Министерство Образования

Воронежский Государственный Университет

Фармацевтический факультет

Курсовая работа

по аптечной технологии

на тему:

**«Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм»**

Выполнил: студентка 3 курса СПО

Филипова Ирина

Проверил: Зубова С.Н.

Воронеж

2004 г.

**Содержание**

1. Введение \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_3
2. Применение вспомогательных веществ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_5
3. Вспомогательные вещества в технологии эмульсий \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_16
   1. Эмульгаторы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_16
      1. Ионогенные эмульгаторы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_16
      2. Неионогенные эмульгаторы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_18
      3. Амфотерные эмульгаторы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_19
4. Вспомогательные вещества в технологии эмульсионных мазей \_\_\_\_\_\_22
   1. Эмульсионные мазевые основы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_22
      1. Эмульсионные основы типа В/М \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_22
      2. Эмульсионные основы типа М/В \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_25
5. Вспомогательные вещества в технологии пилюль \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_27
   1. Жидкие вспомогательные вещества \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_27

5.2. Твердые вспомогательные вещества \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_28

1. Заключение \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_31
2. Литература \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_32

**1. Введение**

Вспомогательные вещества – это вещества органической и ли неорганической природы, которые используют в процессе производства и изготовления лекарственных форм для придания им необходимых свойств.

Для создания лекарственной формы практически во всех случаях необходимо применение того или иного вспомогательного вещества. Более того, благодаря успехам синтетической химии и лекарствоведения созданы препараты гормонального или аналогичного типа действия. Разовые дозы таких препаратов составляют миллиграммы или даже доли миллиграммов, а это приводит к необходимости обязательного использования вспомогательных веществ в лекарственной форме и усиливает их роль в фармакокинетике лекарственного вещества.

При изготовлении препаратов применяют только те вспомогательные вещества, которые разрешены к медицинскому применению соответствующими НД: ГФ, ФС, ВФС или специальными ГОСТами и ОСТами.

До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли требования только фармакологической и химической индифферентности. Однако выяснилось, что эти вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность лекарственных веществ.

Влияя на фармакологическую активность лекарственного препарата, вспомогательные вещества способны усиливать или ослаблять (снижать активность) лекарственного средства, обеспечивать местное или общее воздействие на организм, измерять скорость наступления эффекта (ускорять или пролонгировать действие), обеспечивать направленный транспорт или регулируемое высвобождение лекарственных веществ.

Эти вещества влияют не только на терапевтическую эффективность лекарственного вещества, но и на стабильность лекарственных форм в процессе их изготовления и хранения, что имеет не только медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок годности лекарственных препаратов.

К вспомогательным веществам предъявляются определенные требования.

Они должны быть биологически безвредными, нетоксичными, химически индифферентными по отношению к веществам, входящим в состав препарата, материалам технологического оборудования, упаковочным материалам, к факторам окружающей среды в процессе изготовления препарата и при хранении. Не должны вызывать аллергических реакций, придавать лекарственной форме требуемые свойства. Эти вещества должны проявлять необходимые функциональные свойства при минимальном содержании в препарате. Должны способствовать проявлению требуемого фармакологического эффекта, не подвергаться микробной контаминации, выдерживать стерилизацию, не оказывать отрицательного влияния на органолептические свойства препарата или улучшать их, быть экономически выгодными.

Исходя из функций вспомогательных веществ как формообразователей их можно классифицировать на следующие группы: растворители; основы для мазей; основы для суппозиториев; вспомогательные вещества, используемые в порошках, таблетках и пилюлях; вещества для покрытий; поверхностно-активные вещества; вещества, увеличивающие вязкость; стабилизаторы; консерванты; корригирующие вещества; красящие вещества; газы. [5]

**2. Применение вспомогательных веществ**

**Поверхностно-активные вещества** – это группа соединений, используемая в фармацевтической практике для улучшения технологических или терапевтических свойств различных лекарств. Применение поверхностно-активных веществ в производстве лекарств и медицине непрерывно возрастает, что связано с рядом весьма ценных их свойств – стабилизирующей и эмульгирующей способностью, значительным влиянием на мембранную проницаемость кожных покровов и слизистых оболочек и т.д.

Все поверхностно-активные вещества независимо от их химической природы по способности к электролитической диссоциации обычно подразделяют на четыре группы: анионактивные, катионактивные, неионогенные и амфолитные.

К *анионактивным* относят химические соединения с анионом в виде радикала с длинной алкильной цепью, обусловливающим поверхностную активность соединения. Примерами таких поверхностно-активных веществ являются обычные мыла, сульфированные спирты, натрия лаурилсульфат, эмульгатор №1.

К *катионактивным* поверхностно-активным веществам причисляют соли четвертичных аммониевых оснований, алкиламинов, циклических аминов и т.д. Поверхностная активность соединений этой подгруппа обусловлена наличием катионов. Обычно эти вещества обладают и бактерицидными свойствами. Полярный характер катионактивных поверхностно-активных веществ предполагает их способность к различного рода химическим взаимодействиям со многими лекарственными веществами, что требует осторожного применения и обязательной проверки совместимости с индивидуальными лекарственными веществами.

К *неионогенным* поверхностно-активным веществам относят продукты конденсации окиси этилена с различными высокомолекулярными жирными кислотами и спиртами, а также эфиры сорбитана, эфиры жирных кислот и сахарозы и др. В фармацевтической практике наиболее часто применяют поверхностно-активные вещества именно этой группы и среди них особенно такие, как спены – сложные эфиры жирных кислот и неполиоксиэтилированного сорбитана, твины – эфиры полиоксиэтилированного сорбитана и жирных кислот, монопальмитат сахарозы, моностеарат сахарозы, дистеарат сахарозы, эмульгатор Т-1, эмульгатор Т-2 и др.

*Амфолитные* поверхностно-активные вещества представлены главным образом производными аминокислот и аминофенолов. Поверхностная активность вещества этой группы зависит от pH, в которой они находятся: в кислой – они катионактивны, в щелочной среде – анионактивны.

Важнейшими представителями поверхностно-активных веществ амфолитной группы являются фосфатиды растительного и животного происхождения, получившие значительное распространение в фармацевтической и пищевой промышленности.

Из четырех групп поверхностно-активных веществ наиболее неблагоприятными в биологическом отношении являются катионактивные.

Наиболее широко используются в фармацевтической технологии, в частности в производстве лекарств аптечным способом, неионогенные поверхностно-активные вещества.

Типичным примером анионактивных поверхностно- активных веществ являются мыла, представляющие собой смесь натриевых солей высших жирных кислот – стеариновой, олеиновой и т.д. Наиболее распространены натриевые соли, имеющие в обычных условиях характер твердой массы.

*Мыла* довольно широко используются в медицинской практике в лекарствах наружного применения в виде линиментов, лосьонов, мазей. Еще более широко используется органическое мыло – триэтаноламиностеарат и натрия лаурилсульфат, представляющий собой натриевую соль сульфоэфира и высокомолекулярного спирта, получаемогоиз кокосового масла.

Катионактивные ПАВ вследствии неблагоприятного биологического действия и сравнительно низкого стабилизирующего эффекта нашли ограниченное применение в фармации как средства, понижающие поверхностное натяжение. Наиболее известные ПАВ этой группы – диметилцетилбензиламмония хлорид, цетилтриметиламмония хлорид – применяются скорее из-за своей бактерицидной активности.

Наиболее приемлемы в фармацевтической технологии неионогенные ПАВ, характеризующиеся большей биологической индифферентностью, высокой стабильностью по отношению к кислотам, электролитам и к смене pH среды.

