

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим

УДК 615.453.6.013

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ, ЩО ЗАРЕЄСТРОВАНІ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

© С. М. Гуреєва, М. Б. Демчук¹, Т. А. Грошовий¹

ПАТ «Фармак»

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: вивчено структуру асортименту допоміжних речовин, що використовують у виробництві таблеток-ядер, які покриватимуть оболонкою. Встановлено, що у складі ядер таблетованих лікарських форм фармацевтичні виробники використовують розпушувачі, зв'язуючі речовини, наповнювачі, антифрикційні речовини та консерванти.

Ключові слова: таблетки-ядра, допоміжні речовини, розпушувачі, наповнювачі, антифрикційні речовини.

Повідомлення 2. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток-ядер з оболонкою

Вступ. Нанесення оболонки на тверді дозовані лікарські форми є одним з найважливіших процесів фармацевтичної технології. За більш ніж столітню історію розвитку процес покриття зазнав значного прогресу як щодо обладнання, так і матеріалів, які для цього використовують [1].

Покриття твердих дозованих лікарських форм є доцільним з численних причин: естетичних – покращення зовнішнього вигляду, ідентифікація, маскування запаху та смаку; технологічних – захист від впливу зовнішніх факторів (наприклад, дії світла, кисню, вологи), забезпечення механічної стабільності та запобігання руйнівного впливу шлункового соку; терапевтичних – забезпечення профілів та механізмів вивільнення діючої речовини: швидке, подовжене або імпульсне у шлунку і в тонкому або товстому кишечнику; полегшення ковтання [1, 2].

Таблетки-ядра, що підлягають покриттю оболонкою, повинні відповідати певними вимогам щодо механічної міцності, зокрема стійкості до стирання. Для нанесення оболонки використовують дражувальні котли та їх модифікації, а також установки псевдозрідженого шару. При цьому таблетки-ядра прогриваються теплим або гарячим повітрям. За рахунок механічного тертя непокритих таблеток достатньо високої температури повітря може проходити їх механічне руйнування. Утворений при цьому порошок, потрапляючи в оболонку, змінює її властивості. Тому при створенні таблеток, що підлягають покриттю, прагнуть досягти їх високої стійкості до стирання.

Вимоги Державної фармакопеї України [3] щодо таблеток, покритих оболонкою, регламентуються типом оболонки. Таблетки, що вкриті захисною оболонкою, повинні розпадатися протягом 30 хв. Для таблеток, покритих кишково-розчинною оболонкою, час стійкості у кислому середовищі має бути не менше однієї години. Ознаки розпадання таблеток, покритих кишково-розчинною оболонкою, повинні виявлятися при проведенні випробування у середовищі фосфатного буферного розчину рН 6.8 Р протягом 60 хв [4]. Тому важливо отримати характеристики з необхідними технологічними характеристиками – високою стійкістю до стирання та необхідним часом розпадання.

Станом на 1.05.2012 р. серед усіх зареєстрованих лікарських засобів на території України, згідно з електронною версією «Довідника лікарських засобів», таблетки, вкриті оболонкою, таблетки з модифікованим вивільненням та кишково-розчинні таблетки складають 2693 найменування [5, 6].

Так, для виробництва лікарських засобів використовують понад 500 найменувань допоміжних речовин (ДР) і ще більше їх сумішей. Більшу частину з них включено у національні чи міжнародні фармакопеї та національні довідники (Vidal, Rote Liste, Handbook of Pharmaceutical Excipients та ін.) [1]. Перелік ДР, які можна використовувати для виробництва лікарських засобів в Україні, регламентований наказом МОЗ від 19.06.2007 р. № 339 і включає 586 найменувань [7]. При розробці рецептур таблеток-ядер, які покриватимуть оболонкою, використовують широкий перелік ДР.

Мета досліджень – вивчення асортименту ДР, які входять до складу таблеток-ядер з наступ-

ним нанесенням оболонки. Аналіз новітніх тенденцій щодо використання ексципієнтів при роботі твердих лікарських форм (ЛФ), покритих оболонкою.

Методи дослідження. При дослідженні застосовували методи системного і статистичного аналізу електронної та паперової інформації. Логічний аналіз став завершальним етапом дослідження та обґрунтуванням висновків.

