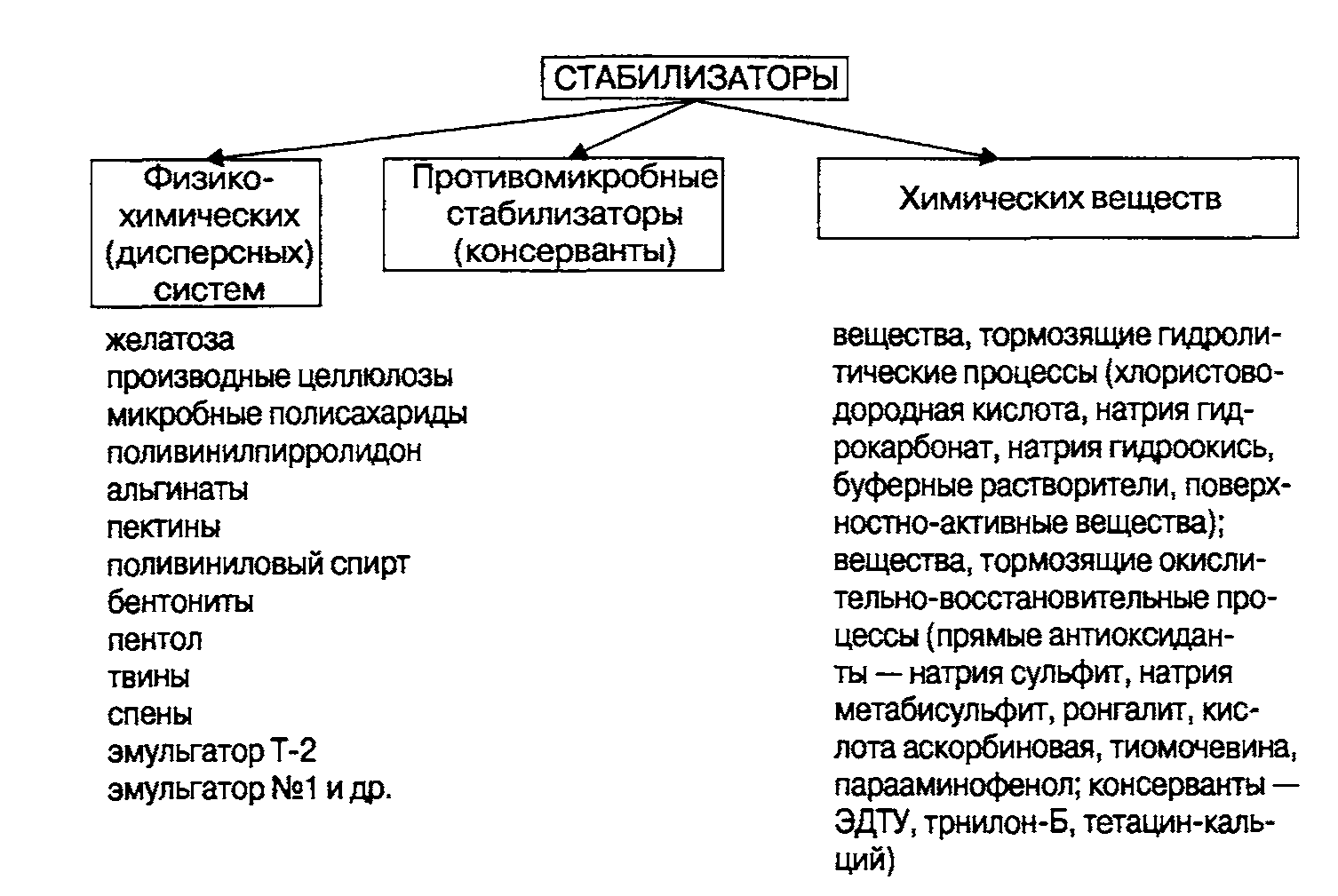


Рис.2. Классификация стабилизаторов

В настоящее время наиболее часто для стабилизации лекарственных средств используют антиоксиданты, комплексообразователи и другие вспомогательные вещества.

Антиоксиданты, являясь сильными восстановителями, обладают более высокой реакционной активностью по отношению к кислороду, чем многие лекарственные вещества. Точнее говоря, значения окислительно-восстановительных потенциалов у антиоксидантов выше, чем у большинства лекарственных веществ. Окисляясь сами, антиоксиданты предохраняют действующие вещества от окисления. В качестве примеров антиоксидантов используют натрия гидросульфит, аскорбиновую кислоту, тиомочевину и др.

