**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вспомогательные вещества** |  | **ОФС.1.1.0041** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на вспомогательные вещества, предназначенные для производства / изготовления лекарственных препаратов.

Вспомогательные вещества – вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства/ изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств.

**Общие положения**

Вспомогательные вещества применяют при производстве/изготовлении лекарственных препаратов, выпускаемых в виде различных лекарственных форм, при этом, количество вспомогательного (-ых) вещества (-в), в отдельных случаях, может составлять наибольшую часть общей массы (объема) лекарственного препарата.

Для производства/изготовления лекарственных препаратов используют вспомогательные вещества, позволяющие получать лекарственные препараты надлежащего качества.

Основная цель использования вспомогательных веществ заключается в обеспечении требуемых механических, физико-химических и биофармацевтических характеристик лекарственных препаратов, для достижения которой вспомогательные вещества должны выполнять различные функции, включая следующие, наиболее общие:

- обеспечение и повышение безопасности, эффективности, биодоступности лекарственного препарата;

- обеспечение и улучшение стабильности лекарственного препарата в течение заявленного срока годности;

- обеспечение оптимизации технологического процесса производства/изготовления лекарственного препарата;

- обеспечение физиологической комфортности лекарственного препарата для пациента, корригирование органолептических свойств, идентификация лекарственного препарата и др.

Источником получения вспомогательных веществ может быть сырье минерального, растительного или животного происхождения. Вспомогательные вещества могут быть получены синтетическим, полусинтетическим, биохимическим, микробиологическим путем, методом экстракции или извлечения из сырья и др. Вспомогательные вещества природного происхождения могут представлять собой смеси химически родственных компонентов.

Дополнительные данные и, если применимо, требования к вспомогательным веществам, используемым при производстве различных групп лекарственных препаратов, могут быть указаны в соответствующих ОФС, например, ОФС «Фармацевтические субстанции», ОФС «Биологические лекарственные препараты», ОФС «Кровезаменители, ОФС «Радиофармацевтические лекарственные препараты», ОФС «Вспомогательные вещества для гомеопатических лекарственных средств» и др. Информация об использовании основных функциональных классов вспомогательных веществ в составе лекарственных препаратов, выпускаемых в различных лекарственных форм, как правило, приведена в соответствующих ОФС на лекарственные формы, например, ОФС «Аэрозоли», ОФС «Таблетки», ОФС «Суппозитории», ОФС «Мягкие лекарственные формы» и др.

Если в процессе производства лекарственных препаратов применяют вспомогательные вещества, полученные с использованием материалов от человека или животного, то к ним должны быть применены требования соответствующих ОФС, включая ОФС «Вирусная безопасность»; ОФС «Вирусная безопасность лекарственных препаратов из плазмы крови человека»; ОФС «Уменьшение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных при применении лекарственных средств».

**Функциональные характеристики вспомогательных веществ**

При осуществлении фармацевтической разработки лекарственного препарата применение выбранных вспомогательных веществ, их содержание, функциональные характеристики и другие параметры, обеспечивающие выпуск лекарственного препарата, обладающего требуемым качеством, эффективностью в течение заявленного срока годности, должно быть обосновано.

*Функциональные характеристики вспомогательных веществ* – измеряемые физические или химические параметры вспомогательных веществ, обуславливающие их пригодность к функциональному назначению.

Выполнение вспомогательными веществами требуемых функций определяется их физическими и химическими свойствами и, в некоторых случаях, содержанием в них добавок, предназначенных для улучшения желаемых функциональных характеристик вспомогательных веществ.

Кроме того, результативность выполнения вспомогательными веществами необходимых функций может зависеть от комплекса взаимодействий между компонентами лекарственного препарата, а также особенностей технологического процесса производства. В связи с этим требуемые функциональные характеристики (параметры) вспомогательных веществ могут быть определены только в контексте конкретного состава и процесса производства/изготовления лекарственного препарата.

Одно и то же вспомогательное вещество может обладать многоцелевыми функциональными характеристиками и присутствовать в составе различных лекарственных препаратов с разным назначением, поэтому для достижения требуемых характеристик конкретного лекарственного препарата могут быть обозначены требуемые в этом случае функциональные характеристики вспомогательного (-ых) вещества (-в).

Некоторые свойства, функциональные характеристики вспомогательных веществ (например, такие как размер частиц вспомогательного вещества при его использовании в производстве, или молекулярная масса полимерного материала, используемого в качестве компонента, увеличивающего вязкость лекарственного препарата) могут быть критическими для определенного процесса производства и конкретного лекарственного средства.

