МИНОБРНАУКИ РОССИИ ФЕДЕРАЛЬНОЕ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОРАЗОВАТЕЛЬНОЕ

УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТ»

(ФГБОУ ВО ВГУ)

Кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологи

КУРСОВАЯ РАБОТА

Вспомогательные вещества в производстве таблеток

Выполнила: студентка 5 курса 4 группы

Фармацевтического факультета ВО

Саакян Л. Р.

Руководитель: Провоторова С. И.

Воронеж

Содержание

таблетка вспомогательный лекарственный корригент

1. Введение

. Таблетки как лекарственная форма

. Классификация таблеток

. Особенности технологического производства таблеток

. Критерии качества готового продукта

. Вспомогательные вещества в производстве таблетированных лекарственных форм

. Классификация вспомогательных веществ

.Влияние вспомогательных веществ на биодоступность

.Влияние вспомогательных веществ на готовый препарат

.Нормативная документация регламентирующая применение вспомогательных веществ в России и за рубежом

. Сравнительная характеристика вспомогательных веществ используемых в России и за рубежом

. Корригенты в лекарственных препаратах

Заключение

Литература

Введение

Вспомогательные вещества являются важными и часто используемыми компонентами почти всех лекарственных форм, в частности и таблеток. Особое внимание заслуживают препараты с малыми дозами действующих веществ. Использование вспомогательных веществ в которых является необходимым для удобства дозирования и применения. Вспомогательные вещества используются не только для придания геометрический формы, они могут влиять на эффективность, безопасность, качество и стабильность лекарственной формы. В связи с тем, что в настоящее время расширился ассортимент лекарственных препаратов и их возможности, это привело к расширению ассортимента вспомогательных веществ, которым в последнее время уделяется большое внимание, соответственно тема является актуальной. Исходя из этого целью данной курсовой работы является изучение вспомогательных веществ используемых в производстве таблетированных лекарственных форм. Для чего необходимо выполнить следующие задачи:

.Ознакомится с таблетками как с лекарственной формой.

. Рассмотреть классификацию таблеток.

.Изучить особенности технологического производства таблеток.

.Рассмотреть критерии качества готовой продукции.

.Изучить основные группы вспомогательных веществ используемых в процессе таблетировании.

.Ознакомится с требованиями предъявляемыми к вспомогательным веществам. 7.Ознакомится с классификацией вспомогательных веществ. 8.Рассмотреть влияние вспомогательных веществ на биодоступность. 9.Рассмотреть влияние вспомогательных веществ на готовый препарат. 10.Ознакомится с нормативной документацией регламентирующей применение вспомогательных веществ в России и других странах. 11.Провести сравнительную характеристику вспомогательных веществ используемых в России и за рубежом.

.Рассмотреть корригенты используемые в производстве лекарственных препаратов.

Глава 1. Характеристика таблеток

.1 Таблетки как лекарственная форма

Таблетка (от лат. tabella - дощечка, плитка) - дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, сублингвального, или парентерального применения.

Первые сведения о таблетках относятся к середине XIX века. В России первая крупная таблеточная мастерская открылась в 1895 г. в Петербурге. К таблеткам как к лекарственной форме предъявляются следующие требования: 1.точность дозирования - однородность (равномерность) распределения действующего вещества в таблетке, правильность веса как самой таблетки, так и входящих в ее состав лекарственных веществ; 2.механическая прочность - твердость, ломкость, хрупкость - характеризуют качество таблеток; таблетки должны обладать достаточной прочностью, чтобы оставаться неповрежденными при механических воздействиях в процессе упаковки,транспортировки и хранения; 3.распадаемость или растворимость - способность распадаться или растворяться в сроки, установленные соответствующей научно-технической документацией (НТД) для определенных видов таблеток [19]. Таблетки являются одной из самых распространенных и перспективных лекарственных форм, в настоящее время составляют около 80 % от общего объема готовых лекарственных форм. Это объясняется тем, что таблетки обладают рядом преимуществ перед другими лекарственными формами, а именно:

точность дозирования вводимых в таблетки лекарственных веществ;

портативность таблеток, обеспечивающая удобство отпуска, хранения и транспортировки лекарственной формы;

сохранность лекарственных веществ в спрессованном состоянии. Для недостаточно устойчивых веществ возможно нанесение защитных оболочек;

маскировка неприятных органолептических свойств лекарственных веществ (вкус, запах, красящая способность), которая достигается наложением оболочек из сахара, какао, шоколада и др.;

локализация действия лекарственного вещества в определенном месте ЖКТ путем нанесения оболочек, растворимых в кислой или щелочной среде;

пролонгирование действия лекарственных веществ (путем нанесения покрытий);

регулирование последовательного всасывания отдельных лекарственных веществ из таблетки сложного состава в определенные промежутки времени (многослойные таблетки);

сочетание лекарственных веществ, несовместимых по физико-химическим свойствам.

Наряду с положительными качествами, они обладают рядом некоторых недостатков, а именно:

при хранении таблетки могут терять свою распадаемость и цементироваться или, наоборот, разрушаться;

с таблетками в организм вводятся вспомогательные вещества, вызывающие иногда побочные явления (например, тальк раздражает слизистые оболочки);

отдельные лекарственные препараты образуют в зоне растворения высококонцентрированные растворы, которые могут вызывать сильное раздражение слизистых оболочек. Этот недостаток легко устраним, если такие таблетки перед приемом размельчить и растворить в определенном количестве воды;

таблетки невозможно ввести в организм при рвоте или обморочном состоянии;

не все больные, особенно дети, могут свободно проглатывать таблетки [20].

Формы таблеток, выпускаемые химико-фармацевтической промышленностью самые разнообразные: цилиндры, шары, кубы, треугольники, четырехугольники и др. Самой распространенной является плоско цилиндрическая форма с фаской и двояковыпуклая форма, удобная для глотания.

Размер таблеток колеблется от 4 до 25 мм в диаметре, наиболее распространенные - от 4 до 12 мм, таблетки диаметром свыше 25 мм называются брикетами.

Таблетки диаметром более 9 мм имеют одну или две риски, нанесенные перпендикулярно, позволяющие разделить таблетку на две или четыре части и таким образом варьировать дозировку лекарственного вещества [21].