Моно- и диглицериды стеариновой кислоты – воскообразные продукты и высоковязкие жидкости, образующие стабильные эмульсии. Широко используются в фармацевтической промышленности. Жиросахара – сложные эфиры сахарозы и одноосновных высших жирных кислот: лауриновой, олеиновой, стеариновой. Это твердые бесцветные, лишенные вкуса и запаха вещества, размягчающиеся при нагревании до 400 C и превращающиеся в легкоподвижные жидкости при температуре выше 800 С. Моноэфиры сахарозы и лауриновой, стеариновой кислот хорошо растворимы в воде; полные эфиры растворимы только в органических растворителях. Жиросахара отличаются полной физиологической индифферентностью и хорошими эмульгирующими свойствами.

*Спены* – это продукты этерификации шестиатомного спирта – сорбита, обработанного серной кислотой, и высших жирных кислот – олеиновой, стеариновой и т.д.

Спен-40 и спен-60 представляют собой твердые кристаллические слабоокрашенные вещества, спен-80 – высоковязкую массу. ПАВ этой группы характеризуются выраженной липофильностью. С целью усиления гидрофильного характера спенов их оксиэтилируют (с помощью окиси этилена или полиэтиленоксидив), получая твины, иными словами, полиэтиленоксидные производные спенов.

*Твины* – это слабоокрашенные жидкости различной степени вязкости, хорошо растворимы в воде. Твин-80 разрешен ГФ к применению в различных лекарственных формах в качестве эмульгатора, стабилизатора и сорастворителя. Однако следует иметьв виду возможность взаимодействия ряда лекарственных веществ со спенами и твинами (салицилаты, фенолы).

В настоящее время известно более 2500 веществ, способных понижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз. Далеко не все из них изучены с целью выявления возможности использования в фармацевтической практике, и лишь совсем немногие получили разрешение для медицинского использования. Дело в том, что для подавляющем большинстве случаев применение ПАВ ограничивается их неблагоприятным биологическим воздействием или влиянием на другие компоненты лекарств. Это в первую очередь относится к синтетическим ПАВ.

Исследование действия ПАВ на организм показало, что даже многие наиболее безвредные из них – неионогенные (твины, спены) обладают определенным свойством – усиливать действие активных канцерогенов. Наиболее известными веществами этой группы являются ланолин и его производные, особенно спирты шерстяного воска и жидкий ланолин, сапонины, аравийская камедь, желатин и др.

*Спирты шерстяного воска* получают омылением ланолина. Они представляют собой бесцветную, мягкую на ощупь массу, характеризующуюся высокой эмульсионной способностью.

*Жидкий ланолин* представляет собой экстракт определенных фракций безводного фармакопейного ланолина. Это густая, свободно текучая жидкость, желто-коричневого цвета, обладающая достаточно высокой вязкостью. Жидкий ланолин нерастворим в воде, но резко повышает свойства мазевых основ инкорпорировать водные растворы и жидкости.

*Сапонины* – природные соединения, получаемые из различных растений – солодки, мыльного дерева и т.д. Они обладают выраженной способностью понижать поверхностное натяжение; растворяясь в воде, образуют сильно пенящиеся растворы. Сапонины не являются фармакологически индифферентными соединениями, и их применение в качестве вспомогательных веществ требует особой осторожности. Обычно сапонины рекомендуются в лекарствах для наружного применения.

*Аравийская камедь*  представляет собой продукт плотной консистенции желтоватого цвета. Аравийская камедь медленно растворяется в воде, образуя вязкую жидкость. Обычно используется для приготовления масляных эмульсий. Она несовместима с натрия татраборатом, крепким спиртом, кислотами, ртути дихлоридом и другими веществами. Растворы аравийской камеди в эмульсии, полученные на её основе, склонны к микробному обсеменению и быстрому прогорканию. [1]

**Вещества, увеличивающие вязкость.** Эта группа вспомогательных веществ используется главным образом для стабилизации эмульсий и для повышения вязкости мазей, суппозиторных основ и суспензий. К веществам, увеличивающим вязкость, относят продукты природного и синтетического происхождения. Чаще других применяют камеди, пектины, крахмал, агар-агар, натрия альгинат, аэросил, желатозу, производные целлюлозы, ПАВ, бентониты, алюминия стеарат и т.д. Применение веществ, увеличивающих вязкость, улучшает проведение технологических процессов и повышает товароведческие показатели лекарств.

Так, с большей легкостью достигается однородное распределение суспендированных лекарственных веществ в тритурационных мазях, в расплавленных суппозиторных основ; уменьшается хрупкость таких основ. В то же время эти вспомогательные вещества могут оказывать выраженное влияние на такие важные характеристики лекарственных форм, как скорость высвобождения действующих ингредиентов, скорость всасывания лекарственных веществ. Например, введение в основы аэросила и алюминия стеарата резко замедляет всасывание аминофеназина, в то время как введение бентонита существенно не изменяет скорость всасывания. В ряде случаев могут замедлять всасывание крахмал, алюминия окись и т.д. В случае использования неионогенного ПАВ – эфира полглицерина и стеариновой кислоты (эмульгатор Т-2) в суппозиториях при значительном повышении вязкости суппозиторной основы растет и скорость всасывания ряда лекарственных веществ – калия йодида, амидопирина и т.д.

Из широко применяемых в фармацевтической практике камедей наибольшей способностью увеличивать вязкость растворов, суспензий и эмульсий обладает трагакант

*Трагакант* представляет собой продукт слизистого перерождения паренхимных клеток сердцевины кустарников – астрагалов. Это хрупкое, плотной консистенции полупрозрачная камедь в виде кусков различного размера и формы, сильно набухающие в воде. Она трудно превращается в порошок, поэтому измельчение ее ведут в подогретых железных ступках. Порошок трагаканта поглощает до 80 объемов воды, образуя вязкие густые густые студни. Такие же вязкие гели образуются при диспергировании порошка трагаканта в спирте, глицерине, жирном масле, в которых, как и в воде, трагакант не растворяется. Слизь трагаканта практически не понижает поверхностного натяжения, в процессе хранения мало подвержена воздействию микроорганизмов; ее вязкость в процессе хранения возрастает.

*Пектины* – природные высокомолекулярные вещества сложного строения, широко распространенные в растительном мире. Они содержатся в плодах, семенах, листьях, корнях и других частях различных растений. Особенно много пектиновых веществ в плодах яблок, груш, кожуре цитрусовых, мясистых подземных частях свеклы и моркови. Пектины лучше растворяются при кипячении, образуя после охлаждения густые вязкие растворы или студни. Пектины и продукты их переработки (натриевые соли) используются для загущения и стабилизации различных жидких и мягких лекарств.

*Крахмал* картофельный, пшеничный, кукурузный и рисовый представляет собой белый порошок без запаха и вкуса. В воде не растворяется, при нагревании крахмальный порошок сильно набухает, образуя коллоидный крахмальный клейстер, характеризующийся высокой вязкостью и клейкостью. Крахмальный клейстер широко используется в фармацевтической практике как склеивающее вещество при изготовлении таблеток, в качестве загустителя – в суспензиях и эмульгаторов, загустителя и стабилизатора при изготовлении эмульсий.

*Агар* – легкие, тонкие, лишенные цвета и запаха пластинки, получаемые высушиванием отвара некоторых видов красных водорослей. Агар в холодной воде набухает, в горячей – легко растворяется, образуя вязкие растворы. В качестве загустителя агар значительно превосходит некоторые природные камеди и протеины, в частности желатин. Вязкие растворы агара обладают слабой эмульгирующей способностью, однако стабилизируют эмульсии, суспензии и другие жидкие лекарственные формы благодаря своей высокой вязкости. Агар совместим с большинством известных лекарственных веществ; его растворы стабильны в широком интервале pH.

*Натрия альгинат* является натриевой солью природной альгиновой кислоты, выделяемой из коричневых морских водорослей. Альгиновая кислота в воде не растворяется, но сильно набухает. Натрия альгинат в виде порошка медленно растворяется в воде (лучше при нагреании и особенно хорошо в присутствии спирта, глицерина или сахара), образуя высоковязкие растворы, характеризующиеся незначительной эмульгирующей способностью.

