

# Фармразработка

## Семинар-тренинг

### Фармацевтическая разработка с особым вниманием к лекарственным формам для педиатрии

Таллинк Сити Отель

Таллинн, Эстония

Дата: 15 - 19 октября 2007 г.



# Фармразработка

## Фармацевтические вспомогательные вещества – обзор с рассмотрением педиатрических дозировок

Автор: Саймон Милс

Эл. почта: [Simon.n.mills@gsk.com](mailto:Simon.n.mills@gsk.com)



# Вступление

- **Обзор широко используемых вспомогательных веществ** (в частности, в лекарственных формах, предназначенных для перорального введения)
  - **Роль основных вспомогательных веществ в таблетках**
  - Растворяющие вещества (наполняющие вещества, агенты-наполнители), дезинтегрирующие вещества, связующие вещества, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению
  - **Роль основных вспомогательных веществ в форме жидкости или суспензии**
  - Растворители/вспомогательные растворители, буферные вещества, консервирующее вещество, антиоксиданты, смачивающие реагенты, антипенные вещества, загустители, ароматические вещества, увлажнители
- **Педиатрический анализ вспомогательных веществ**



# Вспомогательные вещества – обзор

- **Лекарственные средства содержат как лекарственную субстанцию (широко известную, как активный фармацевтический ингредиент (АФИ)), так и вспомогательные вещества.**
- **Вытекающие из этого биологические, химические и физические свойства лекарственного средства напрямую зависят от выбранных вспомогательных веществ, их концентрации и взаимодействия с АФИ:**
  - Последовательное высвобождение лекарственного средства и его биодоступность
  - Стабильность, включающая защиту от распада
  - Легкость применения
- **Вспомогательные вещества подразделяются на различные функциональные классификации в зависимости от роли, отведенной для них в конечной рецептуре.**
- **Отдельные вспомогательные вещества могут выполнять различные функциональные роли в различных типах рецептуры, например, лактоза, широко используемая для:**
  - разбавитель, наполнитель или агент-наполнитель в таблетках и капсулах
  - Носитель лекарственных средств для ингаляции из сухого порошка
- **Кроме того, отдельные вспомогательные вещества могут иметь различные сорта, типы и источники в зависимости от их различных функциональных ролей....**



# Вспомогательные вещества в таблетках

- ....например, существуют различные сорта лактозы, имеющиеся в продаже, обладающие различными физическими свойствами, такими как текучесть и распределение размера частиц. Это позволяет выбрать наиболее подходящий сорт лактозы для конкретных нужд, например в форме таблеток:
  - Мокрая грануляция: как правило, применяется лактоза высшего сорта, поскольку связующее вещество используется более эффективно, что способствует лучшей степени смешивания и повышает качество гранул.
  - Прямое прессование: в данном случае наоборот используется высушенная распылением лактоза, поскольку она обладает лучшей текучестью и легче прессуется.
- **В таблетках основные виды вспомогательных веществ включают:**
  - Разбавители, такие как лактоза, микрокристаллическая целлюлоза
  - Дезинтегрирующие агенты, такие как натрий крахмал гликолят, натрия кроскармеллоза
  - Связующие вещества, такие как поливинилпирролидон, гидрокси пропил метил целлюлоза
  - Смазывающие вещества, такие как стеарат магния
  - Вещества, способствующие скольжению, такие как коллоидный SiO<sub>2</sub>



# Разбавители в таблетках (наполнители)

- **Наполнитель**

- Для того, чтобы сделать вес таблетки практичным для пациента: обычно, минимальный вес таблетки составляет ~50мг. Фактические дозы АФИ могут быть на уровне ~20µг, как, например, для стероидов для перорального применения.

- **Помощь при компрессии**

- С легкостью деформируется и/или фрагментируется, способствуя надежному связыванию компактных таблеток, например, микрокристаллическая целлюлоза.