Различают следующие классы таблеток:

Прессованные таблетки, получаемые путем прессования лекарственных порошков на таблеточных машинах. Этот способ является основным при производстве таблеток.

Тритурационные таблетки (формованные, микротаблетки), получаемые таблетируемой массы. Этот класс таблеток изготавливают в случаях, если использование давления по каким-либо причинам нежелательно (например, таблетки нитроглицерина, когда при использовании давления может произойти взрыв), либо дозировка лекарственных веществ мала, а добавление большого количества вспомогательных веществ нецелесообразно. Масса таких таблеток может составлять до 0,05 г.

Непокрытые, покрытые - таблетки без оболочки или покрытые оболочкой из одного или нескольких слоев вспомогательных веществ.

Шипучие - таблетки, принимаемые после растворения.

Кишечнорастворимые таблетки (желудочно-резистентные) - таблетки, сохраняющие лекарственное вещество в желудочном соке и высвобождающие его в кишечном соке.

С модифицированным высвобождением - покрытые или не покрытые" таблетки, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии, что позволяет программировать скорость или место высвобождения лекарственных веществ.

Таблетки-ретард - таблетки с пролонгированным (периодическим) высвобождением лекарственного вещества из запаса. Обычно представляют собой микрогранулы с лекарственным веществом, окруженные биополимерной матрицей (основой), у которых послойно растворяются основа или микрогранулы, высвобождая очередную порцию лекарственного вещества.

Таблетки для приготовления раствора, суспензии [20].

.2 Классификация таблеток

По способу получения:

. Прессованные, получаемые путем прессования лекарственных порошков на таблеточных машинах с различной производительностью. Этот способ является основным.

.Формованные,или тритурационные таблетки, получаемые формованием таблетируемой массы. Они составляют примерно1-2% от всего объема производства таблеток. Тритурационные таблетки содержат небольшие дозы лекарственных и разбавляющих веществ: масса их может составлять до 0,05 г.

По составу:

.Простые (однокомпонентные)

. Сложные (многокомпонентные).

По структуре строения:

. Каркасные. Каркасные, или скелетные таблетки (дурулы), имеют нерастворимый каркас, пустоты которого заполнены лекарственным веществом. Таблетка представляет собой как бы губку, пропитанную лекарством. При приеме каркас ее не растворяется, сохраняя геометрическую форму, а лекарственное вещество диффундирует в желудочно-кишечный тракт.

. Однослойные. Однослойные таблетки состоят из прессованной смеси лекарственных и вспомогательных веществ и однородны по всему объему лекарственной формы.

. Многослойные (не менее 2-х слоев). В многослойных таблетках лекарственные вещества располагаются послойно. Применение химически несовместимых веществ обусловливает их минимальное взаимодействие. 4. С покрытием. Покрытие может быть дражированное, пленочное и прессованное сухое. Обладает свойством избирательной растворимости, позволяет программировать скорость высвобождения действующего вещества и защищает от различных факторов.

. Без покрытия. Содержат специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии.

В зависимости от дозировки лекарственного вещества выделяют:

. Таблетки мите - таблетки с минимальной дозировкой и минимально выраженным действием лекарственного вещества.

. Таблетки семи - таблетки со средней дозировкой и средне выраженным действием лекарственноговещества.

. Таблетки форте- таблетки с высокой дозировкой и сильно выраженным действием лекарственного вещества [1].

В зависимости способа применения:

.Oriblettae - таблетки, применяемые перорально. Лекарственные вещества всасываются слизистой оболочкой желудка или кишечника. Эти таблетки принимают внутрь, запивая водой. Пероральная группа таблеток является основной.

.Resoriblcttac - таблетки, применяемые сублингвально; лекарственные вещества всасываются слизистой оболочкой полости рта.

.Implantablettae - таблетки, изготовленные асептически, применяются для имплантации. Рассчитаны на замедленное всасывание лекарственных веществ с целью пролонгирования лечебного эффекта.

.Injectablettac - таблетки, изготавливаемые асептически, применяются для получения инъекционных растворов лекарственных веществ.

.Solublettae - таблетки, используемые для приготовления растворов различного фармацевтического назначения.

.Dulciblettae bacilli, boli, uretratoria, vagitoria - прессованные уретральные, вагинальные и ректальные лекарственные формы [21].

.3 Особенности технологии производства таблеток

В технологическом производстве таблеток выделяют несколько подходов, к которым относятся: сухое и влажное гранулирование и прямое прессование.

Метод сухого гранулирования используется в тех случаях, когда лекарственное вещество разлагается в присутствии воды. В настоящее время под сухим гранулированием понимают метод, при котором порошкообразный материал подвергают первоначальному уплотнению и получают гранулят, который затем таблетируют - вторичное уплотнение. При первоначальном уплотнении в массу вводят сухие склеивающие вещества (МЦ, КМЦ, ПЭО), обеспечивающих под давлением сцепление частиц как гидрофильных, так и гидрофобных веществ. Доказано пригодность для сухого гранулирования ПЭО в сочетании с крахмалом и тальком. При использовании одного ПЭО масса прилипает к пуансонам [17].

При производстве таблеток методом влажного гранулирования применяется вода для увлажнения массы и высокие температуры для ее высушивания. И вода, и температура могут влиять на стабильность АФИ. Для некоторых реакций распада требуется вода. Например, группы эфиров, подверженных гидролизу, могут распадаться, если вода присутствует при обработке, особенно при нагревании для сушки гранулята. В процессах влажного гранулирования добавляется вода, способствующая реакциям распада на основе воды. Кроме того, полученные гранулы в процессе грануляции необходимо высушить, что также несет в себе некоторый риск (ускорение распада, сокращение срока годности) для чувствительных к температуре АФИ. При процессе прямого прессования вода не требуется, следовательно, нет необходимости в нагревании. АФИ просто смешивается с наполнителями, исключая вышеупомянутые риски. При желании и/ или необходимости можно использовать наполнители для прямого прессования с низким уровнем содержания влаги [15].