Результати й обговорення. Критерієм віднесення ДР до тієї чи іншої групи було їх спільне функціональне призначення та технологічні властивості. Враховуючи, що ряд ДР за функціональним призначенням відносяться до різних груп (наповнювачі, розпушувачі, зв'язувальні, анти-

фрикційні речовини тощо), при групуванні їх за ознаками відносили до переважаючих. Наприклад, крохмаль картопляний виконує роль розпушувача, крохмальний клейстер – зв'язуючої речовини, а висушений крохмаль, що вводять на стадії опудрення гранул – ковзкої речовини. В такому випадку крохмаль картопляний відносили до групи розпушувальних ДР.

Найчисельнішою серед усіх проаналізованих груп стали розпушувачі, які забезпечують швидке вивільнення діючих речовин з таблетки у шлунку або кишечнику. Цю групу формують різні види крохмалю, похідні целюлози, марки полівінілпіролідону (ПВП), які чинять дезінтегруючу та капіляроутворювальну дії (табл.1).

Таблиця 1. Перелік допоміжних речовин із групи розпушувачів, які входять до складу таблеток-ядер, покритих оболонкою

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	натрію кроскармелоза	461
2	натрію карбоксиметилцелюлоза	297
3	кальцію кроскармелоза	7
4	натрію карбоксиметилкрохмаль	13
5	крохмаль кукурудзяний	733
6	крохмаль картопляний	174
7	крохмаль пшеничний	20
8	крохмаль (не вказано тип)	34
9	крохмаль рисовий	3
10	крохмаль тапіоковий	2
11	крохмаль розчинний	1
12	крохмаль прежелатинізований	265
13	натрію крохмальгліколят	546
Всього		2556

На першому місці за частотою застосування у виробництві таблеток-ядер серед розпушувачів розмістили натрію кроскармелозу (син. натрію карбоксиметилцелюлоза). У 758 найменуваннях таблетокованих лікарських форм, вкритих оболонкою, у склад ядра введено натрію кроскармелозу.

У групі розпушувачів часто фармацевтичні виробники використовують крохмаль кукурудзяний (входить до складу 733 найменувань таблеток). Крохмаль картопляний до складу таблеток-ядер вводять в 4,21 раза рідше, ніж крохмаль кукурудзяний. Інші види крохмалю (пшеничний, рисовий тощо) для виробництва таблеток використовують рідко. Спостерігається тенденція до використання як розпушувача крохмалю прежелатинізованого та його модифікацій (265 найменувань таблеток).

У 546 найменуваннях у склад таблеток-ядер введено натрій крохмаль гліколят, який вводять у склад ЛФ у кількості від 2 до 8 %, оптимальною є концентрація – близько 4 %. Добрі технологічні властивості натрій крохмаль гліколяту дозволяють використовувати його для отриман-

ня таблеток методом прямого пресування. Ефективність багатьох дезінтегрантів залежить від присутності гідрофобних речовин, наприклад, лубрикантів. Вміст змазувальних речовин, а також зростання тиску пресування не впливає на дезінтегруючу ефективність натрій крохмаль гліколяту [1].

Також слід вказати на зростання зацікавленості до використання як розпушувача натрій карбоксиметилкрохмалю, який характеризується доброю сипкістю і може бути використаний для отримання таблеток методом прямого пресування.

До складу таблеток-ядер вводять наповнювачі (розріджувачі) з метою надання масі для таблетування і таблеткам необхідних технологічних властивостей, насамперед, стійкості до стирання. Перелік ДР з групи наповнювачів наведено в таблиці 2.

До групи наповнювачів віднесли зразки мікрокристалічної целюлози (МКЦ), а також солі неорганічних кислот. Серед наповнювачів найчастіше у склад таблеток-ядер вводять зразки МКЦ; у 1576 найменуваннях таблеток-ядер використано целю-

Таблиця 2. Перелік наповнювачів, які входять до складу таблеток-ядер

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	целюлоза мікрокристалічна	1576
2	целюлоза порошкоподібна	20
3	целюлоза мікрокристалічна гранульована	3
4	мікрокристалічної целюлози фосфат	2
5	целюлоза	5
6	целюлоза мікрокристалічна силікатизована	15
7	кальцію гідрофосфат безводний	176
8	кальцію гідрофосфат дигідрат	25
9	кальцію фосфат	28
10	кальцію сульфат	8
11	кальцію карбонат	84
12	магнію карбонат	48
13	магнію оксид	32
14	магнію-алюмінію силікат	7
15	натрію карбонат безводний	6
16	натрію гідрокарбонат	6
Всього		2041