Восстановительные свойства многих антиоксидантов обусловлены присутствием или образованием сульфит-ионов. Механизм защитного действия сульфитов сводится к разложению гидропероксидных соединений, образующихся в процессе окисления органических ЛВ. Действие сульфитов при стабилизации связано с их способностью окисляться значительно быстрее, чем стабилизируемое лекарственное вещество. При этом из лекарственной формы (речь идет в первую очередь о водных растворов) удаляется кислород. Прямая реакция между сульфит-ионом и кислородом протекает с низкой скоростью, так как молекулы находятся в разных мультиплетных состояниях. Чистые растворы сульфита натрия не окисляются кислородом, но присутствие незначительных количеств ионов меди (10-3 ммоль/л) значительно ускоряет реакцию. Аналогичное влияние оказывает даже небольшая примесь других ионов металлов. [5]

Для удаления примесей ионов металлов используют различные химические вещества, например комплексообразователи, которые связывают примеси ионов металлов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции.

В качестве комплексообразователей наиболее часто применяют производные этилендиаминтетрауксусной кислоты, дигидроксиэтилглицин, инозитфосфорную, лимонную и винную кислоты. С их помощью стабилизируют растворы производных кислоты салициловой, фенотиазина, кислоты изоникотиновой, адреналина, глюкозы, некоторых антибиотиков, витаминов, рентгеноконтрастных и других ЛВ. [5]

Подбор необходимого стабилизатора осуществляют эмпирически, поскольку механизм процессов, происходящих под действием стабилизаторов, не всегда исследован. При этом учитывают, что процессы разложения ЛВ зависят как от их химической структуры, так и от влияния различных внешних факторов. Стабилизаторами могут быть неорганические вещества: кальция хлорид, монокалийфосфат (калия фосфат однозамещенный); органические вещества: ацетат натрия, этанол, глицерол, поливиниловый спирт, этиленгликоль, лактоза, глюкоза, мочевина, тиомочевина, метионин, цистеин, лимонная кислота, аскорбиновая кислота. Весьма эффективными стабилизаторами являются органические соединения, в т.ч. лекарственные вещества гетероциклической структуры: поливинилпирролидон, изониазид, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, кофеин, аденозинтрифосфорная кислота. [18, C.280]

1.4.4 Солюбилизирующие вещества

Солюбилизирующие вещества (солюбилизаторы) - применяют с целью увеличения растворимости труднорастворимых или практически нерастворимых лекарственных веществ. Это ПАВ, например твин-80, желчные кислоты.

Солюбилизация - процесс самопроизвольного перехода нерастворимого в воде вещества в разведенный раствор ПАВ с образованием термодинамически устойчивой системы.

Солюбилизаторы используются для изготовления лекарственных форм (чаще растворов) для наружного, внутреннего и инъекционного введения. Применение солюбилизатора позволяет готовить лекарственные формы с новыми практически нерастворимыми высокоэффективными лекарственными веществами. Положительным моментом при использовании растворов солюбилизированных веществ, с точки зрения эффективности лечения, является быстрая и полная резорбция лекарственного вещества. Это может привести и к снижению дозировки веществ. [12]

# .4.5 Пролонгирующие вещества

Пролонгаторами называются вспомогательные вещества, которые сохраняют в организме в течение длительного (заданного) времени терапевтически активную концентрацию действующего вещества, в том числе поступление его с заданной скоростью. [18, C.275]

Пролонгирование действия лекарств представляет значительный интерес для фармакотерапии и заместительной терапии, где необходимо обеспечение длительной и постоянной концентрации препарата в биологических жидкостях организма. Создание пролонгированных лекарств имеет не только медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить их стабильность в процессе хранения и применения. К пролонгирующим веществам, кроме общих требований, предъявляемых к вспомогательным веществам, следует еще отнести

. поддержание оптимального уровня действующих веществ в организме;

. уменьшение скорости высвобождения их из лекарственной формы;

. возможности депонирования в органах и тканях;

. инактивации их ферментами;

. уменьшение скорости выведения из организма.

В настоящее время при разработке лекарств пролонгированного действия применяются химические, физиологические и технологические методы.

Пролонгирование лекарств химическими методами основано на увеличении молекулы лекарственного вещества путем связывания его с ионообменными смолами или образования труднорастворимых комплексов. При этом лекарственные вещества основного характера присоединяются к катионитам с сульфогруппами или к карбоксильным группам. Вещества кислого характера (например, производные барбитуровой кислоты) с целью пролонгирования присоединяют к анионитам.

Иногда лекарственные вещества, содержащие аминогруппы, связывают с танином. Аминотаниновый комплекс образуется в результате реакции спиртового раствора действующего вещества с избытком танина. Комплекс нерастворим, но в присутствии электролитов или при понижении рН способен постепенно высвобождать лекарственное вещество. Однако следует отметить, что пролонгация лекарственных веществ химическими методами не всегда возможна.