Метод прямого прессования обладает рядом преимуществ. Он:позволяет достигнуть высокой производительности труда, значительно сократить время технологического цикла за счет упразднения ряда операций и стадий, исключить использование нескольких позиций оборудования, уменьшить производственные площади, снизить энерго- трудозатраты. Прямое прессование дает возможность получить таблетки из влаго-, термолабильных и несовместимых веществ. На сегодняшний день данным методом получают менее 20 наименований таблеток, так как большинство лекарственных веществ не обладают свойствами, обеспечивающими непосредственное их прессование. К этим свойствам относятся: изодиаметрическая форма кристаллов, хорошая сыпучесть (текучесть) и прессуемость, низкая адгезионная способность к пресс-инструменту таблеточной машины [21].

.4 Критерии качества готового продукта

После изготовления таблетки подвергаются контролю качества. Важным условием промышленного производства таблеток является соответствие готовой продукции требованиям нормативной документации.

Согласно ГФ XIII ОФС 1.4.1.0015.15 таблетки подвергаются следующим испытаниям:

Описание. Оценку внешнего вида таблеток осуществляют при осмотре не вооруженным глазом 20 таблеток.

Приводят описание формы и цвета таблеток. Поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной, если не обосновано иное. На поверхности таблетки могут быть нанесены штрихи, риски для деления,

надписи и другие обозначения. Для таблеток диаметром 9 мм и более рекомендуется наличие риски.

Однородность массы. Испытание проводят на 20 единицах дозированной лекарственной формы или содержимом 20 индивидуальных упаковок однодозовых лекарственных форм, отобранных случайным путем.

Методика. Определяют среднюю массу взвешиванием 20 единиц дозированной лекарственной формы или содержимого 20 индивидуальных упаковок однодозовых лекарственных форм: взвешивают каждую единицу в отдельности с точностью 0,001г.

Требования. Лекарственную форму считают выдержавшей испытание, если не более 2 индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение, указанное в таблице. При этом ни одно индивидуальная масса не должна отклонятся от средней массы на величину, в 2 раза превышающую значение, указанное в таблице.

Таблица 1. Допустимые отклонения от средней массы дозированных лекарственных форм.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Дозированная лекарственная форма | Средняя масса, мг | Допустимое отклонение, % |
| Таблетки без оболочки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой. | 80 мг и менне | 10 |
|  | Более 80 мг, но менее 250мг | 7,5 |
|  | 250 мг и более | 5 |
| Таблетки с оболочкой, полученной методом дражирования. | Для всех случаев | 15 |

Прочность при истирании определяют на приборе барабанного типа - фриабиляторе 545-Р-АК-8

Методика. 10 таблеток, обеспыленных и взвешенных с точностью до 0,001г, помещают в барабан, привинчивают крышку и включают устройства на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени таблетки извлекают из барабана и снова взвешивают с точностью до 0,001 г. Потеря в массе не должна превышать 3%.

Распадаемость. Испытание предназначено для определения способности таблеток распадаться в жидких средах за определенный промежуток времени. Прибор для определения распадаемости состоит из сборной корзинки, стеклянного сосуда для жидкости, термостатического и электромеханического устройства

Методика. Для проведения испытания отбирают 18 образцов таблеток. В каждую из 6 трубок помещают по одному образцу. Опускают корзину в сосуд с жидкостью и включают прибор. По истечении установленного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток. Все образцы должны полностью распадаться. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться.

Интерпретация результатов. Образец считают полностью распавшимся, когда кроме фрагментов нерастворимой оболочки таблетки, находящихся на сетке или прилипших к нежней поверхности диска, если использовались диски, нет никакого остатка или остаток представляет собой мягкую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки.

Растворение. Это испытание предназначено для определения количества действующего вещества, которое за определенный промежуток времени должно высвобождаться в среду растворения из таблетки. Испытание проводят на аппарате «Вращающаяся корзинка».

При испытании корзинка вращается в среде растворителя (объем среды растворителя до 1 л.) со скоростью 50-200 об/мин. В процессе определения с помощью термостата поддерживают температуру (37±1)°С. В качестве среды растворения используют воду или другие растворители, указанные в частных статьях. Испытуемый образец помещают в сухую корзину, которую опускают в среду растворения так, чтобы расстояние до дна сосуда было (20±2) мм. Сосуд закрывают крышкой, затем приводят корзинку во вращение, режим которого обусловлен в частной статье или составляет 100об/мин. Через время, указанное в частных статьях, или через 45 минут отбирают пробу раствора, которую фильтруют. В фильтрате проводят качественное и количественное определение действующих веществ.

Дисперсность. Испытание проводят для диспергируемых таблеток. Две таблетки помещают в колбу, содержащую 100 мл воды, и перемешивают до полного диспергирования. Должна образоваться однородная масса суспензия, проходящая через сито с номинальным размером отверстия 710 мкм.

Потеря в массе при высушивании. Испытание обязательно для таблеток полученных способом лиофилизации.

Определение вспомогательных веществ. Около 1 г порошка растертых таблеток обрабатывают в сосуде 200 мл теплой воды, жидкость отфильтровывают через беззольный фильтр и сосуд тщательно ополаскивают водой. Остаток на фильтре несколько раз промывают теплой водой до отсутствия видимого остатка после выпаривания капли промывной водой на часовом стекле. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокаливают и взвешивают с точностью до 0,0001г.

Однородность дозирования. Целью испытания является контроль равномерности распределения действующего вещества по отдельно взятым единицам. Испытание может быть проведено двумя способами:

количественным определением содержания действующего вещества по отдельности в каждой отобранной для испытания единице препарата.

точным определением массы нетто каждой отобранной для испытания единицы препарата.

Количественное определение. Для анализа берут навеску растертых таблеток или целые таблетки. За результат может быть принято среднее значение, полученное в испытании на однородность дозирования [13].