лозу мікрокристалічну, у 20 випадках – целюлозу порошкоподібну, у 15 найменуваннях – целюлозу мікрокристалічну силікатовану. Целюлозу мікрокристалічну гранульовану вказав виробник у 3-х найменуваннях ЛФ, а мікрокристалічну целюлозу фосфат – у 2-х таблетованих лікарських формах, вкритих оболонкою. У 5-ти випадках в інструкції до медичного застосування в складі ядра вказано наявність целюлози без будь-якої деталізації. Зауважимо, що тип МКЦ суттєво впливає на вибір схеми виробництва таблеток. Так, МКЦ 101 використовують для отримання таблеток методом вологої грануляції, МКЦ 102 – у прямому пресуванні, МКЦ 500 – у технології таблеток дюррантної дії. Проте в інструкціях із медичного застосування лікарських засобів тип МКЦ вказують в поодиноких випадках.

В останні роки з розвитком методу прямого пресування арсенал наповнювачів поповнили солі кальцію, магнію та натрію. У склад 321 про-

пису таблеток-ядер введено солі кальцію. У 8,6 % інструкцій для медичного застосування вказано наявність кальцію гідрофосфату безводного. У 4,1 % випадків розробники таблетованих ЛФ у склад ядра вводили кальцію карбонат. Також використовують кальцію фосфат, кальцію гідрофосфат дигідрат, кальцію сульфат.

У 87 найменуваннях таблеток-ядер фармацевтичні виробники використали солі магнію. Зокрема, найчастіше зустрічаються магнію карбонат та магнію оксид. У поодиноких випадках застосовують магнію-алюмінію силікат та магнію гідроксид. Солі натрію використовують у складі таблетки-ядра зрідка. Натрій карбонат безводний та натрію гідрокарбонат зустрічаються лише у 12 прописах.

Серед зразків ПВП, які виконують роль дезінтегруючих та зв'язувальних агентів, найчастіше фармацевтичні виробники використовують повідон (табл. 3).

Таблиця 3. Перелік допоміжних речовин із групи повідону, які входять до складу таблеток-ядер

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	повідон	592
2	кросповідон	347
3	повідон К-30	118
4	повідон К-25	44
5	ПВП	42
6	коповідон	30
7	повідон К-90	26
8	повідон К-29/32	12
9	повідон XL 10	3
10	повідон 40	3
11	повідон К 27-33	3
12	колідон	1
Всього		1221

В інструкціях для медичного застосування фармацевтичні виробники наводять синоніми повідону: ПВП, Насmodin, Kollidon, Plasdon, PVP, Plasmosan PVP, Subtosan, Poriston [1], які сумарно зустрічаються у 634 прописах таблеток-ядер.

У 347 прописах у склад таблеток-ядер введено кросповідон, який має низку синонімів Kollidon CL; Kollidon CL-M; Polyplasdone XL; Polyplasdone XL-10 [2]. У 9,7 % інструкцій з медичного використання для твердих ЛФ, покритих оболонкою, вказано наявність у складі ядра повідону марки К-30. Рідко зустрічаються повідон марки К-25 (3,6 % прописів), коповідон (2,5 %), повідон К-90 (2,1 %), повідон К-29/32 (0,99 %).

У технології таблеток також використовують желатин як зв'язувальну речовину, найчастіше у концентрації 1–10%. У 109 інструкціях для ме-

дичного застосування у складі таблетки-ядра вказано наявність желатину.

Функції наповнювачів у виробництві таблеток-ядер також виконують різні типи цукрів (табл. 4). У 1333 прописах таблетованих ЛФ у склад ядра введено зразки цукрів. В 64,8 % випадків фармацевтичні виробники використовують лактозу моногідрат. Зазначимо, що у 200 інструкціях з медичного застосування вказано лише, що у склад введено лактозу без конкретизації марки чи форми. Використовують у складі таблеток-ядер маніт (87 найменувань таблеток). Рідше вводять у склад ядер, які покриватимуть оболонкою, лактозу безводну (4,03 %), сахарозу (2,83 %), манітол (2,24 %). І лише у поодиноких випадках використовують целактозу 80, сорбіт, глюкозу, людипрес, старлак та ін.

