

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським

УДК 615.453.6.013

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

© О. І. Лукашів¹, М. Б. Демчук², С. М. Гуреева³, Т. А. Грошовий²

¹Чортківський державний медичний коледж

²Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

³ПАТ «Фармак»

Резюме: вивчено асортимент спеціальних типів таблеток, представлений на українському фармацевтичному ринку. Проаналізовано склад допоміжних речовин, які використовують фармацевтичні виробники у технології спеціальних типів таблеток.

Ключові слова: спеціальні типи таблеток, допоміжні речовини.

Повідомлення 4. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у виробництві спеціальних типів таблеток.

Вступ. Серед усіх видів лікарських форм (ЛФ), які представлені на українському фармацевтичному ринку, найчисельнішою групою є таблетки [1]. За останні десятиліття провідними технологіями та науковцями розроблено та впроваджено у виробництво багато нових видів таблетованих лікарських засобів (ЛЗ).

Таблетки для орального застосування класифікуються на такі види: таблетки без оболонки, вкриті оболонкою, «шипучі», розчинні, дисперговані, дисперговані в ротовій порожнині, з модифікованим вивільненням, кишково-розчинні, для застосування в ротовій порожнині та оральні ліофілізати. Окремою групою ще виділяють вагінальні таблетки, а також таблетки для приготування вагінальних чи ректальних розчинів та суспензій. Серед оромукозних препаратів виділяють такі спеціальні типи таблеток, як защічні та сублінгвальні [2–3, 6–7].

Для отримання спеціальних типів таблеток використовують різноманітні допоміжні речовини (ДР). Метою досліджень було вивчення асортименту ДР, які використовують фармацевтичні виробники у технології спеціальних типів таблеток. Провести аналіз новітніх тенденцій щодо використання експіцієнтів при розробці спеціальних типів таблеток.

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

Результати й обговорення. Серед усіх таблетованих ЛФ, зареєстрованих на території України станом на 1.05.2012 р., згідно з електронною версією «Довідника лікарських засобів» [5], 446 найменувань становлять спеціальні типи (рис. 1).

Зважаючи на те, що для розробки відповідної лікарської форми беруть до уваги фармакологічний ефект, який буде проявляти той чи інший лікарський засіб, було проаналізовано належність препаратів до фармакологічних груп.

Усі спеціальні типи таблеток були об'єднані у групи залежно від способу застосування, місця та механізму дії.

Сублінгвальні таблетки – це тверда однодозова лікарська форма для застосування під язик і отримання системної дії [6]. 10 позицій представлено наркотичними анальгетиками. Значно меншу частину займають периферичні вазодилататори (3 позиції), транквілізатори та засоби, що стимулюють рецептори слизових оболонок, шкіри та підшкірних тканин (по 2 позиції).

Таблетки для смоктання – це таблетки для застосування в порожнині рота, які повільно розчиняються у слинній рідині [6]. 24 позиції із 33 становлять антисептики, що використовують у місцевому лікуванні інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини та глотки. 4 найменувань ЛЗ становлять в'язучі, обволікуючі та антацидні засоби.

Таблетки для розжовування перед ковтанням, містять лікарські речовини, які діють на слизову оболонку рота або шлунково-кишкового тракту [6]. 16 найменувань таблетованих лікарських форм містять аскорбінову кислоту. Така ж кількість позицій таблеток відноситься до групи в'язучих, обволікуючих та антацидних засобів. По 14 найменувань становлять таблетки для розжовування, що відносяться до полівітамінних