- **Хороший поток (текучесть) нерасфасованного порошка...разбавители оказывают сильное воздействие**

- Хорошая текучесть нерасфасованных порошков очень важна для разработки надежного серийного лекарственного средства в форме таблеток.

Лактоза может обладать плохими свойствами текучести, поэтому ее часто сочетают с микрокристаллической целлюлозой в таблетках мокрой грануляции или в высушенной распылением форме с повышенной текучестью, в частности, в рецептуре с прямой компрессией.

# Дезинтегрирующие агенты в таблетках

- Как вспомогательное средство для дизагрегации компактных таблеток. Дезинтегрирующие агенты вызывают моментальный распад (дизагрегацию) компактной таблетки при воздействии влаги.
- В целом, дезинтеграция рассматривается, как первая стадия процесса растворения, хотя растворение действительно происходит одновременно с дезинтеграцией.
- Режим действия:
  - В большинстве случаев, водопоглощение само по себе вызывает дезинтеграцию путем разрыва связывающих частицы когезионных сил, способствующих сохранению целостности таблетки, что и приводит к последующей дезинтеграции.
  - Если набухание таблетки начинается одновременно с водопоглощением, каналы для проникновения расширяются путем физического разрыва и скорость проникновения воды в таблетку повышается.



# Связующие вещества в таблетках

- Связующие вещества выступают в качестве клейкого вещества, которое «связывает воедино» порошок, гранулы и таблетки, придавая им необходимую механическую прочность:
  - Как порошок с другими вспомогательными веществами в сухом гранулированном виде (роллерное прессование, закупоривание) или как экстрагранулированное вспомогательное вещество в рецептуре мокрой грануляции
  - Как порошок с другими вспомогательными веществами в мокрой грануляции. При добавлении гранулирующей жидкости связующее вещество может растворяться частично или полностью, демонстрируя свои связующие адгезионные свойства.
  - Наиболее часто связующее вещество добавляется в уже растворенном виде в гранулирующую жидкость, что способствует более быстрой и, как правило, более эффективной грануляции.
  - **Вода** является наиболее широко используемой гранулирующей жидкостью, редко задействуется в одной системе с вспомогательным растворителем, например, с этанолом.
- **Примеры:**
  - Сухие связующие вещества : Микrokристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон с поперечной межмолекулярной связью
  - Связующие вещества растворов: поливинилпирролидон, гидроксипропил метил целлюлоза
  - Растворимый в воде/в сочетании с этанолом: поливинилпирролидон



# Таблетирующие смазывающие вещества

- Смазывающие вещества предотвращают сцепление гранул/ порошка с таблеточной пресс-формой/поверхностями и способствуют их легкому извлечению из таблеточной пресс-формы после прессования
  - **Стеарат магния** общепризнанно является наиболее широко применяемым таблетирующим смазывающим веществом
  - Существуют альтернативные варианты: например, стеариновая кислота, натрия стеарилфумарат, бегенат натрия
- Смазывающие вещества обычно являются гидрофобными, таким образом, их концентрация (обычно составляющая 0,3 – 2%) требует оптимизации:
  - Смеси с недостаточным содержанием смазывающих веществ обладают низкой скоростью тока и вызывают проблемы прилипания при компрессии
  - Смеси с завышенным содержанием смазывающих веществ могут оказать негативное воздействие на прочность и скорость растворимости таблетки

Для того, чтобы проиллюстрировать необходимость эффективной смазки (потока порошка); высокоскоростные прессы для изготовления таблеток могут иметь следующую производительность:

- 360 000 таблеток/час  $\equiv$  6000 таблеток/мин.
- 30 установок  $\equiv$  200 таблеток/мин./установка  $\equiv$  приблизительно 3 таблетки/секунда/установка

# Способствующие скольжению вещества, применяемые в таблетках

Наиболее часто; коллоидный диоксид кремния (традиционно, тальк)

- Хорошая текучесть нерасфасованного порошка приобретает особое значение при высокоскоростной обработке
- **Способствующие скольжению вещества повышают текучесть, прилипая к частичкам, таким образом, уменьшая трение между ними**
  - Наиболее распространены в виде рецептуры из сухого порошка, например таблетки, изготовленные путем прямой компрессии
  - Также могут добавляться к гранулам с целью повышения текучести до компрессии
  - Примечание: можно вызвать нежелательное «затопление» при слишком высокой текучести
- **Требуется очень низкая концентрация (приблизительно <0.2%)**
  - Контроль может оказаться проблематичным для смесей, чувствительных к концентрации веществ
- **Очень низкая объёмная плотность (0.03 – 0.04 г/см<sup>3</sup>)**
  - Трудные в обработке (очень объёмистый) – не является стандартным вспомогательным веществом, добавляется только в случае необходимости
  - Проблемы с воздействием пыли

# Вспомогательные вещества для суспензий

- Опять-таки, вспомогательные вещества подразделяются на различные функциональные классы, в зависимости от роли, отведенной для них в конечной рецептуре.
- Возможные виды вспомогательных веществ для жидких лекарственных средств и суспензий включают:
  - Растворители/ вспомогательные растворители, такие как растворитель акварельной краски, пропиленгликоль, глицерин
  - Буферные реагенты, такие как цитрат, глюконаты, лактаты
  - Консервирующие вещества, такие как Na бензоат, парабензоаты (Me, Pr и Bu), ВКС
  - Антиоксиданты, например, бутилокситолуол, бутилоксианизол, аскорбиновая кислота
  - Смачивающие реагенты, например, эфир полиоксиэтиленовой жирной кислоты, эфиры сорбита
  - Антипенные вещества, например, симетикон
  - Загустители, такие как метилцеллюлоза или гидроксиэтилцеллюлоза
  - Подслащающие вещества, такие как сорбит, сахарин, аспартам, ацесульфам
  - Ароматические вещества, такие как мята перечная, лимонные масла, баттерскотч и т.п.
  - Увлажнители, например, пропиленгликоль, глицерин, сорбит

# Растворители/вспомогательные растворители

- **Вода является наиболее часто используемым растворителем в качестве среды растворения по следующим причинам:**
  - Отсутствие токсичности, физиологическая совместимость и хорошая растворительная способность (высокая диэлектрическая постоянная), однако
    - Может привести к нестабильности гидролитически неустойчивых лекарственных средств
    - Хорошая среда для развития микроорганизмов
- **Сорбит, Д-глюкоза и т.п. часто добавляются к сжижающим реагентам, а также к основным подслащающим веществам**
  - Аналогичные «за» и «против» относятся и к воде в чистом виде
- **Водорастворимые вспомогательные растворители применяются для:**
  - Повышения растворимости, улучшения вкуса, антимикробного действия или устойчивости
  - Сокращения объема дозы (например для перорального применения, инъекций)
  - Или, наоборот, оптимизации нерастворимости (если возникает проблема с вкусовыми качествами АФИ)
  - Примеры: пропиленгликоль, глицерин, этанол, полиэтиленгликоль с низкой молекулярной массой
- **Водонерастворимые вспомогательные растворители, таике как**
  - эмульсии / микроэмульсии с использование фракционированного кокосового масла

# Буферные реагенты

- **Может оказаться необходимым поддерживать уровень pH рецептуры с целью:**
  - Обеспечения физиологической совместимости
  - Поддержания/оптимизации химической стойкости
  - Поддержания/оптимизации противомикробного действия
  - Оптимизации растворимости (или нерастворимости, если возникают проблемы с вкусовыми качествами)
    - *Однако, оптимальный уровень pH для обеспечения химической стойкости, эффективности консервирующих веществ и растворимости (или нерастворимости) может отличаться*

⇒ **Необходимо находить компромиссы**

# Консервирующие вещества

- **Консервирующие вещества, применяемые в многоцелевых косметических/ фармацевтических продуктах (в том числе, в педиатрических рецептурах)**
  - предотвращает повышение риска заражения условно-патогенными микроорганизмами (либо через вспомогательные вещества, либо извне), что может пагубно отразиться на состоянии здоровья
- **В идеале, нацелены на клетки микробов – одновременно не проявляя токсичности/ раздражимость по отношению к клеткам млекопитающих**
  - В действительности, большинство эффективных консервирующих веществ, которые признаны безвредными, являются активными как по отношению к клеткам микроорганизмов, так и к клеткам млекопитающих (неспецифические цитоплазматические яды)
- Существует ограниченное количество утвержденных консервирующих веществ, разрешенных к использованию в многоцелевых пероральных лекарственных средствах, а варианты других путей введения препаратов еще более ограничены.
- Это ограниченное количество может еще более ограничиваться дозой, свойствами pH-растворимости, несовместимостью, адсорбцией, токсичностью и другими физико-химическими факторами.



# Антиоксиданты

- **Применяются для контроля окисления:**
  - АФИ, например, ловастатин
  - Консервирующих веществ, например, сорбат калия
  - Среды, например, масел или жиров, восприимчивых к  $\beta$ -окислению
- **Растворимые вещества (более подверженное окислению, чем АФИ, консервирующие вещества и т.п.). Со временем уровень будет снижаться ... необходимо контролировать с помощью специальной пробы**
- **Необходимо оценить приемлемость с регулятивной точки зрения (отличается в разных странах)**
- **Эффективность может зависеть от:**
  - Совместимости с другими вспомогательными веществами
  - Фракционировании на мицеллы (от поверхностно-активных веществ)
  - Адсорбция на поверхности (упаковки, загустителя, взвешенных частиц)
  - Несовместимости, как, например, с металлическими ионами



# Смачивающие реагенты

- **С целью способствования «увлажнению» и дисперсии гидрофобного АФИ, консервирующего вещества или антиоксиданта необходимо**
  - Снизить межфазное натяжение между твердыми и жидкими веществами в процессе производства или приготовления суспензии
  - Не все из них подходят для перорального введения
- **Примеры:**
  - Поверхностно-активные вещества, такие как
    - пероральные: эфиры полиоксиэтиленовой жирной кислоты (**Tweens**), эфиры сорбита (**Spans**)
    - парентеральные: эфир полиоксиэтиленовой жирной кислоты, полоксамеры, лецитин
    - для внешнего применения: лаурилсульфат натрия....но это может вызвать чрезмерное пенообразование (см. антипенные вещества) и привести к дефлокуляции и нежелательной физической нестабильности (образованию осадка) при слишком высоких концентрациях
  - Гидрофильные коллоиды, покрывающие гидрофобные частицы, например, бентонит, трагакант, альгинаты, производные целлюлозы. Используемые в качестве суспендирующих средств, они могут вызвать дефлокуляцию при слишком высоких концентрациях.



# Антипенные вещества

- Образование пены в ходе производственного процесса или приготовления жидкой лекарственной формы может оказаться нежелательным и деструктивным.
- Антипенные вещества эффективно препятствуют образованию устойчивой пены путем снижения поверхностного натяжения и вяжущего взаимодействия жидкой фазы.
- Типичным примером является симетикон (полидиметилсилоксан-диоксид кремния), используемый в концентрации 1-50 частиц на миллион.
- Естественно, пена также является действенной разновидностью лекарственной формы в определенных ситуациях, например, при местном применении и перевязке ран.

Кроме того, гранулирование с использованием пены приобретает все большую популярность по сравнению с гранулированием с использованием гранулирующей жидкости на водной основе.

# Загустители

- **Стабилизаторы суспензий: предотвращают затвердевание/ образование осадка (в частности, в присутствии смачивающего реагента)**
- **Они, как правило корректируют вязкость и часто являются тисотропными (в случаях, когда вязкость зависит от примененного сдвига и проявляется «снижение вязкости при сдвиге»)**
  - Легко льется после взбалтывания
  - Быстро сменяет гелеобразную структуру
  - Могут воздействовать на флокуляцию при низких концентрациях
- **Работают по принципу захвата твердых частиц, например, АФИ, в вязкой или даже гелеобразной структуре**
  - Могут быть либо водорастворимыми, например, метилцеллюлоза или гидроксиэтилцеллюлоза
  - либо водонерастворимыми, как, например, микрокристаллическая целлюлоза



# Подслащивающие вещества

## ● **Натуральные подслащивающие вещества**

- Сахароза; растворимая в воде (среда растворения), бесцветная, устойчивая (рН 4-8), повышает вязкость; Сомнительно, что обладает лучшим вкусом/ощущением во рту вкуса, запаха и консистенции в целом, но обладает кариесогенными и теплотворными характеристиками → избегать применения в педиатрии?
- Сорбит (не кариесогенный, не теплотворный – походит для педиатрических рецептов), но обладает меньшей степенью сладкости, чем сахароза (следственно, его нужно больше) и может вызывать диарею.

## ● **Искусственные подслащивающие вещества**

- Необходимо ознакомление со стороны регуляторных органов – зачастую применяется на ограниченных территориях
- Более сильнодействующее подслащивающие вещества по сравнению с сахарозой
- Как следствие, концентрация намного ниже (<0.2%)
- Может оставлять горьковатый или металлический привкус (поэтому используется в сочетании с натуральными подслащивающими веществами), как например:
  - Сахарин и его соли
  - Аспартам
  - Ацесульфам-К
  - **Сукралоза – замечательные подсластители, не кариесогенные, низко калорийные, получили широкое признание на регулятивном уровне, но относительно дорогостоящие**

# Ароматические вещества

- **Дополнение подсластителей**

- Обеспечивает соблюдение больным режима и схемы лечения (особенно в педиатрических рецептурах – большая проблема)
- Может быть натуральным, например, перечная мята, лимонное масло,
- Или искусственным, например, баттерскотч, вкус мороженого с фруктами
- Нестабильность может представлять определенную проблему – для выдерживания предполагаемого срока годности лекарственного средства можно использовать сочетание

- **Вкус не везде оценивается одинаково...**

- Генетический компонент: вкус, приемлемый для одного человека может оказаться неприемлемым для другого
- Территориальные (культурные?) различия и предпочтения; например, в США, Японии и Европе

- **Необходимо проверять приемлемость ароматических веществ с регуляторной точки зрения**

- Разные источники, разные составы, разные вкусовые качества, например, существует >30 различных «клубничных вкусов»!

# Увлажнители

- Гигроскопические вспомогательные вещества используются при ~5% в водных суспензиях и эмульсиях, предназначенных для внешнего применения.
- Их функция заключается в замедлении испарения водной среды лекарственной формы:
  - Для предотвращения высыхания продукта после нанесения на кожу
  - Для предотвращения высыхания продукта при извлечении из упаковки после первого открытия
  - Для предотвращения закупоривания колпачка, вызванного образованием конденсата на горлышке контейнера после первого открытия
- Примеры :
  - пропиленгликоль
  - глицерин
  - полиэтиленгликоль

# Педиатрические проблемы, связанные с традиционными вспомогательными веществами



# Обзор педиатрических лекарственных форм

- **Технические проблемы:**

- Хороший вкус и ощущение во рту вкуса, запаха, фактуры и консистенции (пероральные жидкости, жевательные/дисперсные/”тающие во рту” продукты, вдыхаемые, интраназальные)
- Неспособность к заглатыванию твердых лекарственных форм; необходимость альтернативного варианта
- Ограничение по размеру и объему лекарственной формы обусловлены необходимой дозой препарата, например, растворимостью лекарственного средства в маленьких инъекционных объемах
- Гибкость дозировки
- Физическая и химическая устойчивость а также, где уместно, устойчивость к микроорганизмам
- Точность дозировки – как правило, вероятность возникновения проблем повышается при низких дозах и объемах
- средства для парентерального применения : иглофобия
- Важные способы применения: пероральный, местный, путем вдыхания
- Другие: ректальный, ушные / глазные / носовые капли, инъекцируемый