Физиологические методы пролонгирования заключаются в воздействии различных факторов (чаще всего таких веществ, как этамид, лонгацид и др.) на организм с целью задержки выведения лекарственного вещества. Этот метод часто небезопасен для больного, в связи с чем мало используется.

Замедление всасываемости лекарственных веществ может быть достигнуто за счет введения сосудосуживающих веществ (например, прокаина с адреналином), фенольных четвертичных аммониевых оснований или органических фосфатов, задерживающих выделение холинэстеразы, благодаря чему замедляется гидролиз ацетилхолина. Нарушение же равновесия ацетилхолин - холин уменьшает образование ацетильных групп, в результате чего замедляется метаболизм, основанный на реакциях ацетилирования.

На практике чаще применяют технологические методы пролонгирования лекарств: повышение вязкости дисперсной среды, иммобилизация лекарственных веществ на различные носители, суспендирование растворимых лекарственных веществ, создание новых соединений лекарственных и вспомогательных веществ за счет образования ковалентных или ионных связей, заключение действующих веществ в пленочные оболочки (микрокапсулы), создание глазных или стоматологических лекарственных пленок. Так, при разработке инъекционных лекарств пролонгирующего эффекта можно достичь получением солей разной растворимости или же изменением вязкости раствора: чем вязкость больше, тем медленнее происходит процесс всасывания. На этом принципе основано использование в инъекционных лекарствах растительных масел, этилолеата. Однако увеличение вязкости растворителя может быть достигнуто и за счет использования водных растворов с добавлением к ним метил целлюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, желатина, декстрана и др.

Пролонгирующий эффект можно получить и в результате использования в качестве дисперсионной среды неводных растворителей (пропиленгликоля, полиэтиленоксида). Широкое распространение в фармацевтической практике получили гели и гидроли высокомолекулярных соединений. Они применяются в качестве пролонгаторов в мягких лекарственных формах (мазях, линиментах, пластырях, капсулах и др.), а также могут служить компонентами (резервуарами) макромолекулярных терапевтических систем как матричного, так и мембранного типа, в которых регулируют скорость выделения действующих веществ. [18, C.276]

# .4.6 Корригирующие вещества

Эту группу вспомогательных веществ применяют для исправления вкуса, цвета и запаха в различных лекарствах, особенно применяемых в детской практике. В последнее десятилетие отмечается заметная тенденция к расширению ассортимента корригирующих веществ.

Все корригирующие вещества можно разделить на две группы:

) вещества, исправляющие вкус и запах и

) вещества, исправляющие цвет. [1, C.34]

В первую группу входят сахар свекловичный, фруктово-ягодные сиропы, сироп сахарный, мед, сахар молочный, сахар, глюкоза, сахарин, дульцин, глицирризиновая кислота и ее соли и другие «сладкие» вещества. Сюда же относят сложные эфиры («фруктовые»)-ананасный, яблочный, грушевый и т.д., различные эфирные масла - розовое, померанцевое, бергамотовое и т.д., а также пряности - продукты гвоздики, имбиря, ванилин и т. д. и вещества, снижающие вкусовые ощущения.

В последние годы в решении проблемы «вкуса» лекарств зарубежные специалисты особое место отводят так называемым интенсификаторам вкуса, являющимся в химическом отношении естественными метаболитами обмена веществ. В частности, одним из весьма перспективных корригирующих веществ подобного типа являются 5-нуклеотиды, производство которых еще в прошлом столетии превышало ежегодно несколько сотен тонн.

Ко второй группе корригирующих веществ принадлежат различные окрашенные сиропы (малиновый, вишневый и т.д.), природные красители (каротин, крутин, шафран и т. д.). Значительно реже в этой группе используют синтетические красители. Применение корригирующих веществ требует проведения тщательных предварительных исследований в связи с возможным влиянием этих вспомогательных веществ на стабильность действующих ингредиентов, их всасывание и фармакологическую активность. [1, C.35]

Наиболее широко в качестве корригентов применяют сироп сахарный (Sirupus simplex, ГФ Х, статья № 615), сироп вишневый (Sirupus Cerasi), сироп малиновый (Sirupus Rubi idaei), сироп мандариновый (Sirupus Citri unshiu) и свекловичный сахар (сахарозу).

# 1.4.7 Активаторы всасывания

Одной из современных групп вспомогательных веществ в настоящее время является группа регуляторов высвобождения и всасывания или как ее чаще называют в литературе активаторов всасывания. Известно, что всасывание многих лекарственных веществ, в том числе и не растворимых ингредиентов, значительно ускоряется при наличии в составе препарата таких веществ как димексида, этанола и его растворов, диметилсульфоксида, бензилникотината и др.