Таблиця 4. Перелік допоміжних речовин із групи цукрів, які входять до складу таблеток-ядер, які покриватимуть оболонкою

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	лактоза моногідрат	868
2	лактоза безводна	54
3	лактоза	200
4	маніт	87
5	манітол	30
6	сахароза	38
7	цукор	20
8	целактоза 80 (Cellactose 80)	15
9	сорбіт	8
10	людипрес (Ludipress)	5
11	старлак (Starlac)	3
12	сорбітом	3
13	ксиліт	2
Всього		1333

Однією з проблем таблеткового виробництва є забезпечення належної плинності, усунення налипання мас для таблетування до робочих поверхонь прес-інструментів. Для зняття або зменшення цих небажаних явищ застосовують антифрикційні речовини [8]. Перелік змазувальних і ковзних ДР наведено в таблиці 5.

У групі змазувальних речовин фармацевтичні виробники найчастіше використовують магнію стеарат (1919 прописів). Хоча у концентрації понад 0,25 % через значну гідрофобність він може негативно впливати на міцність та розчинність таблеток. Також традиційно у склад таблеток-ядер вводять кислоту стеаринову, кальцію стеарат. Часто до складу таблеток вводять натрію лаурилсульфат (300 найменувань таблеток), який виконує функцію як ковзної речовини (у концентрації 1,0 – 2,0 %), так і аніонної поверхнево-активної речовини (ПАР) (у концентрації 0,5 – 2 %). Зрідка в складі таблеток-ядер як змазувальну речовину застосовують натрію стеарилфумарат та цинку стеарат.

Безумовним лідером у групі ковзних речовин є кремнію діоксид, який у різних формах та найменуваннях зустрічається у 1194 інструкціях для медичного застосування (табл. 5). У 17,4 % прописів у склад таблетки-ядра введено тальк.

ПАР, зокрема натрій лаурилсульфат, полісорбат 80 застосовують у поєднанні з крохмалем як капіляротворювачем та розпушувачем. Комбінація розпушувача і ПАР діє синергічно на розпадання таблетки, зумовлюючи механізм змочування, капілярності й здатності до набрякання [2]. Полісорбат 80 зустрічається у 88 прописах таблеток-ядер, які покриватимуть оболонкою.

Також у склад таблеток-ядер вводять олії гідрогенізовані, які у концентрації 1–6 % (зазвичай разом з тальком) виконують роль ковзної речовини. У таблетках можуть використовувати як зв'язувальні речовини, а також як матеріал, який формує матрицю з ліпофільною основою для контрольованого вивільнення діючих речовин. Асортимент гідрогенізованих олій представлено олією рициновою гідрогенізованою (72,6 % най-

Таблиця 5. Перелік змазувальних та ковзних допоміжних речовин, які входять до складу таблеток-ядер, покритих оболонкою

№ за/п	Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
1	магнію стеарат	1919
2	кальцію стеарат	118
4	кислота стеаринова	176
5	натрію лаурилсульфат	300
6	натрію стеарилфумарат	31
7	цинку стеарат	4
8	кремнію діоксид колоїдний безводний	966
9	кремнію діоксид колоїдний	137
10	аеросил	35
11	кремній колоїдний безводний	17
12	кремнію ангідрид колоїдний	18
13	кремнію діоксид	14
14	кремнію діоксид високодисперсний	7
15	тальк	789
Всього		4531

менувань таблеток), олією соєвою гідрогенізованою (3,2 %), олією бавовняною гідрогенізованою (1,6 %), гліцерину дистеаратом (4,8 %), гліцеридами (6,45 %), гліцерил дибегенатом (9,7 %), гліцерину моностеаратом (1,6 %).

У виробництві таблеток-ядер (у процесах гранулювання й пресування) використовуються циклодекстрини. Проте вони мають погану плинність, тому потребують використання змазувальних речовин, наприклад, магнію стеарату (0,1% при пресуванні таблетованої маси). У групі циклодекстринів найчастіше застосовують мальтодекстрин (27 найменувань таблеток), рідко декстрин та циклодекстран (по 2 найменування таблеток).