*Критические характеристики вспомогательных веществ* – это физические, химические, биологические или микробиологические свойства вспомогательных веществ, оказывающие значительное влияние на безопасность и эффективность лекарственного препарата. Для обеспечения надлежащего качества лекарственного препарата в течение установленного срока годности, критические характеристики вспомогательных веществ должны соответствовать установленным нормам.

**Классификация**

В зависимости от основной функции, выполняемой вспомогательным веществом в лекарственном препарате, вспомогательные вещества разделяются на функциональные классы. В настоящее время различают более 40 функциональных классов вспомогательных веществ.

Одно и то же вспомогательное вещество может быть отнесено к двум и более функциональным классам в зависимости от выполняемых функций для конкретного лекарственного препарата и технологического процесса его производства/изготовления.

В настоящей общей фармакопейной статье приведены информационные сведения, характеризующие некоторые основные функциональные классы вспомогательных веществ; данные сведения не следует рассматривать как ограничивающие или всеобъемлющие.

*Антиадгезивные вещества (Anti-adhesives) –* вспомогательные вещества, уменьшающее налипаемость или прилипаемость гранулята или таблеточной массы к поверхности пуансона, используемые в технологическом процессе производства / изготовления таблеток.

*Антимикробные консерванты (Preservatives)* – вспомогательные вещества органической или неорганической природы, обладающие антимикробным действием: предотвращающие и замедляющие рост и развитие микроорганизмов (бактерий, плесневых грибов, дрожжей и др.), которые могут попасть в лекарственный препарат в процессе производства / изготовления или при использовании препарата в многодозовой упаковке.

*Антиоксиданты (Antioxidants)* – вспомогательные вещества, препятствующие нежелательному окислению действующего или других вспомогательных веществ за счет сильных восстановительных свойств или других механизмов взаимодействия.

*Антислеживающие вещества (Anticaking agents)* – вспомогательные вещества, препятствующие затвердеванию, слеживанию, комкованию порошкообразных лекарственных форм, используемые для стабилизации их агрегатного состояния.

*Ароматизаторы, корригенты запаха (Flavoring agents)* – вспомогательные вещества, предназначенные для придания лекарственному препарату желаемого запаха, например, запаха фруктов, ягод, мяты, ванили и др.

*Буферные вещества (Buffers)* – вспомогательные вещества, предназначенные для регулирования рН среды лекарственной формы лекарственного препарата.

*Вещества маскирующие (исправляющие) вкус, корригенты вкуса (Taste-masking agents)* – вспомогательные вещества, предназначенные для придания лекарственному препарату желаемого вкуса, например, вкуса фруктов, ягод, шоколада и др.

*Вещества, обеспечивающие требуемую осмолярность (Osmotic agents, Tonicity agents)* – вспомогательные вещества, предназначенные, в установленных случаях, для установления требуемых значений осмолярности некоторых лекарственных препаратов, прежде всего в лекарственных препаратах жидких лекарственных форм, например, растворов для инфузий, глазных капель и др.

*Дезинтегранты (Disintegrants)* – вспомогательные вещества, обеспечивающие распадаемость (дезинтегрирование) таблеток и других твердых дозированных лекарственных форм.

*Загустители (Thickeners)* – вспомогательные вещества, предназначенные для получения и сохранения желаемой консистенции твердых или жидких лекарственных форм, используемые в технологическом процессе производства/изготовления лекарственных препаратов. Как правило, загустители представляют собой высокомолекулярные вещества, способные адсорбировать воду или другие жидкости, образуя гомогенные, вязкие и коллоидные растворы.

*Красители (Colourants)* – вспомогательные вещества, используемые для придания окраски лекарственным препаратам.

*Криопротекторы (Crioprotectors)* – вспомогательные вещества, способные препятствовать образованию кристаллов льда и разрушению оболочки и денатурации белковой молекулы лекарственного препарата в процессе замораживания.

*Наполнители, разбавители (Filling agents)* – вспомогательные вещества, используемые для придания твердым лекарственным формам заданного объема или массы.

*Основа лекарственного препарата* *(Basis of the drug) –* вспомогательное вещество или смесь вспомогательных веществ, являющееся носителем действующего вещества/веществ, обеспечивающее требуемый объем/массу, необходимую консистенцию и другие характеристики лекарственного препарата в определенной лекарственной форме. Основы лекарственных препаратов могут быть отнесены, например, мазевые, суппозиторные, гелеобразующие и другие основы.

*Пенетраторы (Penetration enhancers) –* вспомогательные вещества, усиливающие проницаемость, ускоряющие всасывание и способствующие проникновению действующего вещества лекарственного препарата через кожу или иной покров.

