**Изучение состава вспомогательных веществ таблеток Лоратадин различных производителей**

**Головня Людмила Владимировна, студентка 304 ФП.**

**Руководитель: Давыдова Ольга Александровна –**

**преподаватель ГАУ АО ПОО**

**«Амурский медицинский колледж»,**

**г. Благовещенск**

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, такие как Лоратадин.

Вспомогательные вещества в процессе таблетирования выполняют две важные функции. Во-первых, вспомогательные вещества призваны придать таблетируемой массе необходимые технологические свойства, обеспечивающие точность дозирования, должную прочность, распадаемость таблеток и другие свойства. Во-вторых, вспомогательные вещества обеспечивают биологическую доступность лекарственных средств. Объектом исследования выступают таблетки Лоратадин. Предметом исследования являются вспомогательные вещества в составе таблеток Лоратадин.

Актуальность темы исследовательской работы исходит из того, что в настоящее время в России лекарственный препарат Лоратадин выпускают многие производители, каждый из которых в своём производстве использует различные вспомогательные вещества. Состав и количество вспомогательных веществ у каждого производителя индивидуален, поэтому целью данной курсовой работы является изучение состава вспомогательных веществ, используемых в производстве таблеток Лоратадин различными производителями. Для достижения цели необходимо выполнить следующие задачи: 1.Ознакомиться с характеристикой вспомогательных веществ. 2.Рассмотреть классификацию вспомогательных веществ.3. Изучить требования, предъявляемые к вспомогательным веществам. 4.Ознакомиться с нормативной документацией, регламентирующей применение вспомогательных веществ в России. 4. Оценить влияние вспомогательных веществ на готовый препарат. 5. Сравнить состав вспомогательных веществ таблеток Лоратадин различных производителей.

Вспомогательные вещества - это  вещества органической или неорганической природы, которые используют в процессе производства и изготовления лекарственных форм для придания им необходимых свойств. Если лекарственные вещества, содержащиеся в таблетке, обеспечивают ее терапевтический эффект, то вспомогательные вещества выполняют двойную функцию: с одной стороны, помогают образованию легко дозируемой и прессуемой массы, с другой - обеспечивают освобождение лекарственного вещества из состава таблетки с необходимой скоростью, в общем случае определяемой временем распадаемости таблетки.

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

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

Вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток, предназначены придать таблеточной массе необходимые технологические свойства, обеспечивающие точность дозирования, механическую прочность, распадаемость и стабильность таблеток в процессе хранения. Вспомогательные вещества подразделяются на группы, в зависимости от назначения.

1. Наполнители и разбавители (количество не нормируется).

Добавляют для получения определенной массы таблеток. При небольшой дозировке ЛВ (обычно 0,01-0,001г) или при таблетировании сильнодействующих, ядовитых их можно использовать с цель регулирования некоторых технологических показателей (прочности, распадаемости и др.) Наполнители определяют технологические свойства массы для таблетирования и физико-механические свойства готовых таблеток.

К этой группе относятся крахмал, глюкоза, сахароза, лактоза (молочный сахар), магния карбонат основной, магния оксид, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, глина белая (каолин), целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ), метилцеллюлоза (МЦ), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na – КМЦ), кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный, глицин (аминоуксусная кислота), декстрин, амилопектин, сорбит, манит, ультраамилопектин и другие.

1. Связывающие вещества (связующие) (количество не нормируется, но рекомендуется 1 – 5 %). Частицы большинства лекарственных веществ имеют небольшую силу сцепления между собой, поэтому их таблетирование требует высокого давления, которое часто является причиной несвоевременного износа пресс-инструмента таблеточных машин и получения некачественных таблеток. Для достижения необходимой силы сцепления при сравнительно небольших давлениях к таблетируемым веществам прибавляют связывающие вещества. Заполняя межчастичное пространство, они увеличивают контактную поверхность частиц и когезионную способность.

К этой группе относятся: вода очищенная, спирт этиловый, крахмальный клейстер, сахарный сироп, растворы карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), оксиэтилцеллюлозы (ОЭЦ), оксипропилметилцеллюлозы (ОПМЦ), поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), альгиновая кислота, натрия альгинат, желатин и другие.

1. Разрыхляющие вещества (дезинтегранты).

При прессовании лекарственных веществ резко уменьшается пористость и тем самым затрудняется проникновение жидкости внутрь таблетки. Для улучшения распадаемости или растворения применяют разрыхляющие вещества, обеспечивающие механическое разрушение таблеток в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения действующего вещества. Разрыхляющие вещества – это соединения, обеспечивающие механическое разрушение (распадение) таблетки в желудке или кишечнике при контакте с пищеварительными соками. От времени и характера распадаемости таблеток зависит действие ЛВ. Так, быстрое по времени распадение таблетки обеспечивает быстрое высвобождение ЛВ и большую скорость его диффузии к поверхности всасывания. Не распадающиеся таблетки могут проходить желудочно-кишечный тракт, не оказывая лечебного действия. По механизму разрушающего воздействия все разрыхляющие вещества можно разделить на тир группы.