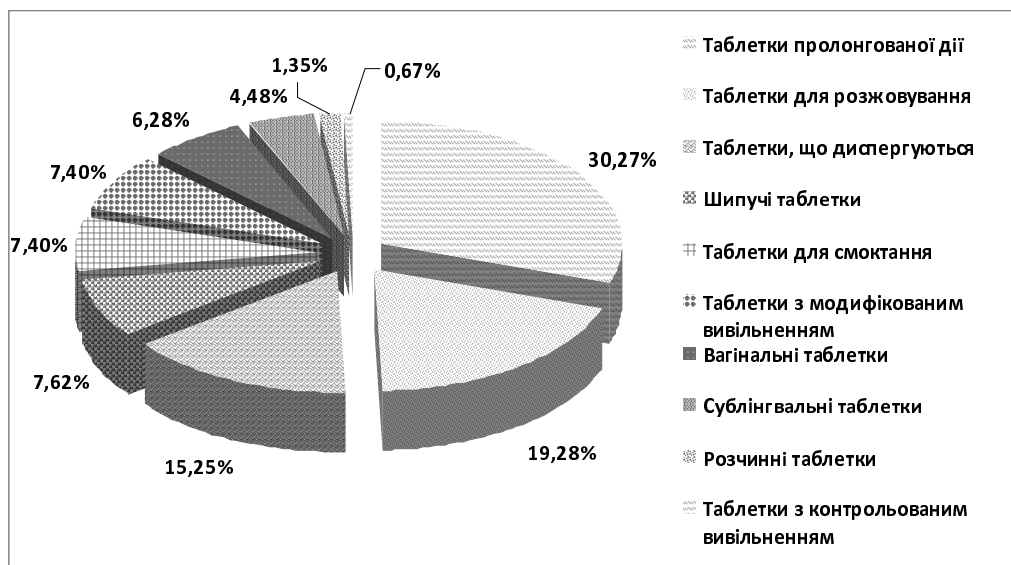


Рис. 1. Відсоткове співвідношення спеціальних типів таблеток.

препаратів та групи простагландинів та їх синтетичних похідних.

Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, поміщають у ротову порожнину, де вони швидко диспергуються до проковтування [6]. У даній ЛФ представлені 9 препаратів із групи нейролептиків. Менша кількість ЛЗ (6 позицій) відносяться до антидепресантів.

До групи таблеток, що застосовуються після попереднього приготування розчину чи суспензії, належать розчинні, шипучі і таблетки, що диспергуються [4, 6].

Шипучі таблетки без оболонки призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням. 13 найменувань препаратів належать до групи анальгетиків-антипіретиків. Меншу кількість (7 позицій) становлять муколітичні ЛЗ і 5 найменувань шипучих таблеток належать до нестероїдних протизапальних препаратів.

Розчинні таблетки перед застосуванням розчиняють у воді. Ця група ЛФ представлена противірусними препаратами (2 позиції). По 1 найменуванню розчинних таблеток є у групі нестероїдних протизапальних препаратів, анальгетиків-антипіретиків, препаратів для лікування грибкових захворювань та засобів, які регулюють метаболічні процеси.

Таблетки, що диспергуються, необхідно перед застосуванням розчинити у воді до утворення гомогенної суспензії [6]. У вигляді диспергованих таблеток на фармацевтичному ринку представлені препарати групи пеніциліну (13 позицій), протисудомні засоби (10 позицій) та антибіотики групи цефалоспоринів (6 позицій). По 2 позиції ЛЗ належать до групи тетрациклінів, нейролептиків, імунодепресантів, препаратів для лікування грибкових захворювань та різних засобів, які стимулюють метаболічні процеси.

Таблетки з модифікованим вивільненням дозволяють змінювати швидкість або місце вивільнення лікарської речовини. Залежно від ступеня управління процесом вивільнення виділяють таблетки з контрольованим вивільненням і пролонговані [4, 6].

Таблетки з модифікованим вивільненням (10 позицій) представлені у групі пероральних протидіабетичних препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу. Дану ЛФ використовують у виробництві антигіпертензивних препаратів та антагоністів іонів кальцію (по 4 найменувань). На фармацевтичному ринку у формі таблеток з модифікованим вивільненням (по 3 позиції) присутні препарати таких фармакологічних груп, як транквілізатори, альфа-адреноблокатори та ЛЗ, які поліпшують кровопостачання та метаболізм міокарда.