Глава 2. Характеристика вспомогательных веществ

.1 Вспомогательные вещества

Вспомогательные вещества - это дополнительные вещества, необходимы для изготовления лекарственного препаратов. Создание эффективных лекарственных средств требует применения большого числа вспомогательных веществ. До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли требования фармакологической и химической индифферентности. Однако выяснилось, что эти вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность лекарственных веществ: усиливать действие лекарственных средств или снижать их активность, изменять характер действия под влиянием разных причин, а именно комплексообразования, молекулярных реакций и др. Вспомогательные вещества являются обязательными ингредиентами лекарственных препаратов и при использовании вступают в контакт с органами и тканями организма, поэтому к ним предъявляются определенные требования:

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

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

.Вспомогательные вещества должны придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность. Вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного влияния на вкус, запах, цвет и др.;

.Отсутствие химического или физико-химического взаимодействия с лекарственными веществами, упаковочными и укупорочными средствами, а также материалом технологического оборудования в процессе приготовления лекарственных препаратов и при их хранении. Следствием различных взаимодействий может быть снижение эффективности, а в отдельных случаях даже проявление токсических свойств лекарственного препарата;

.Соответствие в зависимости от степени микробиологической чистоты изготовляемого препарата (как конечного продукта) требованиям предельно допустимой микробной контаминации; возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов [10].

.2 Классификация вспомогательных веществ

Согласно ГФ XIII.

В зависимости от технологии производства, способа применения таблеток, физико - химических свойств действующих веществ, их дозировки, скорости и характера высвобождения применяют различные вспомогательные вещества в соответствии с их назначением.

Разбавители используют для обеспечения необходимой массы таблетки, если в состав входит малое количества действующих веществ. К этой группе относятся глюказа(декстроза) крахмал, кальция гидрофосфат, кальция карбонат, лактозы моногидрат, магния карбонат, сорбит (сорбидол), микрокристаллическая целлюлоза, маннит(маннитол) и др.

Разрыхлители (дезинтегранты) включают в состав таблеток с целью обеспечения их распадаемости. К ним относятся набухающие разрыхлители: поперечно-сшитый повидон, алгиновая ккислота и ее натриевая и каиевая соли, крахмал (в том числе химически модифицированный), метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), кроскармемеллоза, кросповидон, мальтоза, микрокристаллическая целлюлоза; газообразующие разрыхлители:твердые органические кислоты в сочетании с карбонатами или гидрокарбонатами и смачивающие - поверхностно активные вещества.

Связующие вещества вводят для обеспечения прочности таблеток. С это целью используют крахмальный клейстер, желатин, сахарозу, натрия алгинат, гели алгиновой кислоты, природные камеди, мактогол, производные целлюлозы, повидон, повидон - винилацетат (коповидон) и др [13].

Пролонгаторы это вещества которые обеспечивают в организме необходимую концентрацию лекарственного вещества в течении заданного времени, в том числе поступление его с заданной скоростью. Пролонгация осуществляется за счет: уменьшения скорости высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы; депонирования лекарственного вещества в органах и тканях; снижение степенни и скорости лекарственных веществ ферментами и скорости выведения из организма [8].

Вещества, способствующие скольжению, препятствующие прилипанию к пресс-инструменту, оказывают смазывающее действие, улучшают текучесть таблетируемых смесей. К ним относятся крахмал, тальк, аэросил (кремния диоксид коллоидный), каолин, обезжиренный молочный порошок, макрогол, полисорбат, стеариновая кислота и ее кальциевая и магниевая соли, полисорбат-80, натрия лаурилсульфат и др. Они замедляют скорость распадаемости таблетки и растворение действующего вещества, поэтому не рекомендуется превышать содержание полисорбата-80, стеариновой кислоты, кальция и магния стеарата более чем на 1%, талька - на 3%, аэросила-на 10% от массы таблетки.В состав жевательных таблеток в качестве вспомогательных веществ обычно входит маннит(маннитол) , сорбит (сорбитол), сахароза и др.

Для нанесения покрытий могут быть использованы различные вспомогательные вещества, условно подразделяются на следующие группы: адгезивные вещества, обеспечивающие прилипание материалов покрытий оболочки к ядру таблетки - сахарный сироп, магния оксид, вещества, создающие каркасы - сахароза, тальк, магния карбонат основной (магния гидроксикарбонат , этилцеллюлоза; пластификаторы, которые придают покрытиям свойства пластичности - растительные масла, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза), полисорбат и др; вещества, придающие покрытиям свойства влагостойкости - аэросил (кремния диоксид коллоидный), шеллак, полиакриловые смолы и др.; красители и корригенты вкуса и запаха.

Корригенты вкуса, ароматизаторы и красители используют для улучшения внешнего вида таблеток и придания им необходимого вкуса и запаха, маркировки дозы, а так же идентификации препарата. При нанесении оболочек методом наращивания используют гуммиарабик (акации камедь), желатин, сахарный сироп, магния карбонат основной (магния гидроксикарбонат), крахмал, метилцеллюлоза, муку пшеничную, кальция стеарат, кальция карбонат, натрия алгинат, тальк, магния оксид и др. В состав пленочных оболочек входят такие вещества, как гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромкллоза), гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза), карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза), ацетилфталилцеллюлоза (целлацефат), метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), сополимеры метакриловой кислоты и ее эфиров, макрогол, повидон, желатин и др. Для получения прессованных покрытий используют сахарозу, лактозу, крахмал, муку пшеничную, стеариновую кислоту и др [10].

.3 Влияние вспомогательных веществ на биодоступность

Ни один фармацевтический фактор не оказывает столь значительного и сложного влияния на действие лекарственного препарата как вспомогательные вещества. Биофармацияи впервые дала научное обоснование применению вспомогательных веществ и показала полнейшую несостоятельность эмпирического отношения к ним, унаследованного фармацией еще с далекого прошлого. Исследования в области вспомогательных веществ были настолько значительны и революционны, что это дало основание некоторым ученым определить биофармацию как науку, изучающую влияние вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов. На основании биофармацевтических работ было установлено, что вспомогательные вещества - это не индифферентная масса, используемая в чисто технологическом отношении. Они обладают определенными физико-химическими свойствами и в зависимости от природы субстанции могут усиливать, снижать, изменять характер действия лекарственных веществ под влиянием различных причин и сочетаний (комплексообразования и адсорбции, молекулярных реакций и т.д.), в результате чего может резко изменяться скорость и полнота всасывания лекарственного препарата. Взаимодействие между лекарственными и вспомогательными веществами может происходить как в процессе приготовления лекарственных препаратов, так и в процессе их хранения. Таким образом, механизм влияния вспомогательных веществ на биодоступность может быть различный. Основной причиной изменения биологической активности является химическое взаимодействие между ингредиентами в системе «лекарственное вещество - вспомогательное вещество» с образованием комплексов полимеров, мицелл, ассоциатов мицелл, макромолекул ВМС, хемосорбции и др. Образующиеся соединения могут быть весьма прочными или, наоборот, легко разрушаемыми, характеризоваться высокой поверхностной активностью или сбалансированной энергией системы, усиливать или ослаблять основную фармакологическую реакцию лекарственного вещества.