I. Разрушающие таблетку за счет набухания (ультраамилопектин, агар-агар, желатин, крахмал, формолжелатин, альгиновая кислота, альгинат натрия или калия, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и другие). Количество не нормируется.

II. Разрушающие таблетку за счет газообразования – так называемые шипучие смеси (например, смеси гидрокарбоната натрия с лимонной или виннокаменной кислотой). Количество не нормируется.

III. Улучшающие смачиваемость и водопроницаемость таблетки (поверхностно-активные вещества – например, твины, спены, натрий лаурилсульфат, аэросил, а также крахмал). Количество не нормируется; твин-80 не более 1%.

1. Антифрикционные вещества.

Полученные гранулы или порошки имеют шероховатую поверхность, что затрудняет их всасывание из загрузочной воронки в матричные гнезда. Кроме того, гранулы могут прилипать к стенкам матрицы и пуансонам вследствие трения, развиваемого в контактных зонах частиц с пресс-формой. Для снятия или уменьшения этих нежелательных явлений применяют антифрикционные вещества, которые делятся на скользящие и смазывающие.

1. Скользящие вещества.

Такими веществами являются порошкообразные продукты: крахмал, тальк, каолин, бентониты, аэросил. Талька, каолина, бентонитов в гранулят добавляют не более 3%.

Скользящие вещества, закрепляясь на поверхности частиц (гранул), устраняют их шероховатость и тем самым повышают текучесть порошка. Наибольшей эффективностью скольжения обладают частицы, имеющие сферическую форму. В этом отношении перспективен аэросил, частицы которого имеют почти сферическую форму.

1. Смазывающие вещества.

В качестве смазывающих веществ применяют жиры, жирные кислоты и их соли (стеариновая кислота, кальция и магния стеарат), углеводороды (вазелиновое масло) и некоторые ВМС (твин-80, ПЭГ-4000), количество которых не должно превышать 1%. Находит применение также и тальк.

Смазывающие вещества не только снижают трение на контактных участках, но значительно облегчают деформацию частиц вследствие адсорбционного понижения их прочности (проникновение в микрощели).

1. Корригирующие вещества.

Относятся вспомогательные вещества, которые дают возможность исправлять вкус, цвет, запах различных лекарственных веществ. Чаще используют в детской практике. В качестве корригирующих веществ используют природные и синтетические вещества в виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенций. Сиропы: сахарный, вишневый, малиновый, солодковый. Подслащивающие вещества – сахароза, лактоза, фруктоза, сорбит, сахарин. Наиболее перспективный – сорбит, который является еще и консервантом. К корригентам относятся различные ВМС, которые обволакивают ЛВ и вкусовые рецепторы языка – агар, альгинаты, МЦ и пектины. Эфирные масла: мятное, анисовое, апельсинеовое.

1. Красители.

Красители вводят в состав таблеток, прежде всего для улучшения их внешнего вида, вкуса и запаха, придания им товарного вида, а также с целью обозначения терапевтической группы лекарственных веществ, например снотворных, ядовитых. Кроме того, некоторые красители являются стабилизаторами светочувствительных лекарственных веществ. Красители, разрешенные к применению в фармацевтической технологии, делят на группы:

- минеральные пигменты (титана диоксид, железа оксид), используют в виде тонкоизмельченных порошков;

- красители природного происхождения (хлорофилл, каротиноиды), имеющие следующие недостатки: низкая красящая способность, невысокая устойчивость к свету, окислителям и восстановителям, к изменению рН, температурным воздействиям;

- синтетические красители: индиго-кармин, тартразин, тропеолин 00, кислотный красный 2С;

- окрашенные материалы на основе сахарозы — руберозум, флаворозум, церулезум.

Широкое применение в фармацевтической промышленности нашли синтетические красители.

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:

1. Обеспечение проявления надлежащего фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики. Вспомогательные вещества не должны оказывать влияния и изменять биологическую доступность лекарственного средства; 2. Используемые количества должны быть биологически безвредны и биосовместимы с тканями организма, а также не оказывать аллергизирующего и токсического действий; 3. Вспомогательные вещества должны придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность. Вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного влияния на вкус, запах, цвет и др.; 4. 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; 5. 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.

В Российской Федерации применение вспомогательных веществ регламентируется следующими нормативными документами:

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». 2. Письмо Росздравнадзора от 13 июля 2005 года № 01И-343/05 «О контроле качества вспомогательных веществ». 3. Приказ ГУЗ № 27 от 18.03.2009 «Об утверждении Методических указаний по порядку проведения контроля качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ». 4. 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.