Таблетовані ЛФ пролонгованої дії забезпечують вивільнення діючих речовин декількома порціями або повільно та рівномірно. Вони підтримують терапевтично діючу концентрацію лікарської речовини в організмі протягом тривалого часу [4, 6]. У вигляді таблеток пролонгованої дії наявні протисудомні препарати (19 позицій). Дану ЛФ також використовують у виробництві антагоністів іонів кальцію (13 позицій), бета-адреноблокаторів (12 позицій), спазмолітичних засобів (12 позицій), препаратів, які поліпшують кровопостачання та метаболізм міокарда (9 позицій) та салуретиків (8 позицій). По 7 найменувань пролонгованих таблеток мають такі фармакологічні групи, як нестероїдні протизапальні та пероральні протидіабетичні препарати.

Для забезпечення швидкого досягнення і тривалого підтримання на постійному рівні терапевтичної концентрації діючої речовини в плазмі крові використовують таблетки з контрольованим вивільненням [4, 6]. На українському фармацев-

тичному ринку представлені лише 3 позиції даної ЛФ, з яких 2 найменування – це антидепресанти та 1 препарат антагоністів іонів кальцію.

Окремим типом спеціальних таблеток є вагінальні таблетки. Найбільше вагінальні таблетки використовують для лікування грибкових (11 позицій) та протозойних (8 позицій) захворювань. Як антисептики та препарати жіночих статевих гормонів та їх синтетичних аналогів застосовують по 3 позиції даної ЛФ, а 2 найменування – це контрацептивні засоби для місцевого застосування.

На наступному етапі досліджень проводили аналіз асортименту ДР, що використовують у технології спеціальних типів таблеток. Асортимент ДР, що використовують у технології оральних таблеток, наведений у таблиці 1.

Таблиця 1. Асортимент допоміжних речовин, які найчастіше входять у склад оральних таблеток

Групи допоміжних речовин	Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині	Сублінгвальні таблетки	Таблетки для смоктання	Таблетки для розжовування	Всього
Наповнювачі	46	33	46	181	306
Розпушувачі	29	29	7	67	132
Зв'язуючі речовини	32	12	17	58	119
Ковзні речовини	16	15	20	60	111
Змащуючі речовини	23	24	27	104	178
Ароматизатори	26	4	33	98	161
Підсолоджувачі	24	7	15	77	123
Антиоксиданти	7	7	3	9	26
Барвники	–	–	–	45	45

У склад таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, входять: наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, ковзкі та змащуючі речовини, коригенти запаху, підсолоджувачі, антиоксиданти та ін.

Із групи наповнювачів найчастіше використовують маніт (48 %), целюлозу мікрокристалічну (МКЦ) (28 %) та лактозу моногідрат (11 %). Лідером серед розпушувачів є кросповідон (69 %). Як зв'язуючі речовини часто використовують амонійно-метакрилатний сополімер (29 %), а також повідон та гідроксипропілцелюлозу (по 26 %). Оскільки дана ЛФ діє у порожнині рота, тому у її склад вводять ароматизатори та підсолоджувачі. Найпопулярнішими є м'ятний (42 %) та апельсиновий (27) ароматизатори. У всіх випадках як підсолоджувач додається аспартам. Майже у всіх досліджених ЛФ використовується магній стеарат як змащуюча речовина та кремнію діоксид колоїдний безводний як ковзна речовина.

При виробництві сублінгвальних таблеток потрібно забезпечити необхідну стійкість до роздавлювання і стирання. Тому асортимент ДР дещо відрізняється. Серед розпушувачів найчастіше зустрічається крохмаль картопляний (35 %) та кукурудзяний (21 %), а також кросповідон (17 %). Із наповнювачів переважають лактоза моногідрат (40 %) і маніт (36 %). Як зв'язуючу речовину вико-

ристовують повідон марок К-25 та К-30. Для поліпшення антиадгезійних властивостей таблеткових мас використовують тальк, а із групи змащуючих речовин магнію або кальцію стеарат (79 %).