Натрия альгинат и его растворы используются в производстве различных лекарственных форм – суспензий, эмульсий (как загуститнль), таблеток и т.д., как склеивающее средство. Клеящие свойства натрия альгината в десятки раз превосходят клеящие свойства гуммиарабика и более чем в 10 раз крахмального клейстера. При использовании натрия альгината необходимо помнить, что вязкость его растворов в большой степени обусловлена наличием в растворе электролитов. Так, вязкость натрия альгината снижается при невысоком содержании в воде электролитов и, напротив, повышается при значительных количествах электролитов в растворе.

Растворы альгинатов легко подвергаются микробному обсеменению и микробной порче, поэтому их рекомендуют консервировать. Обычно в этих целях используются растворы нипагина и нипазола.

*Аэросил* – аморфная двуокись кремния, представляющая собой белый мельчайший порошок с размером частиц от 4 до 40 мкм. Аэросил в воде не растворяется и не набухает, но образует в водной среде и в среде органических растворителей высоковязкие гели. Аэросил рекомендуется применять для повышения вязкости суспензий, эмульсий и мазевых основ.

*Желатоза* является продуктом частичного гидролиза желатина. В качестве загустителя используется в настоящее время редко вследствие нестандартности свойств, легкой микробной порчи, значительного числа несовместимостей и внедрения в практику более эффективных загустителей – производных метилцеллюлозы, бентонитовых глин, некоторых ПАВ, дающим высоковязкие растворы и т.д. [4]

**Стабилизаторы.** Повышение стойкости действующих веществ в готовых лекарствах достигается двумя методами: физическим и химическим. Физический метод стабилизации, являясь более физиологичным, в последнее время получают все большее применение. Он основан на защите лекарственных веществ от неблагоприятных воздействий внешней среды, а также на использовании высокочистых ингредиентов и вспомогательных веществ и аппаратуры. Иными словами, метод физической стабилизации предполагает использование в фармацевтической технологии современных научных достижений и современного технологического оснащения, а также проведения широкого биофармацевтического исследования.

Все это связано с большими научными и экономическими трудностями. Поэтому до сих пор химические методы стабилизации, основанные на введении в лекарства особых вспомогательных веществ-стабилизаторов, находят значительное распространение, особенно при стабилизации растворов, суспензий, эмульсий, хотя следует сказать, что стабилизаторы вводятся и для повышения стойкости таблетированных препаратов, например амидопирина (лимонная кислота), препаратов спорыньи (аскорбиновая и виннокаменная кислота) и т.д. В случае жидких лекарств используют довольно обширный ассортимент вспомогательных веществ – стабилизаторов самой различной химической природы.

Применение стабилизаторов основано на резком угнетении процессов разложения препаратов вследствие главным образом связывания различных химических соединений, активирующих деструкцию лекарственных веществ и присутствующих в растворе в ничтожных количествах или переходящих в раствор из материалов упаковки, например стекла. Так для связывания щелочных компонентов стекла, вымываемых в раствор, широко применяют слабые растворы минеральных кислот, чаще всего – хлористоводородной. Таким способом удается значительно повысить стабильность большой группы препаратов, являющихся солями сильных кислот и слабых оснований (новокаин, цититон, морфин и т.д.). Прибавлением слабых растворов щелочи (обычно раствора натрия гидроокиси и натрия гидрокарбоната) удается повысить стабильность в растворах препаратов, являющихся солями сильных оснований и слабых кислот (кофеин-бензоат натрия, никотиновая кислота, натрия тиосульфат).

Особенно широко в фармацевтической практике используются химические вещества, повышающие стабильность препаратов, высокочувствительных к окисляющему действию кислорода, практически всегда присутствующему в растворах. Их называют антиоксидантами. С антиоксидантами готовят инъекционные растворы очень большой группы лекарственных веществ – аскорбиновой кислоты (витамин С), аминазина, адреналина, новокаинамида и т.д.

В качестве антиоксидантов обычно применяют натрия сульфит, натрия бисульфит, формальдегид, аскорбиновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, тиомочевину, тиосорбитол, гидрохинон, эфиры аскорбиновой и галловой кислот и т.д. Нередко для усиления активности антиоксидантов их применяют совместно с лимонной кислотой, виннокаменной кислотой.

Обычно антиоксиданты применяют в весьма малых количествах, которые считаются безвредными для организма. Так, аскорбиновую кислоту применяют в концентрации от 0,02 до 0,1 %, натрия бисульфит – в концентрации 0,1 – 0,15 %, тиомочевину – в концентрации 0,005 %, эфиры аскорбиновой кислоты – в концентрации от 0,01 до 0,075 % и т.д. Однако применение стабилизаторов требует настороженности как в отношении их возможного влияния на физиологические процессы организма, так и на активность самих лекарственных веществ. Например, имеются данные о том, что многие из используемых в парентеральных лекарствах стабилизаторов оказывают отрицательное воздействие на жизнедеятельность организма человека, в частности сульфиты. В связи с этим совершенно необходимы исследования физических методов стабилизации и повышение уровня фармацевтической технологии с целью возможного применения более прогрессивных методов повышения стойкости лекарственных веществ. [1]

**Консерванты.** Под консервантами понимают вещества, способные предотвратить разложение действующих ингредиентов в лекарствах, могущие произойти вследствие жизнедеятельности микробов и грибов. С современной точки зрения применение этой группы вспомогательных веществ требует особой осторожности и повышенного внимания из-за реальной опасности их для организма человека. Дело в том, что используемые с целью подавления жизнедеятельности микроорганизмов в лекарствах консерванты являются общими протоплазматическими ядами и могут обладать аллергическими (канцерогенными и мутагенными) свойствами. Данные токсикологии, ориентирующей на установление и проверку переносимых концентраций консервантов и применение поправки на безопасность (уменьшение в 50 – 200 раз дозы консерванта, не вызывающего явно отрицательного эффекта в течение длительного его применения на животных), совершенно не гарантируют так называемой безвредности того или иного консерванта.

Исследователи во многих странах открывают канцерогенные и мутагенные свойства веществ, которые длительное время считались совершенно безвредными, тем более, что не существует отношения между количеством попадающего в организм канцерогенного вещества и вероятность возникновения опухоли. Считается недопустимым применять консерванты в лекарствах, когда необходимый эффект может быть получен путем совершенствования технологии изготовления. В частности, с научной точки зрения, вряд ли оправдано введение консервантов для подавления микробной флоры в глазные капли, что рекомендуют многие практические работники. Длительно сохраняющиеся растворы (глазные мази, примочки, промывания и т.д.) можно получить по современной технологической схеме в виде стерильных форм одноразового применения (капсулы). Уже много лет такие глазные лекарства выпускают не только фармацевтические заводы, но и аптеки.

В ГФ в качестве консервантов-антисептиков рекомендуется применять хлорбутанолгидрат 0,05 – 0,5 % (растворы адреналина 0,1 %, коргликона 0,06% и др.); фенол 0,25 – 0,5 % (вакцины, препараты инсулина); хлороформ 0,5 % (различные сыворотки); нипагин 0,1 % (конваллотоксин 0,03 %, строфантин К 0,05%).

Основными требованиями, предъявляемые к консерванту в фармацевтической практике, являются соответствие эмпирическому фактору безопасности и антимикробная активность в течение периода хранения и применения лекарства, хотя и этого явно недостаточно. Так, исследование бензойной кислоты и ее препаратов, десятки лет широко используемых в консервировании лекарств, показало, что даже этот известный препарат обладает коканцерогенными свойствами.

Тем не менее в связи с успехами синтетической химии наплыв веществ, которые обладают свойствами консервантов, продолжается, что требует их классификации.