⇒ Необходимо учитывать широкий спектр вспомогательных веществ и лекарственных форм

**Основное правило для педиатрических лекарственных форм заключается в понимании ограничений по конкретному виду вспомогательного вещества, которое может использоваться, а также объемы и концентрация, которую можно принимать пациенту.**

# Растворители/Растворяющие подслащивающие вещества

- **Необходимость в пероральных жидких лекарственных средствах (которые детям легче глотать) часто вызывает необходимость:**
  - Маскирования вкуса, что зачастую зависит от подслащивающих веществ
  - Добавления вспомогательных растворителей для улучшения растворимости лекарственного средства ... если необходим раствор (изящество/ощущение во рту! в сравнении с вкусовыми качествами)
- **Наиболее часто встречающиеся растворяющие подслащивающие вещества:**
  - Пропиленгликоль
  - Глицерин
- **Однако следует отметить, что имела место историческая фальсификация перорального лекарственного средства с помощью перорального токсичного диэтиленгликоля (применяется в антифризах, тормозной жидкости и жидкости для просвечивания), что привело к трагическим последствиям:**
  - Послужило стимулом для создания Управления по контролю за продуктами питания и лекарствами США
  - Привело к возникновению надлежащей производственной практики



# Растворители/Консервирующие вещества

- **Токсичность пропиленгликоля**

- Пропиленгликоль является стандартным растворителем и противомикробным консервирующим веществом, применяемым в широком спектре фармацевтических лекарственных средств, в том числе, пероральных жидких, местнодействующих и парентеральных рецептурах.

(Разработка многодозовой пероральной жидкой и парентеральной рецептуры обуславливает требование к консервирующим веществам предотвращать бактериальное заражение, поскольку тяжелые бактериальные инфекции в очень молодом возрасте могут оказаться фатальными.)

- Тем не менее, пропиленгликоль не рекомендуется использовать в больших количествах для детей :
  - пропиленгликоль ассоциируется с негативным воздействием на сердечно-сосудистую систему, печень и центральную нервную систему. Особенно у новорожденных (у которых биологический период полувыведения более длительный (~17 ч), чем у взрослых (5 ч)).
  - IV парентеральные лекарственные средства, содержащие пропиленгликоль, следует вводить медленно
  - Пропиленгликоль также обладает слабительным действием при приеме больших пероральных доз, оказывающих осмотическое давление.

# Растворители

- **Токсичность этанола**

- Широко применяется в качестве вспомогательного растворителя, способствующего растворимости
- В США максимально допустимые количества в лекарственных средствах, отпускаемых без рецепта :
  - <0.5% для детей до 6 лет
  - <5% для детей до 6-12 лет
  - <10% для детей старше 12 лет
- Может вызывать побочные симптомы интоксикации, заторможенность, помрачение сознания, состояние комы, угнетение дыхания и острую сердечно-сосудистую недостаточность

- **Токсичность кокосового масла**

- Кокосовое масло используется как пищевая добавка и как растворитель для внутримышечных инъекций
- Было сделано предположение, что применение кокосового масла в детском возрасте (детская формула и лекарственные средства для местного применения) может в последствии привести к гиперчувствительности, и поэтому его прием необходимо прекратить

# Подслащивающие вещества

## ● Сахарин

- Ограниченная приемлемость на регуляторном уровне
- Плохое послевкусие
- Реакции повышенной чувствительности, в основном, дерматологические
- В педиатрии при наличии аллергии на амиды сульфокислоты необходимо избегать использования сахарина

## ● Токсичность аспартама

- Источник фенилаланина - может быть проблематичным для больных фенилкетонурией
- Аспартам обвиняли в вызывании гиперактивности у детей, что еще не доказано