*Пенообразователи (Foaming agents)* – вспомогательные вещества, используемые для образования пены и создающие условия для равномерной диффузии действующего вещества в виде газообразной фазы в жидкую лекарственную форму.

*Пластификаторы (Plasticizers)* – вспомогательные вещества, придающие полимерным материалам пластичность или эластичность, упругость, износостойкость, прочность на разрыв, используемые для облегчения технологического процесса производства/изготовления лекарственных препаратов.

*Подкисляющие вещества (Acidifying agents)* – вспомогательные вещества, используемые для создания кислого значения среды и подавляющее гидролиз действующего вещества, образованного сильной кислотой и слабым основанием.

*Подщелачивающие вещества (Аlkalizing agents)* – вспомогательные вещества, используемые для создания щелочного значения среды и, таким образом, подавляющее гидролиз действующего вещества, образованного слабой кислотой и сильным основанием.

*Пролонгаторы (Extenders) –* вспомогательные вещества, увеличивающие время нахождения и действия лекарственного препарата в организме.

*Пропелленты (Propellants) –* вспомогательные газообразные вещества, на потенциальной энергии которых основан принцип вытеснения лекарственного препарата, находящегося в аэрозольном баллоне и его диспергирование.

*Растворители (Solvents)* – жидкие вспомогательные вещества, представляющие собой химическое соединение или их смеси, используемые в качестве дисперсионной среды, способные растворять действующие и другие вспомогательные вещества с образованием однородных систем – растворов; растворители участвуют в формировании объема лекарственной формы лекарственного препарата и являются неотъемлемой ее частью.

*Связывающие вещества (Binders)* – вспомогательные вещества, используемые в технологическом процессе производства/изготовления лекарственных препаратов для обеспечения прочности таблеток и других твердых лекарственных форм за счет связывания компонентов.

*Скользящие вещества (Glidants)* – вспомогательные вещества, используемые в технологическом процессе производства/изготовления лекарственных препаратов в форме таблеток для улучшения текучести гранул или порошка за счет уменьшения трения между частицами.

*Смазывающие вещества (Lubricants) –* вспомогательные вещества, способствующие уменьшению силы трения между боковой поверхностью таблетки и стенками матрицы кюветы пуансона, в которой таблетка формируется, используемые в технологическом процессе производства/изготовления лекарственных препаратов в форме таблеток.

*Смачивающие вещества, увлажнители (Humectants)* – вспомогательные вещества, используемые для связывания компонентов в таблетках и других твердых лекарственных формах; в технологическом процессе производства/изготовления лекарственных препаратов используются в виде раствора.

*Солюбилизаторы* *(Solubilizers)* – поверхностно-активные вспомогательные вещества, способствующие растворению нерастворимых или труднорастворимых действующих или других вспомогательных веществ в растворителе.

*Сорастворители (Cosolvents)* – вспомогательные вещества, представляющие собой комплекс (смесь) растворителей, предназначенных для растворения действующих и других вспомогательных веществ, которые не могут быть растворены каждым отдельным растворителем.

*Стабилизаторы (Stabilizers) –* наиболее общий термин, объединяющий вспомогательные вещества, обладающие способностью обеспечивать стабильность лекарственного препарата в течение заявленного срока годности, за счет связывания различных химических соединений, активирующих деструкцию лекарственного препарата.

*Экстрагенты (Extractants)* – вспомогательные вещества, используемые для экстракции действующих веществ или комплекса действующих веществ из сырья растительного, животного или другого происхождения.

*Эмульгаторы (Emulsifiers) –* вспомогательные вещества, используемые для стабилизации эмульсий.

Вспомогательные вещества также могут быть классифицированы в зависимости от способа/пути введения и применения лекарственного препарата, для производства/изготовления которого они использованы: для приема внутрь, для наружного, местного, парентерального, ингаляционного, офтальмологического, трансдермального применения.

**Испытания**

В зависимости от состава и назначения лекарственного препарата одно и то же вещество в ряде случаев может быть использовано как в качестве фармацевтической субстанции (действующего вещества), так и в качестве вспомогательного вещества. Такие вспомогательные вещества считаются фармакопейного качества лишь при их соответствии всем требованиям фармакопейной статьи.

Если вспомогательные вещества не являются хорошо изученными для нового пути введения лекарственного препарата, в состав которого они включены, безопасность их применения должна быть подтверждена.