Как известно, степень взаимодействия определяется энергией физико-химической или химической связи. Если связь непрочная (вандерваальсовы силы - 1 ккал/ моль (4·103 Дж) или водородная связь 7-10 ккал/моль), то процесс может быть обратим, поскольку организм справится с этой связью, может расщепить, видоизменить и лекарственное вещество будет утилизировано.Но если образовалась прочная связь, ковалентная с энергией в 100-140 ккал/ моль, процесс можно стать необратимым, так как в организме нет условий для разрушения этой связи. Поэтому вспомогательные вещества могут свести к минимуму терапевтическое действие лекарственного вещества, усилить его вплоть до токсического проявления или вовсе изменить. Например, комплекс амфетамина с карбоксиметилцеллюлозой практически не всасывается и соответственно не обеспечивается фармакологический эффект. Фенобарбитал в полиэтеленгликоле слабо растворяется и, как следствие, не всасывается. Комплексы теофиллин-фенобарбитал и кальций тетрациклиновый - труднорастворимые соединения и практически не всасывается.Глинистые минералы обладают адсорбционными свойствами и задерживают высвобождение алкалоидов, анестетиков, антибиотиков и других препаратов. Магния трисиликат и магния оксид способствуют деструкции стероидных гормонов. Известные антиоксиданты натрия сульфит, бисульфит и метабисульфит, введенные в буферный раствор тиамина, разрушают его дои тиазола. Витамин Д в присутствии вспомогательных веществ легко изомеризуется (тальк, аммония силикат, кальция фосфат, кислота лимонная). Вспомогательные вещества могут не только снижать фармакологическое действие лекарственных средств, но и образовывать соединения, которые, наоборот, характеризуются высокой степенью растворения и биодоступностью (например, поливинилпирролидон-преднизолон; поливинилпирролидон-гризеофульвин; поливинилпирролидон-салициламид; сорбитсалициловая кислота; норсульфазол-мочевина). Сапонины усиливают процессы всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте. Натрий лаурил сульфат ускоряет всасывание пенициллина, гризеофульвина [22].

Для контролируемого и быстрого высвобождения была разработана синергическая комбинация двух фармацевтических вспомогательных веществ: 75 % микрокристаллической целлюлозы и 25 % безводного дикальций ортофосфата. На конкретных примерах продемонстрировано, что данное вещество превосходит смеси вспомогательных веществ, используемые в настоящее время в фармацевтической индустрии [11].

Существенно повышают биодоступность шипучие таблетки, за счет выделения при их растворении диоксида углерода. Диоксид углерода депонируется в слизистой желудка и усиливает секреторную, двигательную активность ЖКТ, повышает окислительно-восстановительные процессы, стимулирует микроциркуляцию в органах. Выбор вспомогательных веществ проводился с помощью корреляционного анализа. Установлено, что в качестве газообразующих компонентов целесообразно использовать смесь гидрокарбоната натрия и адипиновой кислоты в соотношении 1,15:1, в качестве связующего -коллидон-25, в качестве антиадгезионной добавки - полиэтиленгликоль-6000 [12].Избирательная резорбция также является причиной изменения биологической активности лекарственных веществ.Биологические мембраны, через которые осуществляется процесс всасывания лекарственных веществ, необходимо рассматривать как сложный рецепторный механизм, через который резорбция осуществляется в соответствии с законом Фика на основе закона диффузии, но в порядке строгой очередности и с различной скоростью. Очередность и скорость резорбции определяются различными факторами: время приема лекарственного препарата до еды или после еды, вид пищи, количество и характер запиваемой жидкости, время суток, физиологическое состояние слизистых, химические и физико-химические характеристики лекарственных средств и др.Среди указанных факторов необходимо рассмотреть последние при всех прочих равных условиях. Известно, что лучшей резорбтивной способностью обладают диссоциирующие низкомолекулярные соединения, вещества, имеющие дифильную структуру с метильными, этильными, фенильными и др. радикалами, вещества с большим сродством к биосредам организма.Феномен избирательной резорбции наглядно проиллюстрирован в экспериментах проф. А.И.Тенцовой, когда во всех опытах получены результаты, свидетельствующие о влиянии коррегирующих веществ (вишневого сиропа, малиновой эссенции, кислоты лимонной) на скорость всасывания кальция хлорида.Иногда, при определенном композиционном составе вспомогательные вещества становятся действующими веществами, а активные ингредиенты становятся вспомогательными веществами.Например, маннит выполняет роль наполнителей в таблетках, а в жидких лекарственных формах действует как слабительное. А такие действующие вещества как уретан, антипирин, хинин применяются для солюбилизации и пролонгирования ряда лекарственных веществ, изменяя уровень фармакокинетики [22].Перспективными продуктами в фармации являются полимерные комплексы (ПК), в частности полиэлектролитные (ПЭК), находят все более широкое применение в качестве пленкообразователей для таблеток.

Интересными и перспективными в этом аспекте представляются макромолекулярные комплексы на основе натрий карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) (полианиона) и синтетических мочевино-формальдегидных олигомеров (МФО) линейного строения (поликатионов), формирующие в водных системах поликомплексные гели (ПКГ).

Большой интерес вызывает уникальная особенность строения систем ПКГ на основе Na-КМЦ и МФО систем, где в результате самоорганизации макромолекул в процессе формирования ПК образуются наноструктуры с регулируемыми наноразмерами. Такая особенность систем ПК создает возможность молекулярного проникновения их лекарственных соединений на клеточном уровне, что позволяет использовать их в качестве носителей лекарственных систем с направленными транспортными свойствами и контролируемым во времени выделением лекарственных препаратов, поскольку наноразмеры молекулярных структур ПК обеспечивают контролируемую доставку лекарства непосредственно в орган - мишень [4]. Не мало важную роль, особенно в детской практике, играет выбор корригентов. Было установлено, что вместо сладкой фруктозы лучше использовать собрит или смеси содержащие фруктозу и сорбит в разных соотношениях. Преимущество сорбида вызвано высокой гигроскопичностью фруктозы. Так же для улучшения вкусовых качеств и внешнего вида используют лактозу и ментол [2].