## ● Сорбит

- Может вызывать диарею

# Консервирующие вещества

- **Токсичность бензилового спирта для новорожденных**

- Широко применяется в качестве консервирующего средства в косметике, фармацевтических и пищевых продуктах (в том числе, в жидкостях для инъекций и перорального применения)
- Токсический синдром наблюдается у новорожденных — это приписывалось практике “промывания” пупочных катетеров растворами, содержащими бензиловый спирт вследствие наличия остатков бензальдегида
- Разведение раствора для распыления физиологическим раствором с сохраненной биодоступностью привело к тяжелым респираторным осложнениям и даже летальному исходу среди новорожденных. Относят на счет накопления биодоступности в результате недоразвитости системы обмена веществ.



# Консервирующие вещества

## ● Токсичность бензойно-кислого натрия

- Широко применяется в качестве консервирующего средства в косметике, фармацевтических и пищевых продуктах (в том числе, в жидкостях для инъекций и перорального применения)
- Инъекционные сочетания бензоата Na и кофеина не следует применять к новорожденным; наблюдается проявление реакций не иммунологического характера, возникающих при контакте, включая крапивницу и диффузный нейродермит
- Ограничения дозировки бензоата Na для новорожденных -  $\leq 10$  мг/кг/день – обусловлены недоразвитой системой обмена веществ.

## ● Токсичность тимеросала

- Ранее широко использовался в качестве консервирующего средства в косметике, растворах для мягких контактных линз и фармацевтических средствах (преимущественно, вакцинах)
- Постепенно вытесняется из большинства педиатрических вакцин с появлением лучших вариантов
- Возможно, связан с токсичностью в педиатрических вакцинах, что, например, может быть связано с детским аутизмом – не доказано.

# Разбавители/Наполнители

- **Токсичность лактоза (при несформировавшемся обмене веществ)**
  - Лактоза часто встречается в молочных продуктах и применяется в формулах для вскармливания новорожденных.
  - В фармацевтических препаратах лактоза широко используется как разбавитель в таблетках и капсулах, в лиофилизированных порошках, как подслащающее вещество в жидких рецептурах и как носитель в порошковых ингаляционных лекарственных средствах.
  - Непереносимость лактозы встречается при дефиците желудочно-кишечный фермент лактазы, что приводит к нарастанию лактозы в желудочно-кишечном тракте. После чего возникает риск вздутия живота и спазмов.
  - Лактаза традиционно присутствует в большом количестве при рождении, однако в период раннего детства (4 – 8 лет) ее количество резко падает. Гиполактазия (малабсорбция лактозы) таким образом, может произойти в раннем возрасте и более того, этот показатель отличается в разных этнических группах.
  - Высокая непереносимость лактозы может также наблюдаться и у взрослых, но достаточно редко.



# Добавки “Е-№”

(Красители, консервирующие вещества, стабилизаторы, антиоксиданты и т.д.)

- **Насущные серьезные проблемы...**

- Бытует мнение, что добавки в бакалейных товарах связаны с аллергией у детей.
- Особое внимание уделялось продуктам для новорожденных и детей, потому что их незрелые органы менее эффективны в выведении таких токсинов из соответствующих систем.
- Определенные сочетания следующих искусственных пищевых красителей: желтый (заход солнца) (E110), хинолиновый желтый (E104), кармуазин (E122), красный аллюр (E129), тартрацин (E102) и пунцовый 4R (E124) связываются с негативным воздействием на поведение детей.

**Основная мысль: осведомляйтесь о регуляторном статусе этих материалов при разработке педиатрической рецептуры.**

# Резюме

- **Обзор вспомогательных веществ, применяемых в лекарственных формах – таблетках, жидких рецептурах и суспензиях**
  - **Функциональная роль (роли)**
  - **Примеры конкретных педиатрических оценок вспомогательных веществ**

**ПРОШУ ЗАДАВАТЬ ВОПРОСЫ**