Для забезпечення стабільності при зберіганні, подовження терміну їх придатності у склад лікарських засобів вводять консерванти [8]. Найчастіше у прописах таблеток-ядер зустрічається метилпарабен (25,3 %), пропілпарабен (21,9 %), бутилгідроксіанізол (20,8 %). Метилпарабен та пропілпарабен активні проти дріжджових і пліснявих грибів, а також проти граммпозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Бутилгідроксіанізол використовують як антиоксидант з антимікробними властивостями. Найбільшу активність виявляє відносно пліснявих грибів та граммпозитивних бактерій, менш активний відносно грамнегативних бактерій [2]. Також фармацевтичні виробники використовують натрію метилпарабен (11,8 %), натрію пропілпарабен (11,2 %), натрію метилгідроксibenзоат (5,6 %), натрію пропілгідроксibenзоат (3,4 %).

У склад таблетованих лікарських форм як антиоксидант та консервант вводять кислоту аскорбінову (45 найменувань), кислоту лимонну (43 найменування), кислоту винну (4 найменування).

Зазначимо, що асортимент ДР, які використовують для виробництва таблеток-ядер, які передбачається покривати оболонкою, дещо різниться від тих, що використовують для виробництва таблеток без оболонки [6]. Наприклад, як розпушувач у виробництві таблеток-ядер натрію кроскармелозу використовують у 758 прописах, тоді як для таблеток без покриття – у 295 найменуваннях. У виробництві таблеток-ядер використовують ДР, які найбільшою мірою впливають на механічні та біофармацевтичні показники готових таблеток.

При реєстрації лікарських засобів виробники (заявники) в багатьох випадках не дотримуються прийнятої назви допоміжних речовин. Часто вказується торгова або фірмова назва таких речовин. Наприклад, у багатьох випадках до складу таблеток виробники вводять полівінілпіролідон, не вказуючи тип та марку. Проте властивості різних типів полівінілпіролідону відрізняються за фізичними та технологічними характеристиками. В одних випадках вони виконують роль зв'язувальних речовин (низькомолекулярні зразки ПВП), в інших – розпушувачів (поліплаздон XL 10, колідон CL), плівкоутворювачів та регуляторів вологовмісту.

Отже, при експертизі та реєстрації лікарських засобів необхідно вказувати міжнародну непатентовану назву або назву за офіційним виданням національних фармакопей.

Висновки. Вивчено асортимент допоміжних речовин, які входять до складу таблеток-ядер, що покриватимуть оболонкою. Досліджено різноманіття таких груп ексципієнтів як розпушувачі та зв'язувальні речовини, наповнювачі, антифрикційні речовини, консерванти.

Література

1. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / Edited by Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn. The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London – 2009. – 917 p.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фарм. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Додаток 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
5. Електронна версія «Довідник лікарських засобів», випуск 6 [2012].
6. Гуреева С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повід. 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки) / С. М. Гуреева, О. І. Лукашів, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 178–183.
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.06.2007 р. № 339 «Перелік назв допоміжних речовин, що входять до складу лікарських засобів».
8. Алеева Г. Н. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) // Г. Н. Алеева, М. В. Журавлева, Р. Х. Хафизьянова // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 51–56.

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ УКРАИНЫ

С. Н. Гуреева, М. Б. Демчук¹, Т. А. Грошовый¹

ПАО «Фармак»

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: изучено ассортимент вспомогательных веществ, используемых в производстве таблеток-ядер, подлежащих покрытию оболочкой. Установлено, что в составе ядер таблетированных лекарственных форм фармацевтические производители используют разрыхлители, связывающие вещества, наполнители, антифрикционные вещества и консерванты.

Ключевые слова: таблетки-ядра, вспомогательные вещества, разрыхлители, наполнители, антифрикционные вещества.

THE RESEARCH OF EXCIPIENTS' ASSORTMENT USED IN MEDICINES WHICH ARE REGISTERED IN UKRAINE

S.M. Gureyeva, M.B. Demchuk¹, T.A. Hroshovyi¹

JSC "Farmak"

¹Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the structure of excipients' assortment which are used in the manufacture of tablets-cores that cover the shell was studied. It is established that pharmaceutical manufacturers use disintegrants, binders, fillers, antifrictional agents and preservatives in the cores of tablet dosage form.

Key words: tablets-cores, excipients, disintegrants, fillers, antifrictional agents.