Механизм действия веществ данной группы различен. Так, например, димексид способен к пенетрации через клеточные мембраны, «транспортирует» через неповрежденную кожу антисептики, стероиды, цитостатики, сульфаниламиды, салицилаты и др. Действие преднизолоновой и триамцинолоновой мазей при добавлении к ним 20%-ного раствора димексида усиливается настолько, что позволяет снизить содержание стероидов в 10 раз без потери эффективности. [17, C.23]

# 1.5 Проблема стандартизации качества вспомогательных веществ

Основная характеристика лекарственного препарата, определяющая его применение в медицинской практике, складывается из трех составляющих: безопасность, эффективность и качество. Роль вспомогательных веществ в обеспечении этих свойств препаратов в настоящее время велика, поскольку их применение позволяет существенно расширить ассортимент лекарственных средств с различной заданной степенью биодоступности.

Долгое время вспомогательные вещества считались безопасными. Однако появившиеся в последние годы в научной печати публикации заставили пересмотреть их роль в обеспечении безопасности и эффективности лекарственного средства.

В настоящее время в мире при производстве лекарственных препаратов используется более 500 наименований вспомогательных веществ и еще больше их смесей. Большая часть из них включена в национальные и межнациональные фармакопеи (Eur.Ph., Br.Ph., USP, JP) или национальные справочники (Physician's Desk Reference, Vidal, Rote Liste, Fiedler Encyclopedia of Excipients, Japanese Pharmaceutical Excipi-ents, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Inactive Ingredients Guide's of the FDA и другие). Разработаны и действуют национальные и межнациональные руководства по регулированию производства, дистрибуции и качества вспомогательных веществ на фармацевтических рынках зарубежных стран.

В Реестр лекарственных средств Российской Федерации включено только 63 наименования вспомогательных вещества, при этом часть из них давно не применяется при производстве лекарственных препаратов. В России отсутствует национальная номенклатура вспомогательных веществ, не всегда определены требования к их качеству и контролю, не разработан порядок их регулирования и обращения на фармацевтическом рынке.

Международные фармацевтические организации (ICH, IPEC, FDA) предложили отнести вспомогательные вещества наряду с фармацевтическими субстанциями к особой градации веществ «для фармацевтического применения» и контроль их качества осуществлять по соответствующим фармакопейным статьям. В настоящее время между ведущими фармакопеями осуществляется гармонизация требований к качеству вспомогательных веществ. [21, C.7]

В России до сих пор большая часть вспомогательных веществ контролируется по ГОСТ и ТУ, в которых, как правило, отсутствует указание о возможности применения данного вещества в фармацевтической практике. В последнее время в производстве отечественных лекарственных препаратов часто используются вспомогательные вещества, не имеющие отечественных стандартов качества. Кроме того, отсутствуют методологические принципы их стандартизации.

В 2005 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития издано разъяснение "О контроле качества вспомогательных веществ" (от 13.07.2005 г. N 01И-343/05), в котором впервые указано, что "требования к качеству вспомогательных веществ, используемых в производстве лекарственных средств, не должны быть ниже фармакопейных". Это положение соответствует международной практике, согласно которой сегодня в процессе глобализации фармации и гармонизации требований в различных ее областях разрабатывается градация качества вещества "для фармацевтического применения". Поэтому последующее подведение требований к качеству вспомогательных веществ под технические стандарты (ТУ) не только противоречит международной практике, но и сделало фармакопейное качество вспомогательных веществ в данном документе пустым декларированием, не подкрепленным механизмом реализации, т.к. цели, требования и построение указанных и фармакопейных стандартов качества значительно различаются.

Следует обратить особое внимание на проблему регулирования использования вспомогательных веществ при изготовлении лекарственных препаратов в условиях рыночной экономики. Если регулирование применения фармацевтических субстанций, которые прошли процедуру регистрации на территории Российской Федерации, осуществляется путем ведения их реестра, то, согласно разъяснению "О контроле качества вспомогательных веществ", вспомогательные вещества не подлежат государственной регистрации. В этой ситуации одним из способов регулирования рынка вспомогательных веществ, используемых для изготовления лекарственных препаратов на территории России и ввозимых на ее территорию, является утверждение национальной номенклатуры вспомогательных веществ. Перечень вспомогательных веществ, приложенный к вышеупомянутому разъяснению, не может рассматриваться в качестве национальной номенклатуры, т.к. в нем отсутствует более 150 наименований вспомогательных веществ, наиболее широко используемых отечественными производителями лекарственных препаратов. [3]