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.

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.

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.

Скользящие вещества гидрофобного характера − тальк, стеараты, углеводороды − затрудняют проникновение пищеварительных жидкостей в пористую систему таблетки, ухудшая ее распадаемость и всасывание. Чем выше содержание скользящего вещества, тем хуже распадаемость и резорбция, что нежелательно, так как не обеспечивается необходимая концентрация лекарственного вещества в крови.

При введении вспомогательных веществ в лекарственную форму особое внимание следует обращать на их совместимость с лекарственными веществами.

Таким образом, выбор вспомогательных веществ должен осуществляться с обязательным учетом их влияния на терапевтическую активность. Только вспомогательные вещества, оптимально раскрывающие гамму фармакологических свойств препарата, могут быть включены в его состав.

Одним из методов совершенствования биофармацевтических свойств лекарственных форм лоратадина является подбор вспомогательных веществ, обеспечивающих достаточно быстрое высвобождение и создание в организме необходимой терапевтической концентрации, а также приводящих к сокращению общего количества лекарственного вещества, достаточного для достижения терапевтического эффекта, путем более полного и рационального его использования.

Большинство лекарственных веществ, в том числе и лоратадин, сами по себе непригодны для прямого прессования при необходимых терапевтических концентрациях и обладают технологическими свойствами, требующими добавления специальных вспомогательных веществ.

Сравним состав вспомогательных веществ таблеток Лоратадин на примере четырех российских производителей.

Производитель: АО «Вертекс», Россия, Одна таблетка содержит: Активное вещество: лоратадин - 10,0 мг; Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 97,6 мг; целлюлоза микрокристаллическая - 28,0 мг; карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А) - 3,0 мг; кальция стеарат - 1,4 мг.

Производитель: ООО «Озон», Россия, Одна таблетка содержит: Активное вещество: лоратадин — 10 мг; Вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный) — 140,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия — 3,0 мг, крахмал кукурузный — 9,2 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 36,0 мг, магния стеарат — 1,8 мг.

Производитель: ОАО «Синтез», Россия, Одна таблетка содержит: Активное вещество лоратадин — 10,0 мг. Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный — 18,0 мг, магния стеарат — 1,4 мг, тальк — 3,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят) — 4,2 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) — 2,1 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 20,0 мг, лактозы моногидрат (сахар молочный) — 80,8 мг.

Производитель: ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия, Одна таблетка содержит: Активное вещество: лоратадин - 10 мг. Вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный) - 116,1 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 7,0 мг; кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 2,8 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) - 0,6 мг; кросповидон - 2,1 мг; кальция стеарат -1,4 мг.

Изучив состав вспомогательных веществ таблеток Лоратадин различных производителей, можно сделать вывод, что использовались вспомогательные вещества только четырех групп: наполнители, связывающие, разрыхляющие и антифрикционные. Это можно объяснить, учитывая особенности действующего вещества – лоратадина.

Вывод: 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 производстве таблеток Лоратадин различными производителями России, выявлено, что частота применения основных групп вспомогательных вещества схожа. Это свидетельствует о том, что требования к веществам должны быть гармонизированы и выбор вспомогательных веществ для каждого производителя должен быть обоснован оценкой физико-химических и технологических характеристик, изучением их влияния на эффективность, безопасность и стабильность лекарственного средства.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, К.В. Технологические аспекты производства современных твердых лекарственных форм. / К.В. Алексеев // Производство лекарств по вМР. Москва: «Медицинский бизнес».-2015. - С. 165-176.
2. Андреев, П.В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности / П.В. Андреев // Хим.-фармац. журн. 2014. - Т. 38, № 8. - С. 37-41.
3. Арзамасцев, А.П. Количественная оценка результатов испытаний «растворение» / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева // Фармация. 2013. -№ 1.-С.7- 10.
4. Алексеев, К.В. Вспомогательные вещества в технологии таблеток с модифицированным высвобождением/ К.В. Алексеев К.В., Е.В. Блынская, С.А. Сизяков, А.Б. Машутин, С.К. Алексеева, А.Г. Дитковская // Фармация. 2013. - №6. - С. 49-55
5. "Контроль качества лекарственных средств [Электронный ресурс]: учебник / Т. В. Плетенёва, Е. В. Успенская, Л. И. Мурадова; под ред. Т. В. Плетенёвой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015." - [http://www.medcollegelib.ru/book. – 5.08.2018](http://www.medcollegelib.ru/book.%20–%205.08.2018).
6. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс]: учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Л. И. Мурадова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
7. Фармацевтическая технология : учеб. пособие / В. А. Гроссман. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 320 с.
8. Недельская С.Н., Бессикало Т.Г. // Аллергия и антигистаминные препараты // Медицинский журнал «Новости медицины и фармации» - 2017. – 83с.