В связи с вышесказанным, можно сделать вывод что, четкой границы между действующим веществом и вспомогательным веществом в лекарственной форме поставить нельзя, и поэтому современная фармацевтическая наука ставит требование при разработке новых лекарственных средств: установить степень влияния вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарств. Иначе говоря, вспомогательное вещество должно применяться не вообще, а конкретно с индивидуальной субстанцией. Необоснованное применение вспомогательного веществ может привести к снижению, усилению, изменению лечебного эффекта или полной потере лечебного действия лекарственного вещества [22].

.4 Влияние вспомогательных веществ на готовый препарат

Вспомогательные вещества влияют не только на биодоступность, но и обеспечивают необходимые показатели качества таблеток, в том числе распадаемость в течение установленного времени, достаточную механическую прочность, а также минимальное усилие выталкивания таблетки из матрицы. Для оценки отдельных параметров в отношении определенных факторов рассчитывали средние значения для каждого уровня и строили гистограммы, согласно полученным данным. При использовании в качестве наполнителя лудипресса наблюдался самый высокий показатель сыпучести таблеточной массы, МКЦ снижала сыпучесть. Из антифрикционных веществ наилучшее влияние на сыпучесть оказывал магния стеарат. Антифрикционные вспомогательные вещества на насыпную плотность таблеточной массы влияния не оказывали. Тип наполнителя имел незначительное влияние, укладывающееся в предел ошибки. От размера частиц напрямую зависела насыпная плотность таблеточной массы. На силу выталкивания таблетки из матрицы наибольшее влияние оказывал тип антифрикционного вещества. Магния стеарат способствовал ее снижению, что свидетельствовало в пользу его применения. Для остальных факторов существенного влияния не установлено. Ни один из факторов не оказывает существенного воздействия на прочность таблеток на сжатие, все вариации значений укладывались в значение ошибки. Наибольшую прочность таблеткам при истирании придает состав с наполнителем МКЦ, наименьшую - с лудипрессом, при этом все значения укладывались в норму. Таблетки, полученные с использованием магния стеарата, имели наибольший показатель прочности по сравнению с таблетками, полученными с применением стеариновой кислоты. При уменьшении размера частиц прочность таблеток на истирание увеличивалась. На время распадаемости таблеток существенно влияет тип вспомогательного вещества: лудипресс и целактоза имели минимальное время распадаемости, лактоза и таблетоза 80 - максимальное. Применяемые антифрикционные вещества не оказывали существенного влияния на распадаемость таблеток [14].

Прочность таблеток на сжатие и на истираемость увеличивается при использовании в качестве наполнителя маннитола вместо лактозы: от 8-9 кгс до <15 кгс. Данный параметр значительно влияет на дальнейшее качество таблеток при покрытии их пленочной оболочкой. Но для соответствия тесту «Растворение» необходимо наличие дезинтегратора - крахмала кукурузного прежелатинизированного или карбоксиметилкрахмал натрия [6].

На растворение лекарственного препарата большое влияние оказывают наполнители, особенно в случае малорастворимых активных фармацевтических субстанций. Практически нерастворимый наполнитель - целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат дигидрат, хорошо растворимый наполнитель - лактозы моногидрат. Например, в случае глибенкламида замена мало и нерастворимых вспомогательных наполнителей на растворимые приводит к значительному изменению профиля высвобождения и, наряду с правильным подбором полимера для пролонгации, может использоваться для коррекции профиля высвобождения [16].

.5 Нормативная документацией регламентирующей применение вспомогательных веществ в России и других странах

В Российской Федерации применение вспомогательных веществ регламентируется следующими нормативными документами:

.Федеральный закон от 12 апреля 2010г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"

. Письмо Росздравнадзора от 13 июля 2005 года № 01И-343/05

«О контроле качества вспомогательных веществ»

. Приказ ГУЗ № 27 от 18.03.2009 «Об утверждении Методических указаний по порядку проведения контроля качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.»

. ГФ XIII ОФС 1.1.0006.15 Фармацевтические субстанции.

С 1 января 2016 г. вступают в силу изменения к Федеральному закону от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", которые расширяют требования к сведениям и данным, представляемым заявителем в регистрационном досье на лекарственный препарат. Введение новых требований обуславливает необходимость подготовки методических материалов по разделам регистрационного досье, в том числе касающихся вспомогательных веществ. Для обоснования подходов к оценке качества вспомогательных веществ проведен сравнительный анализ нормативных документов ЕС, США, Японии, РФ и данных информационной базы документооборота ФГБУ "НЦЭСМП". В статье рассматриваются современные требования к качеству вспомогательных веществ на этапе регистрации лекарственных препаратов в РФ и за рубежом. Вспомогательные вещества являются необходимым компонентом лекарственной формы и нередко их количество в лекарственном препарате (ЛП) многократно превышает содержание действующего вещества. В настоящее время вспомогательные вещества уже не рассматриваются только как инертные носители или индифферентные формообразователи. Они могут оказывать влияние на качество, эффективность и безопасность ЛП. Одним из основных направлений обеспечения качества вспомогательных веществ является их оценка на этапе регистрации ЛП. В странах ЕС, США и Японии объем сведений и данных по качеству вспомогательных веществ, используемых при производстве ЛП, определен в Общем техническом документе (CTD). Разделы, касающиеся вспомогательных веществ, в Общем техническом документе приводятся в Модуле 3 "Качество": это разделы "Описание и состав ЛП", "Фармацевтическая разработка", "Контроль вспомогательных веществ", "Контроль ЛП" [9].

За рубежом контроля в отношении субстанций в значительной степени связано с опасениями по поводу загрязнений или заражения вспомогательных веществ. Система регулирования отношений в сфере допуска и контроля лекарственных средств большинства развитых стран (Европа, США, Япония) представляет собой модель, базирующуюся на четырех основных элементах:

. Стандартизации в области контроля качества лекарственных средств (развитие института Фармакопеи).

.Системы надлежащих практик разработки, исследований, производства и продажи (GLP, GCP, GMP, GDP, GPP).