Классифицируют консерванты исходя из их химической природы. С этой точки зрения обычно выделяют три группы консервантов:

1. Неорганические соединения.
2. Металлоорганические соединения.
3. Органические соединения.

*Неорганические соединения –* соли тяжелых металлов, а также борная кислота, натрия тетраборат, перекись водорода и т.д.

*Металлоорганические соединения –* главным образом препараты ртути – фениртутные соли – для инъекций, глазных капель, мазей; мертиолат – для инъекций, мазей.

*Органические соединения –* различные спирты (этиловый, бензиловый и др.), фенолы (фенол и др.), кислоты (бензойная кислота и ее натриевая соль, сорбиновая кислота и ее производные), соли четвертичных аммониевых соединений (бензалкония хлорид, бензетония хлорид и др.)

Помимо физиологической опасности, применение консервантов связано с решением ряда биофармацевтических проблем, в частности с возможным изменением активности лекарственных веществ (особенно консервантов, являющихся соединениями четвертичного аммония). Поэтому применение консервантов требует большой осторожности и серьезного всестороннего исследования вопроса, включая его физиологические и биологические аспекты. [1]

**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:

1. Вещества, исправляющие вкус и запах.
2. Вещества, исправляющие цвет.

В первую группу входят сахар свекольный, фруктово-ягодные сиропы, сироп сахарный, мед, сахар молочный, сахар, глюкоза, сахарин, 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, 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 специалисты особое место отводят так называемым интенсификаторам вкуса, являющимися в химическом отношении естественными метаболитами обмена веществ. В частности, одним из весьма перспективных корригирующих веществ подобного типа являются 5-нуклеотиды, производство которых еще в 1970 г. превысило несколько сотен тонн.

Ко второй группе корригирующих веществ принадлежат различные окрашенные сиропы (малиновый, вишневый и др.), 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]

**Красящие вещества.** Вспомогательные вещества этой группы применяются главным образом по соображениям безопасности (например, подкрашивание раствора ртути дихлорида для отличия его от других растворов), вследствие необходимости идентификации некоторых лекарств (например, окрашивание прессованных суппозиториев), по эстетическим соображениям, а также с целью более благоприятного воздействия на психику больных, особенно детей. Однако введение в лекарства красящих веществ, правда, в меньшей степени, чем консервантов, все же остро 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.

Учитывать бесполезность красящих веществ в развитии фармакологической реакции и опасность их для организма как нежелательных химических добавок, ученые стараются ограничить сферу их применения в производстве лекарств, по возможности обходят естественными красителями.

В промышленности используются следующие синтетические красители: тартразин, растворы которого имеют золотисто-желтый цвет, индиго – краситель 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.

**Газы.** Это особая 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 новой лекарственной форме – аэрозольных баллонов, а также в других ингаляционных лекарствах. Обычно 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 углеводородов – так называемые фреоны. Из них наиболее часто применяются трихлорметан, дихлордифторметан, хлортрифторметан, трифторметан и т.д.

Необходимо обратить внимание на то, что используемые в качестве пропеллентов аэрозольных упаковок перечисленные выше фторхлоруглеводороды в физиологическом и фармакологическом отношении не являются индифферентными веществами.

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 окись этилена и бета-пропполактон. (химическая стерилизация основана на методах химического воздействия на основные жизненные функции микроогрганизмов – алкилировании жизненно важных ферментов микробной клетки, содержащих сульфгидрильные, карбоксильные, гидроксильные и аминогруппы.)

Окись этилена при комнатной температуре представляет собой газ. В чистом виде он огневзрывоопасен. Обычно используют его в смеси с двуокисью углерода и фреонами. Окись этилена легко проникает в материалы пластмасс и лекарственные порошки. Стерилизация окисью этилена ведется при температуре около 550 C в течение 6 – 24 ч. Стерилизующая концентрация окиси этилена 450 – 1250 мг/л. Для уничтожения вегетативных форм микроорганизмов эта концентрация составляет 450 – 850 мг/л и споровых форм – 850 – 1250 мг/л.

Стерилизация окисью этилена или смесью окиси этилена с другими газами (например, фреонами) осуществляется в автоклавах специальной конструкции. Наиболее рекомендуемыми режимами холодной стерилизации окисью этилена являются:

концентрация окиси этилена - 550 мг/л

температура стерилизации - 500 С

относительная влажность в камере - 40 %

время стерилизации - 5 ч

или:

концентрация окиси этилена - 830 мг/л

температура стерилизации - 500 C

относительная влажность в камере - 60 %

время стерилизации - 2 ч

В связи с плохой десорбцией окиси этилена из стерилизуемых объектов рекомендуется после завершения стерилизации подвергать их длительному проветриванию. Проветривание составляет 22 – 72 ч. Рекомендовано также применять для десорбции этилена многократное вакуумирование.

Бета-пропиолактон – жидкость, при комнатной температуре не огнеопасна. Обладает сильным бактерицидным свойством. Стерилизацию бета-пропиолактоном ведут при температуре 240 С около 2 ч. Стерилизующая концентрация бета-пропиолактона 2 – 4 мг/л. Холодная стерилизация является незаменимой при обеспложивании упаковок из пластмасс и других материалов, предназначенных для одноразового применения.

Следует надеяться, что этот способ стерилизации материала тары, упаковки и многих твердых и сыпучих медикаментов займет должное место и в аптечной практике. Это особенно необходимо в связи с широким внедрением пластмассовых упаковок и материалов для расфасовки и отпуска лекарств в условиях аптек. Обеспложивание пластмассовых материалов никакими другими способами, которыми в настоящее время располагают аптеки, практически невозможно из-за изменения физико-химических свойств полимеров под влиянием нагревания, облучения или применения ультразвука. [1]

**3. Вспомогательные вещества в технологии эмульсий**

В качестве вспомогательных веществ в эмульсиях используются эмульгаторы.

**3.1. Эмульгаторы**

О ценности эмульгаторов судят по тому, какую степень дисперсности они способны придать диспергируемой жидкости и какое для этого требуется минимальное их количество, вполне достаточное для покрытия адсорбционным слоем всей поверхности дисперсной фазы. Немаловажное значение при оценке эмульгаторов имеют также их доступность, размер ресурсов и стоимость. Разумеется, эмульгаторы должны быть фармакологически безвредны.

При приготовлении аптечных эмульсий, назначаемых внутрь (эмульсии М/В), наибольшее применение в качестве эмульгаторов нашли гидрофильные вещества из класса ВМС. Большая часть их являются природными веществами (камеди, слизи, пектин, белки и т.д.). Используют также некоторые синтетические и полусинтетические ВМС (твины, спаны и др.). Все эти эмульгаторы по особенностям строения могут быть разделены на три группы: ионогенные эмульгаторы, неионогенные и амфолиты. [11]

3.1.1. Ионогенные эмульгаторы

Ионогенные эмульгаторы представляют собой: анионные или катионные ПВ. Первые, диссоциируя в воде, образуют отрицательно заряженные, вторые – положительно заряженные ионы. Типичные эмульгаторы этих групп – мыла (анионные ПАВ) и четырехзамещенные основания (катионные ПАВ) – рассматриваются при описании линиментов и мазей, в которых они находят основное применение.

Для приготовления аптечных эмульсий особенно широко используются камеди. Применяются также пектиновые и слизистые вещества. По своей природе они должны быть отнесены к анионоактивным эмульгаторам, поскольку все они представляют собой соли полиарабиновой (камеди) и других полиуроновых кислот. В связи с этим не исключена возможность, что в высоком эмульгирующем эффекте этих веществ, помимо адсорбционной пленки, известную роль играет также двойной электрический слой образующийся на поверхности капелек в результате ионизации присутствующих ионогенных групп.