Склад таблеток для смоктання повинен забезпечувати повільне вивільнення діючої речовини у порожнині рота, що досягається за допомогою поєднання ДР і технології виробництва. Із групи наповнювачів найчастіше додають сахарозу (33 %), сорбіт (26 %) і лактозу моногідрат (18 %). Серед зв'язуючих речовин у 47 % випадків зустрічається сироп глюкози. Майже у всіх випадках використовують магнію стеарат як змащуючу речовину. Для поліпшення смакових властивостей ЛЗ додають ароматизатори, зокрема м'ятний (30 %), медовий та вишневий (по 9 %) та підсо-

лоджувачі (натрію сахарин та аспартам). Також у багатьох випадках додають олію лимона.

У виробництві таблеток для розжовування застосовуються такі наповнювачі, як цукор (22 %), маніт (19 %), сорбіт (13 %) та МКЦ (17 %). Асортимент розпушувачів представлений крохмалем картопляним, кукурудзяним або прежелатинізованим (53 %), а також натрій кроскармельозою (21 %). Як зв'язувальну речовину виробники використовують повідон (31 %) або гідроксипропілцелюлозу (19 %). Серед змащувальних речовин у 89 % випадках вводять стеарати, а серед ковзних речовин кремнію діоксид колоїдний безводний (48 %), тальк (39 %) і макрогол (10 %). У склад таблеток для розжовування додають підсолоджувачі, зокрема аспартам (72 %) та калію ацесульфам (17 %). У асортименті коригентів смаку переважають м'ятний (22 %), апельсиновий (18) та вишневий (17 %) ароматизатори.

Перелік груп ДР, що містяться у таблетках для попереднього приготування розчину чи суспензії, наведено в таблиці 2.

У таблетки, що диспергуються, із наповнювачів найчастіше додають МКЦ (46 %), маніт (20 %) та лактозу моногідрат (15 %). Лідерами серед розпушувачів є кросповідон (44 %) та крохмаль кукурудзя-

Таблиця 2. Перелік груп допоміжних речовин, що найчастіше входять у склад таблеток для попереднього приготування розчину чи суспензії

Групи допоміжних речовин	Таблетки, що диспергуються	Розчинні таблетки	Шипучі таблетки	Всього
Наповнювачі	65	7	35	107
Розпушувачі	45	7	4	56
Зв'язувальні речовини	31	5	18	54
Ковзні речовини	42	5	14	61
Змашувальні речовини	43	9	9	61
Підсолонджувачі	37	5	31	73
Ароматизатори	61	7	28	96
Консерванти	12	–	8	20
Газоутворюючі речовини	1	3	74	78

ний (18 %). По 11 % займають натрію кроскармеллоза та натрію крохмальгліколят. Як зв'язувальну речовину використовують повідон (45 %), гідроксипропілцелюлозу (26 %). Для поліпшення антиадгезійних властивостей додають кремнію діоксид колоїдний безводний (зустрічався 29 разів), тальк (11 разів), магнію стеарат (33 рази) і натрію стеарилфумарат (6 разів). Смакові властивості таблеток коригують за допомогою апельсинового (зустрічається 15 разів), ванільного (13 разів), мандаринового (6 разів) та лимонного (5 разів) ароматизаторів. Як підсолонджувачі найчастіше засосовують аспартам, калію ацесульфам та сахарин.

У складі шипучих таблеток основний ефект визначають газоутворюючі речовини: натрію гідрокарбонат (42 %), кислота лимонна (39 %), натрію карбонат безводний (18 %). Як зв'язувальну речовину у всіх випадках використовують повідон. Серед наповнювачів найпопулярнішими є сорбіт (зустрічається 13 разів), маніт (8 разів) і лактоза безводна (5 разів). Для забезпечення смакових властивостей додають

лимонний ароматизатор (14 раз), натрію сахарин (18 разів) і аспартам (9 разів).

Основні групи ДР, що входять у склад таблеток з модифікованим вивільненням, наведено в таблиці 3.