Для оценки качества вспомогательных веществ могут быть применены универсальные испытания по определению показателей: «Описание», «Подлинность», «Чистота», «Количественное определение». Дополнительные требования к качеству вспомогательных веществ устанавливают в случае использования их для получения лекарственных препаратов для парентерального, офтальмологического, ингаляционного применения, а также лекарственных препаратов, к которым предъявляются требования по показателям «Стерильность», «Пирогенность» или «Аномальная токсичность», «Бактериальные эндотоксины» и др.

Аналитические методики, используемые при осуществлении контроля качества вспомогательных веществ, должны быть валидированы в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методик».

Если вспомогательные вещества не являются хорошо изученными, для оценки их качества могут быть применены *химические характеристики.* Например, вспомогательные вещества, относящиеся к полимерам определенного класса, могут различаться по составу в зависимости от структуры гомополимеров, блоков полимеров и сополимеров, степени полимеризации и, следовательно, по массе и молекулярно-массовому распределению, степени замещения и, в некоторых случаях, даже по заместителям в полимерной цепи. При фармацевтической разработке определяют приемлемые диапазоны значений для каждого параметра, критического как для процесса производства, так и для характеристик лекарственного препарата.

*Испытания для оценки физических характеристик вспомогательных веществ.* Для определения и нормирования необходимых функциональных характеристик вспомогательных веществ, включая критические, при фармацевтической разработке, технологическом процессе производства/изготовления лекарственных веществ могут быть проведены соответствующие фармацевтико-технологические испытания.

Многие вспомогательные вещества, используемые в производстве/ изготовлении лекарственных препаратов, представляют собой твердые порошкообразные сыпучие вещества с различными физическими характеристиками. На функциональные характеристики вспомогательных веществ могут оказать влияние такие свойства твердых сыпучих веществ, как распределение частиц по размерам, пористость, удельная площадь поверхности, насыпная плотность, сыпучесть, смачиваемость, водопоглощение. В зависимости от диапазона размеров частиц, распределение частиц по размерам может быть определено с помощью методов анализа, указанных в ОФС «Ситовой анализ» или в ОФС «Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света». Для определения пористости твердых веществ можно использовать методы, указанные в ОФС «Определение размера пор методом ртутной порозиметрии» или в ОФС «Определение пористости методом адсорбции-десорбции азота», для определения удельной площади поверхности порошкообразных веществ *–* методы, указанные в ОФС «Определение удельной площади поверхности методом воздухопроницаемости» или в ОФС «Определение удельной площади поверхности порошков методом газовой адсорбции». Методы оценки сыпучести и насыпной плотности порошков описаны в ОФС «Сыпучесть порошков», ОФС «Насыпная плотность и плотность после уплотнения», ОФС «Определение характеристик сыпучести порошков методом сдвиговых ячеек». Свойства, обусловленные твердым состоянием вещества, могут оказывать влияние на смачиваемость (ОФС «Смачиваемость пористых твёрдых веществ») и на взаимодействие «вода-твердое вещество» частиц твердого вещества с водой (ОФС «Взаимодействие воды и твёрдого вещества с водой: построение изотерм сорбции-десорбции и определение активности воды»).

Примерами свойств, которые следует учитывать при разработке лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах, обусловленных твердым состоянием вспомогательного вещества, являются такие как, полиморфизм, псевдополиморфизм, кристалличность, плотность. Методики оценки этих свойств приведены в соответствующих ОФС («Полиморфизм», «Кристалличность», «Плотность твёрдых веществ» и др.)

*Испытания для оценки вспомогательных веществ в лекарственных препаратах.* В зависимости от вида лекарственной формы и других аспектов, в состав лекарственных препаратов могут быть включены вспомогательные вещества различных функциональных классов в различных количествах. Наличие и содержание отдельных групп вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных препаратов, подлежит контролю.

Например, вспомогательные вещества *–* антимикробные консерванты, могут быть добавлены в лекарственные препараты в многодозовой упаковке, предназначенные для парентерального, офтальмологического применения, в жидкие лекарственные формы для приема внутрь, для местного применения и т.д., за исключением тех случаев, когда фармацевтическая субстанция, находящаяся в составе лекарственного препарата, обладает достаточной антимикробной активностью. При разработке любых лекарственных препаратов, в состав которых включены антимикробные консерванты, необходимость их использования и эффективность этой группы вспомогательных веществ должна быть подтверждена в соответствии ОФС «Определение эффективности антимикробных консервантов».

При осуществлении контроля качестве лекарственных препаратов для парентерального применения, содержащих антимикробные консерванты и антиоксиданты, необходимо проводить испытания этих вспомогательных веществ по показателям «Подлинность» и «Количественное определение» (ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения»).