.Фармацевтической инспекции.

. Контроля за обращением продукции на рынке.

Основной акцент государственного регулирования и контроля в этих странах направлен на этапы надзора за разработкой лекарственного препарата, исследований клинической эффективности и безопасности, контроль за производством и допуска препарата на рынок в виде торговой лицензии. Надзор за качеством продукта, находящегося в обращении, осуществляется в рамках фармаконадзора, который представляет собой сбор информации об эффективности препарата и его побочных эффектах, а также контроля на стадии обращения (в розничной сети).

Важно отметить, что система контроля качества в этих странах выходит на принципиально новый уровень, который включает требования к качеству не только активных фармацевтических субстанций, но и требования к вспомогательным веществам. К примеру, Европейская Фармакопея содержит 1800 монографий к вспомогательным веществам и реактивам, используемых в производстве лекарственных средств [5].

В США требования к ряду вспомогательных веществ и других веществ не являющихся лекарственными определены в национальном формуляре, который входит в состав фармакопеи (USP-NF) [3]. Стандартные образцы USP (USP стандарты) представляют собой коллекцию из более 3 000 сверхчистых образцов фармацевтических субстанций, вспомогательных ингредиентов, примесей, продуктов разложения, эксципиентов, пищевых добавок, калибратов, которые используются при про- ведении официальных USP-NF тестов и анализов в аналитических, клинических, фармацевтических и научно-исследовательских лабораториях.

Глава 3. Сравнительная характеристика вспомогательных веществ

.1 Увеличение количества вспомогательных веществ на примере республики Беларусь

Увеличение количества вспомогательных веществ можно рассмотреть на примере республики Беларусь за период 2003 - 2013 гг. При производстве таблеток используется 40 наименований вспомогательных веществ, против 32 в 2003 году. Из них 26 наименований рекомендуются Государственной фармакопеей Республики Беларусь. Наиболее часто в таблеточном производстве Республики Беларусь, как и в 2003, используется крахмал (156 наименований из 286). Он в таблетках играет роль наполнителя, разрыхлителя, антифрикционного вещества и, возможно, связывающего. В качестве наполнителей в 2013 году чаще других использовались лактоза моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза. В качестве антифрикционных веществ - кальциевые и магниевые соли стеариновой кислоты; в качестве связывающих веществ - поливинилпирролидон; в качестве разрыхлителей - кремния диоксид. По сравнению с 2003 годом, установлено применение двух новых групп вспомогательн ых веществ: консерванты (3 наи- менования в 3 лекарственных средствах) и антиоксиданты (4 наименования в 7 лекарственных средствах) [6].

.2 Сравнительная характеристика вспомогательных веществ используемых в России и за рубежом

Для проведения сравнительной характеристики наиболее часто используемых вспомогательных веществ в России и за рубежом была взята АТХ классификация, группа С (сердечно-сосудистая система). По результатам проведенного исследования было выделено по пять вспомогательных веществ, часто используемых в данных препаратах.

Результаты представлены в диаграммах.

Вспомогательные вещества используемые в России



Вспомогательные вещества используемые за рубежом.



Глава 4. Корригенты в лекарственных препаратах

.1 Вредные и опасные корригенты

При производстве лекарственных препаратов с непереносимым запахом или вкусом немаловажное значение имеют корригирующие вещества. В последнее время отмечается заметная тенденция к расширению ассортимента корригирующих веществ синтетического происхождения их применение требует проведения тщательных предварительных исследований в связи с возможным влиянием этих веществ на стабильность действующих ингредиентов, их всасывание и фармакологическую активность.

На примере препаратов предназначенных для лечения органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и органов желудочно-кишечного тракта выявлены запрещенные и опасные пищевые добавки.

В этих препаратах были обнаружены химические растворители: Е 152G (пропилен-гликоль) - вещество способное вызвать контактный дерматит и E1521 (полиэтиленгликоль) - добавка, запрещенная для применения на территории РФ. Наиболее часто используется эмульгатор E553b (тальк), однако данные о его воздействии на организм в литературе отсутствуют.

Например, «Арифон» (производитель Лаборатории Сервье) обнаружен E487, пищевая добавка, которая запрещена для использования в РФ;

«Медостанин» (производитель Medochemie Ltd) обнаруен E132 (концерогенная пищевая добавка); «Коринфар ретард» (производитель Arzneimittelwerk Dresden Gmb H) [18].

Красители, используемые при изготовлении ЛС, в основном, достаточно безопасные. Даже широкоизвестный (и запрещенный в России) тартразин дает нежелательные реакции реже, чем 1 на 10000 приемов ЛС. в.

При производстве лекарственных средств в Российской Федерации запрещены два красителя - амарант Е 123, эритрозин Е 127 [23].

Краситель зелёного цвета Е143 в России запрещён для применения в составе лекарственных средств, но разрешён как пищевая добавка; в Евросоюзе наоборот, запрещён как пищевая добавка, но разрешён в составе лекарственных средств. Этот краситель вызывал раковые опухоли и мутации ген у подопытных животных [24].

Перечень вредных и опасных красителей, стабилизаторов и эмльгаторов, применяемых при производстве лекарственных препаратов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Добавка | Наименование | Характеристика | Возможные эффекты при использовании |
| Е 487 | Натрия лаурилсульфат | Запрещено применение на территории РФ. | Во всем мире используется в клинических исследованиях как раздражитель кожи; может разрушать иммунную систему. |
| Е 132 | Индиготин | Разрешено применение на территории РФ. | Астма; аллергические реакции; проблемы с сердцем; не рекомендуется детям; имеет канцерогенный эффект; |
| Е 104 | Желтый хинолиновый | Разрешено применения на территории РФ. Запрещено в некоторый странах. | Оказывает негативное воздействие на организм |
| Е 1520 | Пропиленгликоль | Разрешено применение на территории РФ. | Вызывает контактный дерматит |
| Е 951 | Аспартам | Разрешено применение на территории РФ. | Подавляющее большинство экспертов подтверждают, что длительное использование может вызвать головную боль, мигрень, аллергию, депрессию, бессоннцу и рак мозга.  |

В США красители, разрешенные для использования в лекарственных препаратах и косметических средствах, но не в пищевых продуктах, имеют префикс 'D&C', то есть Drugs (лекарства) и Cosmetics (косметика). Красители, которые разрешены для использования в лекарствах, косметике и пище, имеют префикс FD&C, то есть Food (пища), Drugs (лекарства) и Cosmetics (косметика). На этикетках косметики, произведенной в США, красители могут выглядеть следующим образом: 'D&C Red #30, D&C Yellow #7, FD&C Yellow #10 [25].