Серед наповнювачів у склад таблеток з пролонгованою дією найчастіше додають лактозу моногідрат (зустрічається 68 разів) і МКЦ (57 разів), як зв'язувальну речовину амонійно-метакрилатний сополімер (58 разів), повідон (52 рази) та гідроксипропілметилцелюлозу (25 разів), серед ковзних речовин – тальк (зустрічається 86 разів), кремнію діоксид колоїдний безводний (81 раз) та макроголи (78 разів), із яких більша половина – макрогол із молекулярною масою 6000. Основною змашувальною речовиною є магній стеарат, який міститься у 122 таблеток пролонгованої дії. Для нанесення оболонки використовують готові плівкоутворюючі системи Opadry (41 найменування).

У складі вагінальних таблеток із розпушувачів найчастіше зустрічається крохмаль кукурудзяний

Таблиця 3. Перелік груп допоміжних речовин, які найчастіше входять у склад таблеток із модифікованим вивільненням

Групи допоміжних речовин	Таблетки з модифікованим вивільненням		Таблетки пролонгованої дії		Таблетки з контрольованим вивільненням	Всього
	вкриті оболонкою	без оболонки	вкриті оболонкою	без оболонки	вкриті оболонкою	
Наповнювачі	20	35	73	91	3	222
Розпушувачі	4	4	22	44	–	74
Зв'язувальні речовини	46	35	108	145	6	340
Ковзні речовини	38	28	142	112	1	320
Змашувальні речовини	22	21	74	81	3	201
Коригенти кольору	35	16	143	97	2	293
Консерванти	–	3	11	5	1	20
Загусники	–	–	7	7	–	14
Зволожувачі	5	–	7	2	–	14

(15 разів). Як зв'язувальні речовини використовують повідон та гіпромелозу. Майже у всі вагінальні таблетки додають лактозу моногідрат, у 10 випадках – МКЦ. Для поліпшення антиадгезійних властивостей використовують магній стеарат (зустрічається 26 разів) та кремній діоксид колоїдний безводний (17 раз). Як регулятор рН у склад таблеток вводять кислоту адипінову, вона присутня у 8 із 28 вагінальних таблеток.

Висновки. 1. Вивчено асортимент спеціальних типів таблеток та встановлено, що найбільшу кількість становлять таблетки пролонгованої

дії (135 найменувань), таблетовані лікарські форми для розжовування (86 найменувань). Трійку лідерів замикають таблетки, що диспергуються.

2. Проаналізовано приналежність спеціальних типів таблеток відповідно до фармакологічного ефекту, який вони проявляють.

3. Досліджено перелік допоміжних речовин, що входять у склад спеціальних типів таблеток, а саме: наповнювачів, розпушувачів, зв'язувальних, газоутворюючих, ковзних та змащувальних речовин, підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників та консервантів.

Література

1. Гуреева С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які застосовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблеток (без оболонки) / С. М. Гуреева, О. І. Лукашів, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 178–183.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620.

4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. 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.
5. Електронна версія «Довідник лікарських засобів». – випуск шостий [2013].
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.06.2002 р. № 235 «Про затвердження Класифікатора лікарських форм».
7. 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.

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

О. И. Лукашив¹, М. Б. Демчук², С. Н. Гуреева³, Т. А. Грошовый²

¹Чортковский государственный медицинский колледж

²Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

³ПАО «Фармак»

Резюме: изучено ассортимент специальных типов таблеток, которые представлены на украинском фармацевтическом рынке. Проанализировано состав вспомогательных веществ, которые используют фармацевтические производители в технологии специальных типов таблеток.

Ключевые слова: специальные типы таблеток, вспомогательные вещества.

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

O. I. Lukashiv¹, M. B. Demchuk², S. M. Gureyeva³, T. A. Hroshovyi²

¹Chortkiv State Medical College

²Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

³JSC "Farmak"

Summary: the assortment of special types of tablets, which are presented at the Ukrainian pharmaceutical market was studied. The composition of excipients, which are used by pharmaceutical manufacturers in technology of special types of tablets was analyzed.

Key words: special types of tablets, excipients.