**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.

*Абрикосовая камедь* (Gummi armeniaca). Камедь выступает из надрезов и трещин стволов и веток абрикосовых деревьев. В больших количествах заготавливается в Средней Азии. Официальный препарат представляет собой светло-желтые или желтые, твердые, хрупкие, просвечивающие куски с раковистым изломом. Является полноценным аналогом гуммиарабика, так как полностью растворим в воде и дает совершенно белый порошек. На 10 частей масла берутся 3-4 части камеди.

*Трагакант* (Gummi Tragacanthae). Высокоэффективный эмульгатор. На 20 г масла можно брать 2 г трагаканта в тонком порошке. Применяется редко, так как вкус этих эмульсий напоминает вкус исходных масел. Очень хорошим является сочетание траганта с гуммиарабиком. Это старейший в фармацевтической практике сложный (комбинированный) эмульгатор, дающий высокодисперсные и стойкие эмульсии.

**Растительные слизи** представляют собой вещества, близкие к полисахаридам. Слизи образуются в результате «слизистого» перерождения клеток эпидермиса (например, у семян льна), отдельных клеток, разбросанных в тканях растительного организма, слизистых клеток в клубнях ятрышника или корнях алтея и межклеточного вещества (у водорослей). Разбухая в воде, слизь образует вязкие растворы. В частности, слизь салепа обладает достаточной эмульгирующей способностью.

*Слизь салепа* (Mucilago Salep). Слизь салепа (клубней ятрышника) характеризуется высокой стабилизирующей способностью. Для эмульгирования 10 г масла требуется всего 1 г салепа, предварительно превращенного в слизь.

**Пектиновые вещества.** Пектиновые вещества широко распространены в растениях: в овощах, плодах, листьях, семенах и корнях. Они входят в состав клеточных стенок, склеивая соседние клетки между собой. Одним из характерных свойств пектиновых веществ является их высокая желатинирующая способность. Пектиновые вещества – высокомолекулярные полимерные вещества. Их структурная основа – частично этерифицированная метиловым спиртом полигалактуроновая кислота.

**Пектин** (Pectinum). Продукт, применяемый в пищевой промышленности, испытывался в качестве аптечного эмульгатора еще в 1933 г. А.Л. Каталхерманом. Для понижения слишком активной желатинизирующей способности пектин целесообразнее использовать в сочетании с абрикосовой камедью (1:1).

3.1.2. Неиногенные эмульгаторы

Неионогенные ПАВ – вещества, молекулы которых неспособны к диссоциации. Их дифильные молекулы в качестве полярных групп, обусловливающих их растворимость, содержат обычно гидроксильные или эфирные группы.

Современный каталог неионогенных эмульгаторов весьма значителен. В основном они находят применение при производстве линиментов и мазей.

**Крахмал.**  Крахмал в виде клейстера оказался неплохим стабилизатором аптечных эмульсий.

*Крахмальный клейстер* (Mucilago Amyli). Для эмульгирования 10 г масла требуется 5 г

Крахмала в виде клейстера. Большую часть сухой массы крахмалов (97,3 – 98,9 %) составляет полисахариды крахмала, остальные – примеси: белковые вещества (0,28 – 1,5 %), клетчатка (0,2 – 0,69 %) и зольные вещества (0,30 – 0,62 %). В крахмалах, полученных из злаков, найдены небольшие количества высших жирных кислот и 2-глицеринофосфорная кислота. Клейстеризация внешне выражается в сильном набухании крахмальных зерен, их разрыве и образовании вязкого гидрозоля.

**Целлюлоза и ее производные.**  Подобно крахмалу, молекулярные цепи целлюлозы построены из остатков глюкозы, но отличаются пространственным расположением этих звеньев. Благодаря наличию гпдроксильных групп целлюлоза способна этерифицироваться, образуя производные, обладающие высокой стабилизирующей способностью.

*Метилцеллюлоза* представляет собой метиловые эфиры целлюлозы различной степени этерификации; растворима в воде.

**Карбоксилметилцеллюлоза** является эфиром целлюлозы и гликолевой кислоты. Применяется в виде натриевой соли (натрий-карбоксиметилцеллюлоза), поскольку сама карбоксиметилцеллюлоза в воде нерастворима.

Метилцеллюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза для приготовления аптечных эмульсий используются в виде 1-2 % растворов.

**Твины и спаны**. Синтетические производные сорбитана. Применяются в количестве 5- 10 % к объемной массе эмульсии. В фармакологическом отношении они безвредны.

**Эмульгатор Т-2.** Диэфир триглицерина. Воскоподобная, твердая (при 20 %С) желтого или светло-коричневого цвета. Получают этерификацией тримера глицерина предельными жирными кислотами с 16-18 атомами углерода (или только стеариновой кислотой) при температуре 2000 С.

В качестве общего положения следует указать, что эмульгирующее действие неионогенных ПАВ тем эффективнее, чем лучше сбалансированы полярные и неполярные части молекулы эмульгатора между обеими фазами эмульсии. Это значит, что дифильная молекула (если эмульгатор хороший) должна обладать сродством как к полярным, так и неполярным средам. Только при условии сбалансированности молекулы эмульгатора будут находиться на межфазной поверхности, а не будут растворяться преимущественно в какой-нибудь одной из фаз.

Молекулы эмульгатора Т-2 можно отнести к хорошо сбалансированным, поскольку для получения 100 мл устойчивой 10 % эмульсии его расходуется всего 1,5 г. Правило сбалансированности распространяется и на ионогенные эмульгаторы. В этом случае сбалансированность определяется, с одной стороны, длиной углеводородной цепи, с другой – сродством ионогенной группы в воде.

3.1.3. Амфотерные эмульгаторы

Эту группу эмульгаторов составляют продукты белкового происхождения. Белковые молекулы как продукты конденсации аминокислот содержат основные группы NH2  и кислотные COOH. Благодаря этому они способны диссоциировать и по кислому, и по основному типу в зависимости от pH среды.

**Желатоза** (Gelatosa). Продукт неполного гидролиза желатина с водой в соотношении 1:2 в автоклаве в течении 2 ч при давлении 2 атм. Желатин при такой обработке теряет способность желатинироваться, сохраняя эмульгирующую способность. Желатоза хорошего качества равноценна гуммиарабику. Эмульсии с желатозой являются благоприятной средой для развития микроорганизмов, а потому быстро портятся, особенно в летнее время.

**Казеин, казеинат натрия, сухое молоко.** Казеин дает высокодисперсные эмульсии. Казеин выделяется из казеиногена – белка молока, содержит 23,3 % глутаминовой кислоты, много лейцина (9,7 %), серина (7,7 %), лизина (7,6 %), тирозина (6,7 %), валина (6,5 %) и аспарагиновой кислоты (6,1 %). В качестве эмульгатора может быть использован также сухой молочный порошок, которым можно эмульгировать масло в соотношении 1:1. В сухом молоке находятся белки – казеиноген (фосфопротеид) и молочные – альбумин и глобулин. Амфолиты, в частности фосфатиды растительного и животного происхождения, используются не только в фармации, но и весьма широко в пищевой промышленности. [7]

*Пример эмульсии:*

Rp.: Emulsi oleosi 150,0

Mentholi 1,0

Phenylii salicylatis 2,0

Misce. Da.

Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Возьми: Эмульсии масляной 150,0

Ментола 1,0

Фенилсалицилата 2,0

Смешай. Выдай.

Обозначь: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

*Технология лекарственной формы:* выписана жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой комбинированную систему, состоящую из масляной эмульсии с жирорастворимым лекарственным веществом и суспензии гидрофобного вещества – фенилсалицилата.

При отсутствии указания в рецепте количества и наименования масла масляные эмульсии готовят в соотношении 1:10 с использованием персикового, оливкового или подсолнечного масел. Для приготовления эмульсии следует отвесить 15 г масла персикового, желатозы 8,0, ментола 1,0. Воды для приготовления первичной эмульсии следует отмерить 12 мл, для разбавления первичной эмульсии – 114 мл. Для приготовления суспензионной фазы следует отвесить 2 г фенилсалицилата и 1 г желатозы. В ступку помещают 8 г желатозы, туда же отмеривают 12 мл воды очищенной, дают постоять 3 – 5 мин до образования гидрозоля. В фарфоровую чашку отвешивают 15 г масла персикового и растворяют в нем 1 г ментола при нагревании (40 – 450С) на водяной бане. Затем прибавляют по каплям к гидрозолю желатозы раствор ментола в масле и эмульгируют до характерного потрескивания, что свидетельствует об образовании первичной эмульсии. Проверяют готовность первичной эмульсии и постепенно, при перемешивании разводят первичную эмульсию рассчитанным количеством воды (114 мл). Эмульсию переносят в подставку (в случае необходимости процеживают).

В ступке растирают фенилсалицилат (труднопорошкуемое гидрофобное вещество) в присутствии 20 капель спирта (10 капель на 1,0 вещества), затем добавляют 1 г желатозы и примерно 1,5 г готовой эмульсии и диспергируют до получения гидрофильной оболочки вокруг фенилсалицилата. Приготовление первичной эмульсии в2 – 3 приема смывают готовой эмульсией в отпускной флакон из оранжевого стекла. Массу эмульсии доводят до номинальной. Флакон укупоривают плотно пластмассовой пробкой с навинчивающей крышкой. Оформляют этикеткой «Внутреннее», предупредительными надписями: «Хранить в прохладном, защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать», «Беречь от детей», наклеивают номер рецепта. [2]

**4**. **Вспомогательные вещества в технологии эмульсионных мазей**

В качестве вспомогательных веществ при изготовлении эмульсионных мазевых основ также используются эмульгаторы.

**4.1.** **Эмульсионные мазевые основы**

Эмульсионные основы дают возможность вводить лекарственные вещества как в водную, так и в масляную фазы. Это же делает возможным приготовление мазей комбинированного типа и разной сложности по составу лекарственных средств.

4.1.1. Эмульсионные основы типа В/М

Особенностью производства эмульсионных мазевых основ типа В/М является то, что оно может быть завершенным, т.е. водная фаза уже заэмульгирована, или остановиться на стадии сплавления жирной фазы с эмульгатором. Во втором случае получается безводный полуфабрикат – корпус будущей мази, обладающий способностью при необходимость инкорпорировать обусловленное способностью эмульгатора количества водной фазы с образованием эмульсии типа В/М. Эти своеобразные консистентные полуфабрикаты ряд исследователей относят к особому классу мазевых основ, называя их «абсорбционными».

В качестве эмульгаторов используются маслорастворимые ионогенные и неионогенные ПАВ. Среди ионогенных эмульгаторов превалирует группа анионактивные ПАВ, причем в основном мыла.

**Эмульгаторы – поливалентные мыла.** Многовалентные металлические мыла в состоянии образовывать высокодисперсные эмульсии типа В/М с высоким содержанием воды (до 70 %) в качестве дисперсной фазы. Это свойство многовалентных металлических мыл и было положено в основу работ ВНИИФ с эмульсионными мазевыми основами. ВНИИФ рекомендовал в качестве эмульгатора цинковое мыло комплекса жирных кислот растительного мыла – эмульгатор №1. В отдельные прописи мазей (ихтиоловая) вместо цинкового мыла входит кальциевое мыло – эмульгатор №2. Наконец, для получения эмульгатора не обязательны растительные масла. С равным успехом можно использовать смоляные кислоты (канифоль) – эмульгатор №3.

Значительно шире для приготовления эмульсионных мазевых основ применяют эмульгаторы неионогенного характера. В их ассортимент входят: высокомолекулярные алифатические спирты и их производные, высокомолекулярные циклические спирты и их производные, эфиры многоатомных спиртов, жиросахара.

**Эмульгаторы – высшие жирные спирты и их производные.** Ценными компонентами мазевых основ, нашедшими широкое применение, являются продукты омыления спермацета: цетиловый спирт C16H33OH и стеариловый спирт C18H37OH. Первый плавится при 500 C, второй – при 59 0 C. Оба являются хорошими эмульгаторами. Мазевые основы, содержащие их в количестве 5 – 10 %, способны инкорпорировать значительные количества водных жидкостей (до 50 %), образуя эмульсии типа В/М.

Главным источником высокомолекулярных спиртов является кашалотовый жир, в котором основными являются цетиловый и олеиновый спирты. В туловищном жире их содержится до 90 %, в полостном – свыше 70 %. Еще в 1951 г. П.С. Угрюмовым и В.И. Федоровым предложен эмульгатор №1 ВНИХФИ, состоящий из сплава 15 частей натриевых солей сернокислых эфиров высокомолекулярных спиртов кашалотового жира и 85 частей свободных жирных кислот кашалотового жира. Эмульгатор ВНИХФИ №1 является официнальным и вводятся в количестве 10 – 20 %.

К производным высших жирных спиртов относится эмульгатор КО, применяемый в производстве косметических мазей. Они представляет собой калиевую соль эфира высокомолекулярных спиртов и фосфорной кислоты.

Сплав, состоящий из 30 % эмульгатора КО и 70 % высокомолекулярных спиртов кашалотового жира, получил название эмульсионного воска. Это твердая однородная масса светло-кремового цвета, имеет pH 5,8 – 7,0, хорошо сплавляется с жирами, маслами, углеводородами. При содержании 5 % эмульсионного воска в вазелине эмульгируется 28 % воды.

**Эмульгаторы – высокомолекулярные циклические спирты и их производные.**  Основным природным продуктом, содержащим циклические спирты, является ланолин. Будучи добавлен к жирам и углеводородам, он в сплавах с ними выполняет роль эмульгатора, абсорбируя (эмульгируя) значительные количества водных и спиртовых жидкостей. Однако некоторые недостатки, свойственные натуральному ланолину (липкость, запах и др.), вызывающие аллергические явления, привели к использованию продуктов переработки ланолина.

*Гидролан.* Гидроланом называется гидрированный ланолин, получаемый в мягких условиях гидрирования (температура 2000 C, давление 150 атм) В результате получается обесцвеченный и дезодорированный продукт с сохранением высоких эмульгирующих свойств ланолина.

*Спирты шерстяного воска.* Получают обычно омылением продажного ланолина концентрированными растворами щелочей (водными и спиртовыми). Этим методом обеспечивается наибольшее содержание в смеси спиртов холестерина. Состав препарата: 30 % холестеринов, 25 % тритерпенов, 15 % ациклических диолов и 25 – 30 % неопределяемых веществ. За рубежом спирты шерстяного воска широко используются для получения эмульсионных основ с высоким содержанием воды. Для примера приведу пропись сложной водяной мази (Unguentum aquosum compositum). В начале приготовляют сплав из 3 г спиртов шерстяного воска, 12 г парафина, 5 г вазелина и 30 г вазелинового масла; получается корпус мази, к которой примешивают 50 мл воды.

По рекомендации ХНИХФИ мазевую основу со спиртами шерстяного воска применяют по той же прописи, но с заменой парафина церезином. Основы со спиртами шерстяного воска совместимы со многими лекарственными веществами. При хранении эти спирты нуждаются в добавлении к ним антиокислителей.

*Холестерин.* Это важнейший компонент спиртов шерстяного воска. Обладает высокой эмульгирующей способностью и проницаемость через кожу. Добавленный в количестве 10 % повышает гидрофилизирующую способность свиного сала до 218 %, вазелина желтого – до 235 %.

*Ацетилированный ланолин.* Получается путем обработки ланолина уксусным ангидридом. Имеет низкую величину липкости, лишен неприятного запаха жиропота, растворяется в вазелиновом масле (до 10 %). В количестве от 1 до 5 % образует стойкие эмульсионные основы, сохраняя мазеобразную консистенцию при низких температурах.

*Полиоксиэтилированный ланолин.*  Получается путем присоединения оксиэтилена к оксигруппам эфиров ланолина.

Полиоксиэтилированный ланолин растворим в разбавленном этиловом спирте. Введенный в количестве до 3 %, дает мягкие мазевые основы (кремы).

**Эмульгаторы – спаны** (Spans). Под этим названием понимаются неполные эфиры сорбитана и высших жирных кислот. Сорбитан образуется из шестиатомного спирта сорбитола, причем при циклировании образуется соединениякак тетрагидропирановой, так и тетрагидрофурановой структуры. Сорбитан фурановой структуры при последующем дегидрировании превращается в бициклический ангидрид – сорбит, который также может этерифицироваться с жирными кислотами.

В зависимости от того, какая кислота вступает во взаимодействие с сорбитаном, образуются спаны, обладающие разными свойствами и различающиеся по номерам: спан-20, спан-40, спан-60 и др.

Спаны являются липофильными соединениями, но они, помимо того, что растворяются в маслах, хорошо растворимы в спирте, ацетоне и хлороформе. Образуются эмульсии типа В/М. Благодаря неионному характеру спектр используемых лекарственных препаратов широкий.

**Эмульгатор – пентол.** ПАВ, представляющее собой смесь моно-, ди- и тетраэфиров четырехатомного спирта пентаэритрита и олеиновой кислоты. Сплавы вазелина с 5 % пентолом образуют стойкие высокодисперсные эмульсионные системы типа В/М с 50 – 60 % воды, обладающие высокой активностью, без каких-либо побочных явлений. Основа устойчива при хранении, замораживании и нагревании.

**Эмульгаторы – жиросахара.** Под жиросахарами понимают неполные сложные эфиры сахарозы с высшими жирными кислотами.

Исходным сырьем для получения жиросахаров служат сахароза и индивидуальные жирные кислоты (стеариновая, пальмитиновая, лауриновая и др.) или смеси кислот кокосового, пальмового и других растительных мазей.

По свойствам жиросахара являются ПАВ и, следовательно, могут служить эмульгаторами. Ф.А. Жогло синтезировал и изучал ряд моноэфиров и диэфиров сахарозы. Им установлено, что диэфиры пальмитиновой и стеариновой кислот в количестве 2 % способны с вазелиновым маслом (47 %), водой (45 %), метилцеллюлозой (1 %) и церезином (5 %) образовывать стойкую консистенцию эмульсию типа В/М. Метилцеллюлоза и церезин здесь выполняют роль загустителей. Резорбция лекарственных веществ (на примере салициловой кислоты и сульфацила натрия) из этой основы дала лучшие результаты, чем из вазелиноланолиновой основы.

В чистом виде жиросахара представляют собой бесцветные кристаллические вещества, не имеющие запаха и вкуса. Устойчивы до температуры 100 0 C, при 120 0 C начинают плавиться. В организме распадаются на жирные кислоты, глюкозу и фруктозу. Не оказывают сенсибилизирующего или аллергического действия на кожу, не удаляют полную липоидную кожную пленку, сохраняют постоянное значение pH кожи и нормальный водный баланс.

4.1.2. Эмульсионные основы типа М/В

В качестве эмульгаторов используются как ионогенные, так и неионогенные ПАВ. Анионоактивными эмульгаторами могут быть мыла и алкилсульфаты.

**Эмульгаторы – мыла щелочных металлов.** Натриевые, калиевые и аммониевые соли жирных кислот хорошо эмульгируют растительные и гидрогенизированные жиры. Больше пригодны для приготовления жидких мазей.

**Эмульгаторы – мыла, образованные триэтаноламином**, также способны своими анионами стабилизировать эмульсионные основы, образованные на масляной фазе поверхностные адсорбционные слои.

**Эмульгаторы – алкилсульфаты.** Сернокислые эфиры высших спиртов с общей формулой CH3(CH2)n  и OSO3X. Для этих соединений характерна группа – OSO3X. Алкильная цепочка может содержать 9 – 18 атомов углерода. Наибольшее применение нашли натриевые соли алкилсульфатов, стабилизирующие эмульсии типа М/В: натрий лаурилсульфат, натрий цетилсульфат, натрий стеарилсульфат.

Значительно больше в фармацевтический практике для стабилизации эмульсий типа М/В используются неионогенные эмульгаторы, гидрофильные свойства которых резко усилены оксиэтилированием. Введение 10 – 20 и более оксиэтиленовых звеньев приводит к полной и легкой растворимости ПАВ в воде. Наибольшее значение из этой группы эмульгаторов получили производные спенав. Обычно к 1 молю спана присоединяется около 20 молей окиси этилена.

**Эмульгаторы твины** (Tweens). Твины получают путем обработки спанов окисью этилена в присутствии едкого натрия к качестве катализатора. Этерификация идет по месту свободных гидроксилов.

Твины хорошо растворяются в воде и органических растворителях, без разложения выдерживают стерилизацию. Твины впервые были синтезированы в 1958 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте органических полупроводников и красителей. [6]

*Пример эмульсионной мази:*

Rp.: Rrotargoli 1,0

Lanolini 3,0

Vaselini 8,0

Misce fiat unguentum

Da.

Signa: Мазь для носа

Возьми: Протаргола 1,0

Ланолина 3,0

Вазелина 8,0

Смешай, пусть получится мазь

Выдай.

Обозначь: Мазь для носа

*Технология лекарственной формы:* протаргол вводят в липофильную основу, предварительно растворив его в воде, входящей в состав прописанного ланолина водного (30 %). Предварительно протаргол гидрофилизируют небольшим количеством глицерина, затем смешивают в ступке с водой, эмульгируют рассчитанным количеством ланолина безводного, частями добавляют вазелин и перемешивают до однородности. [8]

**5**. **Вспомогательные вещества в технологии пилюль**

Обычными вспомогательными веществами при изготовлении пилюль в аптеках являются вода, спирт, глицерин (для растворения основных и вспомогательных веществ), глицериновая вода, представляющая собой смесь равных количеств глицерина и дистиллированной воды, а также сахарная вода (смесь равных количеств воды и сахарного сиропа) и сахарный сироп.

В качестве наполнителей, способствующих получению пилюльной массы надлежащего веса и объема и одновременно обладающих склеивающими свойствами, применяют сахарозу, различные растительные порошки, а также вспомогательные вещества, обладающие в основном в присутствии растворителей высокой склеивающей способностью и свойствами сохранять эластичной пилюльную массу – альгиновую кислоту, пшеничную муку, декстрин, сухой экстракт солодкового корня, порошок плодов шиповника, бентониты и др. [10]

**5.1. Жидкие вспомогательные вещества**

**Вода**. Служит для растворения основных средств, если они в ней растворимы. Кроме того, вода переводит способные набухать вещества в гели или клейкие золи и этим обеспечивает сцепление твердых составных частей пилюльной массы. Основное правило: стараться приготовить пилюльную массу в первую очередь при помощи воды. Другой растворитель и вещество, способствующее сцеплению твердых веществ, применяют только тогда, когда при помощи других веществ можно получить массу лучшего качества.

**Спирт.** Служит почти исключительно для обработки смолосодержащих пилюльных масс, поскольку смолы растворяются в спирте или набухают в нем. Следует иметь в виду, что в случае превышения предельного количества спирта пилюльная масса может сразу потерять пластические свойства и превратиться в вязкую жидкость.

**Глицерин.** Лучше воды пластифицирует некоторые пилюльные массы, содержащие много твердых веществ. Употребляется обычно в виде Aqua glycerinata (1 + 1 часть). Как гигроскопическое вещество способствует также замедлению высыхания массы.

**Мед.**  Является концентрированным раствором фруктозы и глюкозы высокой вязкости, мед повышает пластичность пилюльной массы и как гигроскопическое вещество замедляет ее высыхание. Препятствует окислению закиси железа в случае приготовления пилюль с карбонатом железа. Желательно более широкое применение меда для приготовления пилюль.

**Солодковый экстракт.** Густой солодковый экстракт – высоковязкая гигроскопическая жидкость, хорошо пластифицирующая пилюльные массы и замедляющая одновременно их высыхание. Сухой солодковый экстракт является также хорошим пластифицирующим веществом, но требует добавления глицерина или глицериновой воды. Почти все лекарственные вещества (жидкие, густые и сухие) удается превратить в пилюльные массы с помощью экстрактов солодки. Необходимо обязательно добавлять порошок корня, иначе пилюли плохо распадаться.

**Экстракты густые одуванчика и полыни.** Хорошие связывающие вещества, пригодные для многих пилюльных масс. Эти экстракты нужно рассматривать одновременно как горечи.

**5.2. Твердые вспомогательные вещества**

**Сахар** **(свекольный и молочный)**. Свекольный сахар применяется в виде простого сиропа, сахарной воды (равные части сиропа и воды), а также смеси сиропа, глицерина и воды (1+1+8 частей). Замедляет высыхание. Слишком большое количество сахара брать не следует, так как в этом случае пилюли будут недостаточно сухими. Может использовать в виде пудры в качестве гидрофильного пластификатора. Молочный сахар не поглощает воду, но облегчает распадаемость пилюль.

**Растительные порошки.** Применяются порошки солодкового корня, одуванчика и полыни. В состав пилюльных масс могут вводиться и другие растительные порошки, например алтейного корня. Порошок коря алтея нельзя применять вместе с гуммиарабиком, так как получаются твердые как камень пилюльные массы. Все растительные порошки содержат как растворимые или набухающие в воде вещества, так и нерастворимые твердые частицы растительных тканей, поэтому могут находиться как в жидкой, так и в твердой фазе пилюльной массы.

**Мука пшеничная.** Большая способность к набуханию, обусловленная клейковиной, и высокая упругость дают возможность приготовить пилюли даже из трудно поддающихся обработке пилюльных масс.

**Крахмал (картофельный, пшеничный, маисовый).** Основное применение находит при извотовлении пилюль из экстрактов и высоковязких жидкостей. Входит в массу как твердая фаза. Поскольку при температуре тела крахмал заметно набухает, пилюли с ним будут легче распадаться. Крахмал хорошо сочетать с глюкозой и свекольным сахаром.

**Глинистые минералы (бентонит, белая глина).** Отличаются способностьювпитывать жидкости (воду, масло и пр.), действует на массу как подсушивающее вещество, придавая пилюлям после высыхания большую твердость. Особенно пригодны в тех случаях, когда приготовляют пилюли из веществ легко разлагающихся в присутствии органических веществ.

**Камеди.** Аравийская и абрикосовая камеди образуют вязкие растворы. Склеивающие свойства их выражены еще больше, чем у декстрина. После высыхания камеди придают пилюльной массе значительную твердость. Благодаря сильной способности связывать воду они могут применяться в виде порошка для сильно размякших от воды масс. Обычно же камеди применяют в виде растворов, приготовляемых по мере надобности. Применяют так же, как эмульгаторы в пилюлях, содержащих жидкости, не смешивающиеся с водой. Вследствие ясно выраженных окисляющих свойств необходимо избегать использования гуммиарабика в пилюльных массах, содержащих опий и его алкалоиды, апоморфин. Кроме того, нужно учитывать, что камеди удлиняют срок распадаемости пилюль.

**Альгиновая кислота.** Высокомолекулярное соединение, добываемое из морских водорослей (ламинарий). Образует высоковязкие растворы, хорошо пластифицирующие пилюльные массы.

**Декстрин.** Водные растворы декстрина обладают высокой вязкостью и большой склеивающей способностью. Благодаря этому с помощью декстрина можно получать хорошие пилюльные массы. Одновременно декстрин можно использовать как эмульгатор для эмульгирования жидких лекарственных веществ, не смешивающихся с водой. [9]

*Пример пилюль:*

Rp.: Argenti nitratis 0,05

Aluminii hydrooxydi quantum satis ut fiant pilulae

numero 20

Da.

Signa: По 1 пилюле 3 раза в день.

Возьми: Серебра нитрата 0,05

Алюминия гидрооксида сколько нужно,

чтобы получились пилюли номером 20

Выдай.

Обозначь: По 1 пилюли 3 раза в день.

*Технология лекарственной формы:* выписанная пропись представляет соьой мягкую лекарственную форму, по дисперсологической классификации – раствор-суспензия. Для приготовления пилюль отвешивают 0,05 г серебра нитрата, растворяют в ступке в 2 – 3 каплях свежеперегнанной воды очищенной. Затем понемногу добавляют при растирании 4 г (0,2\*20 – 0,05 =4,0) алюминия гидрооксида и к полученной смеси прибавляют опять воду очищенную до образования тестообразной массы. С целью предохранения серебра нитрата от разложения в массу добавляют несколько капель разбавленной азотной кислоты (2 – 3 капли на 0,1 г серебра нитрата).

Готовая масса должна быть белого цвета. При ее изготовлении нельзя пользоваться металлическими предметами. Массу быстро раскатывают. Готовый стержень разрезают с помощью пластмассовой машинки. В случае ее отсутствия металлические ножи покрывают парафинированной бумагой и затем используют для разметки стержня. Размеченный стержень разрезают целлулоидной пластинкой и выкатывают пилюли. Пилюли обсыпают алюминия гидрооксидом – 0,7 г (из расчета 1,0 г на 30 пилюль), отпускают в опечатанной банке из оранжевого стекла (список А). Вместо рецепта оформляют сигнатуру. Лекарственную форму оформляют этикеткой «Внутреннее» с предупредительными надписями: «Беречь от детей», «Обращаться с осторожностью», «Хранить в защищенном от света месте». [3]

**6.** **Заключение**

Приизготовлении лекарственных препаратов необходимо применение вспомогательных веществ. В настоящее время в качестве вспомогательных веществ используются растворители; вещества, увеличивающие вязкость; стабилизаторы; консерванты; корригирующие вещества; красящие вещества и т.д. Создание лекарственных форм почти невозможно без применения этих веществ. Так, например, при изготовлении эмульсий применяются эмульгаторы, при изготовлении мазей – эмульгаторы и стабилизаторы, при изготовлении пилюль – наполнители и растворители.

При приготовлении препаратов применяются только те вспомогательные

вещества, которые разрешены к медицинскому применению.

**7. Литература**

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств. 2-е издание перераб. и дополн. – М.: Медицина, 1980 – 440 с.
2. Грецкий В.М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. М.: Медицина, 1984 – 351 с.
3. Кондратьева Т.С. Технология лекарственных форм. М.: Медицина, 1991 – 496 с.
4. Кондратьева Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм. М.: Медицина, 1986 – 286 с.
5. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М.: Издательский центр «Академия», 2004 – 464 с.
6. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов на Дону: Медицина, 2002 – 448 с.
7. Муравьев И.А. Технология лекарств. 2-е издание перераб. и дополн. – М.: Медицина, 1988 – 751 с.
8. Саканян Е.И. Методические указания к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарств. СПб.: Медицина, 1997 – 84 с.
9. Синев Д.Н., Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств. М.: Медицина, 1989 – 367 с.
10. Синев Д.И. Справочное пособие по аптечной технологии лекарств. СПб.: Невский Диалект, изд. СПХФА Санкт-Петербург, 2001 – 316 с.
11. Тихонова Л.И. Справочное пособие по аптечной технологии лекарств. Киев, 1988 – 364 с.