Согласно письму Росздравнадзора (№ 01И-61/07 от 29.01.2007) сведения в регистрационном досье об используемых вспомогательных веществах ограничиваются представлением сертификатов анализа. В настоящее время фармацевтическая отрасль осуществляет переход на формат CTD − досье предполагает включение подробных сведений и данных об используемых ингредиентах: обоснование спецификации, описание методов анализа, данные по валидации аналитических методик, подтверждение безопасности используемых вспомогательных веществ животного происхождения и т.д. [13, C.4] Предполагается, что новая система не только ужесточит требования к качеству вспомогательных веществ, но и будет способствовать упорядочиванию существующих нормативных актов. Однако, к сожалению решить все существующие проблемы в области оценки качества вспомогательных веществ не удастся. Для этого необходимо создание на государственном уровне качественно новой системы стандартизации, характерной именно для рыночной системы развития экономики страны и гармонизированной с международными стандартами. [7]

# .6 Роль вспомогательных веществ в создании новых перспективных лекарственных форм

Недостаток отечественных активных фармакологических субстанций и вспомогательных веществ значительно снижает уровень и возможности разработок инновационных составов и технологий российских лекарственных форм. На сегодняшний день одним из приоритетных направлений развития России является развитие фармацевтической промышленности, о чем свидетельствует утверждение стратегической программы «Фарма 2020» приказом Минпромторга России от 23.10.2009 г. № 965.

Основная цель стратегии - повышение внутренней и внешней конкурентоспособности отечественных лекарственных средств. В связи с этим разработки, направленные на создание новых эффективных лекарственных препаратов и технологий являются первостепенными, важными и актуальными.

Создание эффективных лекарственных средств, сочетающих в себе все необходимые требования, в том числе и пролонгирующий эффект, является процессом длительным и полифункциональным. Перспективными, с точки зрения терапевтического действия представляются лекарственные формы комбинированного состава, в которых важнейшую роль играют именно комбинации вспомогательных веществ.

Применение рациональных комбинаций вспомогательных веществ позволит:

удлинить время контакта лекарственного средства с органами и тканями организма, что даст возможность предположить и удлинение фармакологического действия действующего вещества;

создать более безопасные и эффективные лекарственные формы;

разработать рациональные и экономически выгодные технологические схемы производства лекарственных препаратов. [11]

В этой связи разработка перспективных составов и технологий лекарственных форм должна быть направлена на поиск новых технологических решений с целью повышения эффективности известных комбинаций вспомогательных веществ. Одним из решений этой проблемы является применение современных технологических методик обработки известных вспомогательных субстанций, а также разработка принципиально новых составов и комбинаций.

# Глава 2. Экспериментальная часть

# .1 Номенклатура лекарственных форм, изготавливаемых на предприятии - базе практики с использованием вспомогательных веществ

Базой практики являлась ЗАО "Фармацевтическая производственная компания ФармВИЛАР", организованная на базе Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР). В 2007 году компания ЗАО "ФПК ФармВИЛАР" открывала собственное производство в г. Малоярославец.

Компания занимается разработкой, организацией выпуска и продвижением на фармацевтических рынках России и стран СНГ лекарственных препаратов. В настоящее время одними из наиболее известных разработок компании являются 5 препаратов. Это препараты Тетралгин, Простанорм, Фито Ново-Сед, Ангионорм, Экспортал.

Одним из современных направлений деятельности компании ЗАО "ФПК ФармВИЛАР" является поставка импортных лекарственных субстанций и вспомогательных веществ на фармацевтические предприятия России и стран СНГ (крахмал, лактоза, аэросил, тальк, магния и кальция стеараты, стеариновая кислота и др. субстанции). С момента создания компания активно продвигала на фармацевтический рынок России фармацевтические виды крахмалов компании AVEBE (Нидерланды) - нативный крахмал Solany Amylum, супердезинтеграторы Примогель, Примелоза и др., фармацевтический молочный сахар производства компании Borculo Domo Ingredients (Нидерланды) - лактоза 80, 100, 200 М, безводная и др.

В настоящее время ЗАО "ФПК ФармВИЛАР" зарегистрировало фармацевтическую субстанцию - кальция глюконата (для приготовления инъекционных лекарственных форм и лекарственных форм для приема внутрь) и кальция лактата ("Пюрокал") производства компании Purac bv (Нидерланды).

В ходе прохождения практики была изучена номенклатура лекарственных препаратов, выпускаемых «ФармВИЛАР» с использованием вспомогательных веществ. К таким препаратам (и БАДам) относятся:

Ангионорм;

Экспортал;

Тетралгин;

Фито Ново-Сед;

Простонорм;

Идеальная фигура;

Островидки;

Витамин Е.

Рассмотрим подробнее основные группы вспомогательных веществ, использующихся на предприятии.

# .2 Группы вспомогательных веществ, использующихся на предприятии

Производимые на предприятии препараты с точки зрения лекарственных форм можно разделить на две группы: твердые (в виде таблеток для приема внутрь) и жидкие (в виде экстрактов лекарственных растений также для приема внутрь).

Основным (а зачастую и единственным) вспомогательным веществом, использующимся в производстве жидких препаратов в ЗАО «ФармВИЛАР» является спирт этиловый. С точки зрения классификации данное вещество относится к формообразующим, а также выполняет роль консерванта.

Так как большинство лекарственных препаратов на предприятии выпускаются в виде таблетированных лекарственных форм, основные группы вспомогательных веществ составляют именно вещества для производства твердых ЛФ. Основные группы и примеры используемых вспомогательных веществ представлены в таблице 1. Для удобства вещества распределены по группам с учетом особенностей производства именно таблетированных лекарственных форм.

Таблица 1. Вспомогательные вещества, используемые в производстве твердых лекарственных форм, в ЗАО "ФПК ФармВИЛАР"

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группы | | Вещества | Количество, % (от общей массы) |
| Наполнители (разбавители) | | Крахмал, глюкоза, сахароза, лактоза (молочный сахар) желатин и др. | Не нормируется |
| Связывающие | | Вода очищенная, спирт этиловый, крахмальный клейстер, сахарный сироп, желатин и др. | Не нормируется Рекомендуется 1-5% |
| Разрыхляющие: | | | |
| Улучшающие смачиваемость и водопроницаемость | | Крахмал картофельный, сахар, глюкоза, и др. | Не нормируется Твин-80 не более 1% |
| Антифрикционные: | | | |
| Скользящие | | Крахмал, тальк, аэросил и др. | Тальк не более 3%, аэросила не более 10 %, стеариновой кислоты, кальция и магния стеарата не более 1% |
| Смазывающие | | Стеариновая кислота, кальция и магния стеарат и др. |  |
| Противоприлипающие | | Крахмал, тальк, стеариновая кислота, кальция и магния стеарат и др. |  |
| Корригенты: | | | |
| Вкуса | | Сахар, глюкоза, сахароза | Не нормируется |
| Цвета | Красители | Кислотный красный 2С, тропеолин 00 | -»- |
|  | Пигменты | Титана двуокись | -»- |
| Пластификаторы | | Вазелиновое масло | Твин-80 не более 1 % |
| Пролонгаторы и вещества для создания гидрофобного слоя | | Воск пчелиный, масло подсолнечное | Не нормируется |
| Растворители | | Вода очищенная, спирт этиловый, ацетон, хлороформ, аммиак и др. | Не нормируется |

2.3 Примеры лекарственных форм, в которых используются различные вспомогательные вещества

Приведем примеры лекарственных форм, в которых используются вспомогательные вещества различных групп.

Простанорм.

Препарат растительного происхождения для лечения хронического простатита.

Препарат оказывает выраженное простатотропное действие за счет противовоспалительного, анальгезирующего, бактериостатического (стафилококки, энтерококки) эффекта. Простанорм улучшает микроциркуляцию тканей предстательной железы, показатели эякулята (в т.ч. подвижность сперматозоидов) при патозооспермии и секрета предстательной железы на почве хронического простатита; нормализует мочеиспускание.

Препарат выпускается в двух лекарственных формах: жидкий экстракт для приема внутрь и таблетки для приема внутрь. В состав жидкого экстракта входит:

смесь растительного сырья - травы зверобоя, травы золотарника канадского, корня солодки, корневищ с корнями эхинацеи пурпурной; содержание этилового спирта не менее 37%.

В данном случае спирт этиловый является не только экстрагентом, но и выполняет роль консерванта.

Состав таблетированной формы более сложен:

|  |  |
| --- | --- |
| Таблетки, покрытые оболочкой | 1 табл. |
| простанорма экстракт сухой (содержит смесь растительного сырья - травы зверобоя, травы золотарника канадского, корня солодки, корневищ с корнями эхинацеи пурпурной) | 0,2 г |
| ядро: сахар молочный; крахмал картофельный; сахар; желатин; кальций стеариновокислый или кислота стеариновая; тальк медицинский |  |
| оболочка: ПВП низкомолекулярный медицинский; сахар; аэросил; тальк медицинский; титана диоксид; магния карбонат основной; масло подсолнечное; воск пчелиный; тропеолин О; краситель кислотный красный 2С |  |

Как видно из состава, в данной лекарственной форме представлены практически все группы вспомогательных веществ, используемых в производстве таблеток: наполнители (сахар молочный, крахмал, сахар), связывающие и разрыхляющие вещества (крахмал, желатин), красители (тропеолин О, краситель кислотный красный 2С), антифрикционные (кальция стеарат, кислота стеариновая, аэросил), пролонгаторы и вещества для создания гидрофобного слоя (воск пчелиный, масло подсолнечное).

Схожий состав вспомогательных веществ имеет и еще один оригинальный препарат компании «ФармВИЛАР» - АнгиоНорм.

АнгиоНорм.

Ангионорм обладает выраженной антиагрегационной активностью, ангиопротекторными и противовоспалительными свойствами, оказывает венотонизирующее и улучшающее микроциркуляцию действие, активизирует диуретическую функцию почек. Препарат оказывает влияние на общее состояние организма (повышает физическую работоспособность, проявляет стресс-протективную активность и умеренный противоболевой эффект).

Состав:

|  |  |
| --- | --- |
| Таблетки, покрытые оболочкой | 1 табл. |
| активное вещество: |  |
| экстракта сухого, получаемого из смеси лекарственного растительного сырья - боярышника плоды (Crataegi), солодки корни(Glycyrrhiza glabra L.), каштана конского обыкновенного семена(Aesculus hippocastanum L.), шиповника плоды (Rozae) (ФСП42 - 0553599504) | 0,1 г |
| вспомогательные вещества: |  |
| ядро: сахар молочный (лактоза); крахмал картофельный; МКЦ; кислота стеариновая |  |
| оболочка: сахар (сахароза); магния карбоната основной; аэросил; титана диоксид; ПВП низкомолекулярный медицинский (повидон); тальк; воск пчелиный; масло вазелиновое; тропеолин 0 |  |

Как и в случае ПростоНорма в данной лекарственной форме используются вспомогательные вещества из таких групп как: наполнители (лактоза, сахароза), связывающие и разрыхляющие вещества (крахмал картофельный), красители (тропеолин О, титана диоксид), антифрикционные (кислота стеариновая, аэросил), пролонгаторы и вещества для создания гидрофобного слоя (воск пчелиный), пластификаторы (масло вазелиновое)

При производстве лекарственного препарата Тетралгин используют значительно меньшее количество вспомогательных веществ.

Тетралгин.

Комбинированный препарат, оказывает анальгетическое и жаропонижающее действие, стабилизирует тонус сосудов и деятельность центральной нервной системы. Метамизол - нестероидный противовоспалительный препарат, оказывает обезболивающее, спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру мочевыводящих и желчных путей. Кофеин оказывает общетонизирующее действие (уменьшает сонливость и чувство усталости, повышает умственную и физическую работоспособность, увеличивает частоту сердечных сокращений, повышает артериальное давлении при гипотонии). Кодеин оказывает обезболивающее действие и улучшает переносимость боли; фенобарбитал - седативное и спазмолитическое действие.

Состав:

|  |
| --- |
| Действующие вещества: метамизол натрия 300 мг, кофеин 50 мг, кодеин 8 мг, фенобарбитал 10 мг. |
| Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, магния стеарат. |

В данной лекарственной форме используются всего два вспомогательных вещества. Крахмал картофельный используется в качестве наполнителя лекарственной формы, магния стеарат выполняет роль антифрикционного вещества.

Небольшое количество вспомогательных веществ используется и в производстве препарата Фито Ново-Сед.

Фито Ново - Сед.

Обладает седативным и анксиолитическим свойством, способствует улучшению мозгового кровообращения; оказывает активирующее влияние на детоксицирующую систему печени (как на цитохром Р450, так и на глутатионтрасферазу), повышает устойчивость организма к физическим нагрузкам.

Состав:

|  |  |
| --- | --- |
| Экстракт жидкий для приема внутрь | 1000 мл |
| активные компоненты: |  |
| трава эхинацеи пурпурной | 62,5 г |
| трава мелиссы лекарственной | 125 г |
| плоды шиповника | 125 г |
| плоды боярышника | 62,5 г |
| трава пустырника | 125 г |
| вспомогательные вещества: спирт этиловый 40% - достаточное количество для получения 1000 мл препарата |  |

Как и в случае жидкого экстракта Простанорма спирт этиловый в данной лекарственной форме выполняет роль экстрагента и консерванта.

Отметим, что так как ЗАО «ФармВИЛАР» уже не один год является поставщиком вспомогательных веществ на российские предприятия и имеет многочисленные прямые контракты с зарубежными производителями фармацевтических субстанций, независимо от группы все вспомогательные вещества отличаются высоким качеством. В т.ч. и благодаря данному аспекту компании удается многие годы выпускать только высокоэффективные и безопасные лекарственные препараты.

# Заключение

По данным литературы, ни один фармацевтический фактор не оказывает такого влияния на биологическую активность препаратов, как вспомогательные вещества. Вспомогательные вещества - огромная группа соединений природного и синтетического происхождения, применяемых при приготовлении лекарственных препаратов в различных лекарственных формах с соответствующими физико-химическими и лечебными свойствами. В фармации вспомогательные вещества используют в качестве формообразователей, наполнителей, растворителей, солюбилизаторов, эмульгаторов, стабилизаторов, разрыхлителей, консервантов.

Биофармация впервые в 60-е годы ХХ столетия дала научное обоснование применению вспомогательных веществ, показала полную несостоятельность эмпирического отношения к ним.

С развитием биофармации понятие «индифферентности» вспомогательных веществ утратило свое значение. При создании новых и совершенствовании существующих лекарственных препаратов необходимо учитывать влияние вспомогательных веществ.

Абсолютно индифферентных веществ нет. Вспомогательные вещества могут повышать или понижать фармакологическое действие, усиливать или устранять побочные эффекты, оказывать влияние на микробиологическую чистоту, стабильность и биодоступность лекарственных препаратов. Некоторые из особенностей влияния рассмотрены в данной работе.

Во второй части работы на примере конкретного предприятия (ЗАО «ФармВИЛАР») проанализирован современный ассортимент вспомогательных веществ, а также их назначение при изготовлении различных лекарственных форм.

Таким образом, разнообразие свойств вспомогательных веществ и широкий ассортимент обязывают ученых отказываться от попыток превращения вспомогательного вещества в универсальный, применяемый с любым лекарственным веществом.

# Список литературы

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств. 2-е изд. М.: Медицина, 1980.

. Алеева Г.Н., Журавлева М.В., Хафизьянова Р.Х. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор). «Химико-фармацевтический журнал», 2009, Том 43, №4.

. Арзамасцев А.П., Титова А.В. Особенности системы стандартизации субстанций в условиях рыночной экономики. «Ремедиум», 2009, №6.

. Вспомогательные вещества. Материалы информационного сайта http://capsulator.narod.ru

. Вспомогательные вещества. Материалы информационного сайта http://www.lisyz.ru

. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

. Гай А. Качество на этапе разработки для вспомогательных веществ. «Фармацевтическая отрасль», 2012, №3 (32). С.60-64.

. Глазкова Т.Ю., Максимкина Е.А. Приоритетный выбор лекарственного средства при хронических заболеваниях вен: мнение провизора в помощь клиницисту. «Справочник поликлинического врача», 2010, №2.

. Демина Н.Б. Биофармация - путь к созданию инновационных лекарственных средств. «Разработка и регистрация лекарственных средств», 2013, №1 (2).

. Ешманова С.В. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм). Автореф. дисс. на соиск. уч.ст. д.ф.н. М., 2007.

. Жилякова Е.Т., Попов Н.Н., Халикова М.А., Новикова М.Ю., Придачина Д.В. Вспомогательные вещества: перспективы использования. «Вестник БелГУ», 2011, №12.

. Захаренко А.В. Вспомогательные вещества. Статья опубликована на сайте http://pharmic.ru/

. Ковалева Е.Л. Совершенствование методологических подходов к обеспечению качества и стандартизации фармацевтических субстанций и препаратов в лекарственной форме «Таблетки». Автореф.дисс.на соиск.уч.ст. д.ф.н. М., 2010.

. Лаврентьев Д. Вспомогательные вещества в фармацевтической практике. «Фармацевтическая отрасль», 2010, №4.

. Макаров А. Вспомогательные вещества. Статья опубликована на сайте http://pharmic.ru

. Мешковский А.П. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов. «Аптека», 2002, №15.

. Мягкие лекарственные формы: учебно-методическое пособие. Воронеж: ВорГУ, 2011, с.23.

. Перцев И.М., Запуцев И.А., Шевченко Л.Д., Тихонов А.И. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. Том 1. Под редакцией Перцева И.М, Зупанца И.А. Х.: УкрФА, 2005.

. Соколов А.В. Исследования биоэквивалентности. «Клиническая фармация»,2012, №1.

. Технология производства лекарственных препаратов. Материалы Национального Фармацевтического Университета http://ztl.pp.ua

. Титова А.В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля. Автореф.дисс.на соиск.уч.ст.д.ф.н. М., 2006.

. Фармацевтическая технология: учебное пособие. Под ред. В.И.Погорелова. Ростов н/Дону: Феникс, 2002.

. Федоренко П. Стабильность лекарственных средств. «Московские аптеки», 2008, №10.

. Хоружая Т.Г., Чучалин В.С. Биофармация - научное направление в разработке и совершенствовании лекарственных препаратов: Учебное пособие. Томск: Лаборатория оперативной полиграфии СибГМУ, 2006.