Заключение

Роль вспомогательных веществ в настоящее время исключительно велика. Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения большого числа вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества в таблеточном производстве предназначены для придания таблеточной массе необходимых технологических свойств, обеспечивающих: точность дозирования, механическую прочность, распадаемость, стабильность в процессе хранения. Производители лекарственных препаратов постоянно работают над совершенствованием свойств и повышением их качества.

Согласно биофармацевтическим и фармакокинетическим показателям вспомогательные вещества должны обеспечить всю гамму фармакологических свойств лекарственных веществ, чтобы обеспечить современные требования фармакотерапии. Главная роль вспомогательных веществ сводится к модификации фармакокинетики лекарственных веществ и только затем к формообразованию. Такой подход к вспомогательным веществам позволяет в большей степени обеспечивать селективность действия лекарственных веществ и уменьшать, или даже полностью устранять побочные действия лекарства.

По результатам сравнительной характеристики вспомогательных веществ используемых в России и за рубежом, было выявлено, что частота применение основных групп вспомогательных вещества схожа. Это свидетельствует о том, что требования к веществам должны быть гармонизированы и возможно применение международных стандартом.

Список литературы

1. Академик: [Электронный ресурс]. URL: ://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/12860

2. Барышникова М. А. Орлова О. Л. Шпрах З. С. Разработка новой формы галавита в виде сублингвальных таблеток.// Российский биотерапевтический журнал. 2006. №1. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-novoy-lekarstvennoy-formy-galavita-v-vide-sublingvalnyh-tabletok#ixzz3sc4fCrPD

. Дорофеев В. Л. Фармакопеи разных стран: обзор стандартов качества лекарственных средств. //Качественная клиническая практика. 2011. URL: http://clinvest.ru/news/item/farmakopei-raznyh-stran-obzor-standartov-kachestva-lekarstvennyh-sredstv

4. Инагамов С. Я. Мухамеджанова М. Ю. Мухамедов Г. И. Поликомплексные гели на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы новыепролонгаторы лекарственных препаратов:// Химия растительного сырья. 2011. №2. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/polikompleksnye-geli-na-osnove-natriy-karboksimetiltsellyulozy-novye-prolongatory-lekarstvennyh-preparatov#ixzz3sbwWT7Uw

5. Концепция развития системы государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств. //Система качества фармацевтических продуктов. 2008, № 7 URL: http://www.lawmix.ru/medlaw/8657

.Кугач В.В. Ржеусский С.Э. Бондарева Е. А. Вспомогательные вещества в таблеточном производстве республики беларусь.// Вестник фармации. 2014. № 4. URL: ://elibrary.ru/item.asp?SesCookieID=389312943&UserID=173592102&id=22737486&SesCookieID=390570791&UserID=173366058

7. Лефтерова М. И. Камаева С. С. Анисимов А. Н. Влияние вспомогательных веществ на качество таблеток антигистаминного препарата последнего поколения.// Здоровье- основа человеческого потенциала- проблемы на пути их решения. 2013. № 2. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vspomogatelnyh-veschestv-na-kachestvo-tabletok-antigistaminnogo-preparata-poslednego-pokoleniya#ixzz3rTqNRNml

. Med Intention. 2015. [Электронный ресурс]. URL: http://www.medintention.ru/joms-34-1.html

. Миронова М.М. Ковалева Е. Л. Оценка качества вспомогательных веществ на этапе регистрации лекарственных препаратов.// Химико-фармацевтический журнал. 2015. № 6. URL: http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=318272

.Надлежащая производственная практика.2015. №11. [Электронный ресурс]. URL: http://www.gmpua.com/discussion/process-f123/vspomogatelnie-veshchestva-t10647.html (Дата сообщения 08.05.2015)

.Современные технологии применения специальных вспомогательных веществ для твердых лекарственных форм: // Фармацевтическая отрасль. 2012. №3: [Электронный ресурс]. URL: http://archive.promoboz.com/n3\_32/22-23.pdf

. Степанова Э. Ф. Шевченко А. М. Разработка и исследование твердых лекарственных форм с повышенной биодоступностью: // Современные наукоемкие технологии. 2004. № 1. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-i-issledovanie-tverdyh-lekarstvennyh-form-s-povyshennoy-biodostupnostyu#ixzz3sbrm2zr

13. Таблетки ОФС 1.4.1.0015.15 [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. том 2. 2015. URL:http://193.232.7.120/feml/clinical\_ref/pharmacopoeia\_2/HTML/#100

. Тихонова Н. В. Алексеева К. В. Блынская Е. В. Дисперсионный анализ в подборе вспомогательных веществ для таблеток «Дилепт».// Фармация. 2011. № 8. URL: http://lib.rusvrach.ru/node/2139

. Тобиас Хесс. От влажного гранулирования до прямого прессования//Фармацевтические технологии и упаковка. № 6. 2013. URL: http://www.medbusiness.ru/upload/img/JRS.pdf

. Трофимов С. В. Обидченко Ю. А. Меньшова О. В. Выбор и обоснование композиции вспомогательных веществ и их влияние на профиль высвобождения глибенкламида из пролонгированной лекарственной формы.// Фундаментальные исследования. 2014. № 8 URL: ://cyberleninka.ru/article/n/vybor-i-obosnovanie-kompozitsii-vspomogatelnyh-veschestv-i-ih-vliyanie-na-profil-vysvobozhdeniya-glibenklamida-iz-prolongirovannoy#ixzz3sc0h0JvZ

. Фармацевтический справочник PharmSpravka: [Электронный ресурс]. 2007-2015. URL: http://pharmspravka.ru/farmatsevticheskie-vorosyi-i-otvetyi/kak/kak-proishodit-suhoe-granulirov.html

18. Цымбал И. И. Вардосанидзе В. Ш. Карлова С. П. Корригенты в лекарственных препаратах.// Медрународный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. № 1. URL: