

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

УДК 615.014.67.077

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА І КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ КАПСУЛ

© М.Б. Чубка, Т.А. Грошовий, Л.В. Вронська

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме: проведено літературний огляд різних допоміжних речовин, які використовують при одержанні матеріалу оболонки капсул та інкапсульованих мас.

Ключові слова: капсули, порошкова маса, допоміжні речовини.

Повідомлення 1. Допоміжні речовини при створенні твердих капсул

Однією з важливих проблем сучасної фармацевтичної технології є збільшення кількості вітчизняних лікарських препаратів на ринку шляхом розширення асортименту лікарських форм, приділяючи особливу увагу твердим лікарським формам з огляду на їхні численні переваги.

На сьогодні капсули займають 9–12 % ринку загальної номенклатури лікарських засобів [1].

Капсули – тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми та міцності, звичайно капсула містить одну дозу діючої речовини [2].

Відповідно до вимог ДФУ [2], капсули класифікуються на: тверді, м'які, кишково-розчинні, з модифікованим вивільненням, облатки.

У роботі [3] автором запропонована класифікація капсул за такими ознаками:

- за матеріалом виготовлення оболонки (желатинові, крохмальні, гідроксипропілцелюлозні);
- за технологією одержання (тверді, м'які, кишково-розчинні, покриті, з модифікованим вивільненням, мікрокапсули);
- за шляхом введення (пероральні, вагінальні, ректальні, підшкірні).

Згідно з вимогами ДФУ [2], тверді капсули виготовляють 8 розмірів (від 000 до 5). За кордоном широко поширені інші типи капсул із своїми типорозмірами (від А до Е та від 0 до 4) [4, 5].

Унікальна можливість інкапсульовання речовин з різноманітними фізико-хімічними властивостями зумовила розширення асортименту лікарських препаратів у кожній фармакологічній групі.

Значна зацікавленість капсулою як лікарською формою зумовлена її чітко вираженими перевагами перед іншими лікарськими формами, а саме: висока біодоступність, точність дозування, висока стійкість та стабільність, маскуюча здатність, особливості технології введення діючих речовин, можливість поліпшувати терапев-

тичну активність діючих компонентів, зменшення ймовірності виникнення промислових помилок тощо.

Висока біодоступність капсул зумовлена тим, що вони розпадаються значно швидше, порівняно з таблетками, а інкапсульований вміст адсорбується ефективніше [4, 5].

Багато речовин мають неприємний смак та запах (антибіотики, НПЗЗ, рослинні екстракти тощо), тому з метою маскування цих неприємних органолептичних властивостей доцільно застосовувати капсули [6, 7].

Капсульовані препарати характеризуються високою стійкістю та стабільністю, оскільки желатинова оболонка капсул забезпечує ізоляцію інкапсульованих компонентів від впливу факторів зовнішнього середовища. Так, створення капсульної лікарської форми для фітопрепаратів на основі рослинних екстрактів та ефірних олій запобігає поглинанню вологи екстрактами, унеможливує проходження гідролітичних, окиснювальних процесів БАР цих екстрактів, зберігає вміст ефірних олій [7, 8, 9].

Капсульовані препарати дають можливість поліпшувати терапевтичну активність діючих речовин у готовій лікарській формі (забезпечення розчинення у певному відділі ШКТ – створення кишково-розчинних капсул, пролонгування дії діючих речовин – створення капсул-ретард) [4, 6, 10]. Зокрема, авторами [11, 12] розроблено склад та технологію капсул «Диклофенак-ретард», пролонгована дія яких підвищує ефективність та забезпечує зручність лікування відповідних захворювань із зниженням побічної дії.

Нанесення написів на капсули та їх маркування запобігає виникненню виробничих помилок. З цією метою використовують різні допоміжні речовини і реагенти [4, 6, 13].

Технологія та процес інкапсульовання діючих компонентів залежить від фізико-хімічних властивостей цих речовин, а саме, якщо діючі речовини проявляють задовільні технологічні вла-

стивості, то введення допоміжних речовин до складу капсульної маси зовсім не потрібне [14]. В іншому випадку, для покращення відповідних фармако-технологічних показників якості порошкової маси вводять допоміжні речовини з різних груп [15, 16]. При розробці складу та технології капсул з обніжжям бджолиним і препаратом прополісу, кислотою бурштиною, ліпофільним комплексом коренів валеріани використовували різноманітні допоміжні речовини [8, 17, 18, 19, 20, 21]. Встановлено, що попередня грануляція та нанесення плівкового покриття на діючі компоненти покращують плинність капсульної маси [21, 22].

Сучасний процес виготовлення капсульованих препаратів повністю механізований та автоматизований з мінімальними втратами, що забезпечує високу точність в дозуванні [4, 6].

Зазвичай, капсульні лікарські форми є дорожчими, порівняно з таблетованими, проте економічна доцільність виробництва капсул повинна оцінюватися індивідуально. Цей недолік усувається повністю у випадку необхідності покриття таблеток оболонкою, або ж коли є можливість використати інкапсуляцію порошкових мас замість їх таблетування з попередньою вологою грануляцією, яка спричиняє деструкцію діючих речовин [23].

При виробництві капсул використовують допоміжні речовини, які вводять до складу оболонки та до інкапсульованої маси з метою надання їй відповідних фармако-технологічних властивостей.

З метою отримання оболонки використовують представники таких груп допоміжних речовин: формоутворюючі, пластифікатори, консерванти, дезінтегранти, водопоглинальні компоненти, барвники, коригенти смаку, кислотостійкі компоненти.

Формоутворюючими компонентами є плівкоутворюючі високомолекулярні сполуки, які утворюють міцні, еластичні плівки (метил- та етилцелюлоза, парафін, зеїн, полівінілхлорид, поліетилен тощо).

Проте найбільш поширеним формоутворюючим матеріалом є желатин [6, 24]. Желатин є нетоксичним матеріалом, добре засвоюється при порушенні діяльності ШКТ [5].

В результаті часткового гідролізу колагену утворюється желатин, в основі молекули якого лежить поліпептидний ланцюг, утворений 19 амінокислотами. Фізико-хімічні властивості желатину зумовлені видом колагену та способом вилучення. Відомі 2 види желатину, а саме желатин А – одержаний в результаті кислотного гідролізу, головним чином, із свинячої шкіри та желатин В (лужний) – одержаний із кісток тва-

рин. В фармацевтичній промисловості використовують суміш обох видів желатину, оскільки желатин А надає оболонці твердості, а желатин В – пластичності [5].

Капсулам на основі гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) можна надавати перевагу перед желатиновими у випадку введення водонестабільних речовин та речовин, які вступають в хімічну реакцію із желатином. При вивченні кінетики вивільнення ібупрофену із капсул, виготовлених з ГПМЦ та з желатину, встановлено, що при пероральному застосуванні обидві капсули є біоеквівалентними та альтернативними [25].

Крохмальні капсули призначені для перорального використання негіроскопічних лікарських речовин [13]. Зокрема, у США запатентовані капсули з ароматизованого рослинного крохмалю, які призначені для інкапсулювання риб'ячого жиру [26].

З метою забезпечення еластичності, збільшення міцності оболонки до її складу вводять пластифікатори (гліцерин, поліетиленгліколь, поліпропілен та ін.). Для одержання твердих капсул до складу желатинової маси вводять незначну кількість пластифікаторів (0,3 – 1 %). Як пластифікатори використовують різні типи макрогону, які відрізняються фізико-хімічними властивостями (наприклад, макрогол-400, макрогол-6000) [6].

Для запобігання мікробному забрудненню капсульної оболонки до її складу вводять речовини із групи консервантів (найчастіше використовують суміш метил- та етилпарабену (ніпагін та ніпазол)). Суміш метил-, етил- та пропілпарабену входить до складу капсульної оболонки препарату «Сикод» («Banner Pharmacaps (I) Pvt.Ltd», Індія). При виробництві «Ферон Форте», «Мікостоп» («Genom Biotech Pvt.Ltd.», Індія) як консерванти використовують натрію метилпарабен, натрію пропілпарабен. Інколи використовують лише один компонент, зокрема, метилпарабен у «Фебіхол» («Noventis s.r.o.», Чехія) [27].

Для забарвлення оболонки капсул використовують різноманітні барвники, наприклад, хіноліновий жовтий (E 104), індигокармін (E 132), жовтий «сонячний захід» (E 110), еритрозин (E 127), азорубін (E 122), синій патентований V (E 131), понсо 4 R (яскраво-червоний 4 R) (E 124), сансет жовтий (E 110) та ін. [28].

З-поміж пігментних барвників використовують феруму оксид жовтий, червоний та чорний (E 172), титану оксид (E 171), при цьому їх кількість в одній капсулі не повинна перевищувати 0,05 г [5, 6]. Для виробництва капсульних оболонки для препаратів «Простакур» («R.P. Scherer GmbH», Німеччина), «Доксібене» («Merckle GmbH» для «Ratiopharm GmbH», Німеччина) використовують

натрієву сіль мідних комплексів хлорофілів (E 141) [27].

На основі досліджень проведених американськими фармакологами [29], встановлено, що забарвлення капсульної оболонки має асоціативний характер з певним захворюванням, а саме – білий колір пов'язують зі знеболювальним ефектом, жовто-червоні кольори – з антидепресивною дією.

Водопоглинаючі компоненти (наприклад, аеросил, крохмаль та його похідні) додають до складу капсульної оболонки з метою запобігання поглинання вологи інкапсульованою гігроскопічною масою з оболонки.

Важливими компонентами капсульної оболонки є смакові добавки, які покращують смак та запах, зменшують неприємні відчуття. З цією метою вводять глюкозу, сахарозу, цукровий сироп, ванілін, етилванілін [13].

З метою надання діючим компонентам капсул відповідних технологічних характеристик до складу капсульної маси вводять допоміжні речовини із таких груп: наповнювачі, зв'язуючі, ковзні, плівкоутворюючі, дезінтегранти, тиксотропи.

Основною групою допоміжних речовин капсульної маси є наповнювачі. При виробництві інкапсульованих препаратів найчастіше використовують лактозу (лактоза безводна та лактоза моногідрат) та її похідні різної модифікації. Для виробництва капсул «Трамадол», «Дарниця» використовують Tablettose 80 (агломерати лактози). Практичне значення також мають комбіновані форми лактози із крохмалем, похідними целюлози. При одержанні капсул «Анданте» («Richter Gedeon Ltd», Угорщина) одним із наповнювачів є комбінація з 85 % лактози та 15 % кукурудзяного крохмалю під назвою StarLac [27].

Поширеними наповнювачами є крохмалі (картопляний, кукурудзяний), особливо модифіковані (прежелатинізований та частково прежелатинізований).

Для покращення стабільності, плинності порошкової маси до складу капсул вводять похідні мікрокристалічної целюлози (МКЦ 101, 102 та ін.), окрім цього, широко використовують силікатовану мікрокристалічну целюлозу під різними торговими назвами (Prosolv HD 90, Prosovlv SMCC 50, Emocel HD 90) [30].

Дезінтегранти – це група допоміжних речовин, яку додають з метою деагрегації капсульної маси та вводять до складу оболонки для забезпечення розпадання капсул при тривалому зберіганні (модифікований крохмаль, аеросил, натрію крохмальгліколят, тальк, кроскармелоза, твіни тощо) [1, 8, 17, 18]. Одним із представників цієї групи є аеросил, який випускається під різними марками, окрім цього,

належить також до групи ковзних речовин. До складу препарату «Ноотропіл» («UCB Pharma Sector», Бельгія) входить аеросил R 972 (гідрофільний високодисперсний SiO₂, оброблений силаном), до «Трамадол» («Дарниця») – аеросил А300, до «Піроксикам В» («Sopharma» JSC, Болгарія) – аеросил 200 [31].

З метою покращення плинності порошкової маси до її складу вводять ковзні речовини, кількість яких зазвичай складає 0,5-2,0 % від усієї маси. Представниками цієї групи допоміжних речовин є кальцію чи магнію або алюмінію стеарати, кислота стеаринова, кислота винна (сферична та порошкоподібна) («Агренокс»), гранули нон-парель («Фенюльс»). Суміш сахарози та кукурудзяного крохмалю має різні найменування: нейтральні мікропелети, нейтральні гранули Т 20, цукрові кульки.

Тиксотропи – компоненти, що забезпечують необхідну плинність капсульних мас (зменшують в'язкість пастоподібних та збільшують в'язкість легкотекучих мас). Для цього вводять спирт етиловий, поліетиленгліколі, соєвий лецитин, воски [5]. Наприклад, до складу капсул «Прегнавіт» («Merckle GmbH»/«Ratiopharm International GmbH», Німеччина) вводять лецетин Е 322, віск жовтий.

Зв'язуючі компоненти вводять в склад капсульної маси для покращення плинності, для перетворення порошкоподібного матеріалу в більш укрупнені частинки. З цією метою використовують крохмальний клейстер, воду очищену, полівініловий спирт, ПВП, розчини КМЦ, ГПМЦ та ін.

Шлунково-резистентні компоненти додають з метою одержання кишково-розчинних капсул. Є два види найбільш поширених способів одержання кишково-розчинних капсул: покриття капсул кислотостійкою оболонкою [24] або попередня обробка мікрокапсул, пеллет та гранул кишково-розчинним покриттям [32] (етилцелюлоза, ацетилцелюлоза, ацетоталат, фталат декстрину, шелак, природні воски, готові комерційні покриття тощо).

При виробництві багатьох препаратів у вигляді кишково-розчинних капсул («Атрикан 250» «Laboratoires Innotech Internacional», Франція, «Геломиртол» «G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG», Німеччина тощо) використовують гіпромелози фталат (гідроксипропілметилцелюлози фталат, НРМСР), розчин якого відіграє роль кишково-розчинної оболонки, причому її модифікації проявляють різні властивості, наприклад, гіпромелози фталат НР-50 розчиняється при більш низьких значеннях рН [33].

Широкого застосування в технології кишково-розчинних капсул набули готові фірмові плівкові покриття Kollicoat (BASF), Eudragit. Зокрема, Kollicoat MAE 30 DP (сополімер метакрилової кислоти з етакрилатом (1:1), дисперсія 30 %) вико-

ристовується при виробництві «Лансопрол» («NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET A.S» Туреччина), «Ранопрост» («Ranbaxy Laboratories Limited», Індія), «Фокусин» («Zentiva» a.s., Чехія) та інших ЛЗ; Kollicoat MAE 100 P (сополімер метакрилової кислоти з етакрилатом, порошок) – «Ультоп» («KRKA d.d., Novo mesto», Словенія) [27, 33].

Капсули з модифікованим вивільненням – тверді або м'які капсули, що містять відповідні допоміжні речовини, або виготовлені спеціальними методами, в результаті чого змінюється швидкість чи місце вивільнення діючих речовин (різні марки Eudragit, ГПМЦ, зразки мікрокристалічної целюлози) [2, 11, 12, 32, 34, 35].

На сьогодні відомі випадки, коли тверді капсули заповнюють рідкими компонентами [36], при цьому з метою запобігання втрати введеного продукту використовують певні механізми герметизації капсули, а саме термомеханічне чи

ультразвукове зварювання корпусу та кришечки капсул, нанесення плівкового покриття, накладання бандажу [6, 36].

Вивчення впливу різних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас проводять із застосуванням математичного планування експерименту [37].

На основі аналізу літературних джерел та даних фармацевтичних фірм можна зробити висновки про те, що український ринок допоміжних речовин для одержання капсул активно розвивається та поповнюється сучасними розробками [28] і при розробці вітчизняних капсульованих препаратів науковці та виробники мають можливість використати світові нароби в галузі створення капсул. Використання теоретично обґрунтованих та перевічених практикою допоміжних речовин дасть змогу створити нові ефективні лікарські засоби.

Література

1. Ковалевська І. В. Розробка складу та технології препарату кардіотонічної дії в капсулах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / І. В. Ковалевська. – Харків, 2009. – 22 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 531
3. Коржавых Э. А. Номенклатура лекарственных форм: справочное пособие / Э. А. Коржавых. – М., 2004. – 126 с.
4. Никитюк В. История, преимущества и современная классификация желатиновых капсул / В. Никитюк, Н. Шемет // Провизор. – 1999. – № 2. – С. 18-22.
5. Brian Jones. Hard gelatin capsules / B. Jones // Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3 Ed. – New York, London, 2007. – Vol. 1. – P. 406-417.
6. Промышленная технология лекарств / [Чуешов В. И., Чернов М. Ю., Хохлова Л. М. и др.]; под ред. В. И. Чуешова. -Х.: МТК – Книга; Из-во НФаУ, 2002. – 716 с.
7. Обґрунтування доцільності створення твердої лікарської форми на основі УролесануТ / [Чубка М.Б., Вронська Л.В., Сур С.В. та ін.] // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матер. 1-ї Міжнар. наук-практ. конф. (1-2 жовтня 2009 р., м. Тернопіль) – Тернопіль: Вид-во «Укрмедкнига». – С. 106-107.
8. Дем'яненко Д. Розробка складу та технології капсул з ліпофільним комплексом коренів валеріани / Д. Дем'яненко, І. Єгоров // Вісник фармації. – 2002. – № 4(32). – С. 33-36.
9. Бондаренко О. В. Разработка технологии получения препарата в форме капсул на основе валерианы / О. В. Бондаренко, Н. А. Казаринов, Р. А. Пашнева // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 66-69.
10. Pat. Germany, A 61 K 9/52. Kapseln mit verzogelter Freisetzung des Kapselinhaltes zur oralen Verabreichung / Herrmann Joachim, Stumpf Karl-Heinz. - international filling date 02.04.2003; international publication date 14.10.2004.
11. Бобрицька Л. О. Розробка складу та технології капсул з натрію диклофенаком пролонгованої дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Л. О. Бобрицька. – Харків, 2001. – 19 с.
12. Бобрицька Л. О. Технологические и аналитические аспекты получения пролонгированной лекарственной формы диклофенак-ретард / Л. О. Бобрицька, В.І. Чуешов, Е. В. Сорокіна // Вісник фармації. – 2000. – № 4. – С. 29-33.
13. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, А. С. Сульдин [и др.] // Фармация. – 2009. – № 5. – С. 31-36.
14. Ніколайчук Н. О. Розробка складу, технології та дослідження капсул з дибамком протисудомної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Н. О. Ніколайчук. – Харків, 2009. – 23 с.
15. British Pharmacopoeia. – London, 1998. – Vol. 2. – Appendix XIII A 203
16. Rowe R. C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 Ed. / Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. – London, 2009. – 888 p.
17. Тихонов О. І. Розробка складу та технології капсул з обніжжям бджолиним та препаратом прополісу / О.І. Тихонов, О. В. Сидоренко, О. С. Данькевич // Вісник

- фармації. – 2004. – № 3 (39). – С. 28-31.
18. Лелека М. В. Вибір допоміжних речовин при розробці складу та технології капсул «Полентар» / М.В. Лелека, Т. Г. Ярних, О. С. Данькевич // Вісник фармації. – 2004. – № 3 (39). – С. 49-52.
19. Лелека М. В. Розробка лікарського препарату у вигляді капсул на основі квіткового пилу та янтарної кислоти: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / М. В. Лелека. – Харків, 2005. – 20 с.
20. Данькевич О.С. Розробка складу, технології та дослідження капсульованої лікарської форми з препаратом прополісу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / О.С. Данькевич. - Харків, 1991. – 19 с.
21. Ковалевська І.В. Обґрунтування складу гранул з рослинними екстрактами / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, В. І. Чуешов // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 103-105.
22. Treatment of particles with low-flow properties / Bajdik Janos, Pintye-Hodi Klara, Regdon Jr. Geza [et al.] // Pharm. Ind. – 2001. – Vol. 63, №11. – P. 1197-1202.
23. A study of physician attitudes toward capsules and other pharmaceutical product forms. Elanco Products Co., Div. Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN, 1971, EI-0004.
24. Никитюк В. Некоторые особенности технологии получения капсул, подбора желатиновых масс и наполнителей / В. Никитюк, Н. Шемет // Провизор. – 1999. – № 4. – С. 20-24.
25. Bioavailability of ibuprofen from orally and rectally administered hydroxypropyl methyl cellulose capsules compared to corresponding gelatine capsules / O. Honkanen, H. Seppa, S. Eerikainen [et al.] // STP pharmaceutical sci. – 2001. – Vol. 11, № 2. – P. 181-185.
26. Pat. 6641837 US, A61K9/64; A61K9/66; A61K9/66; A61K9/48; A61K9/64; A61K35/66. Flavored vegetable starch capsule / Opheim Joar; applicant Lebowitz, Howard E. – № 10/292999; international filing date 11.12.2002; international publication date 11.04.2003.
27. Компендиум 2007 – лекарственные препараты; под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2007. – 2270 с.
28. Наказ МОЗ України №8 від 15.01.2003 із змінами, внесеними згідно з Наказами МОЗ №314 від 21.06.2004; № 391 від 04.08.2004 «Перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів».
29. Buckalew L. W. An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form / L. W. Buckalew, K. E. Coffield // J. Clin. Psychopharmacol. – 1982. – № 2. – P. 245-248.
30. Steele D. F. Physicochemical and mechanical evaluation of a novel high density grade of silicified microcrystalline cellulose / D. F. Steele, M. Tobyn, S. Edge // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2004. – 30, № 1. – P. 103 – 109.
31. Neues Degussa AEROSIL fur die Pharma-Industrie [Електронний ресурс] // Chimia. – 2006. – Vol. 60, № 7-8. – P. 510. – Режим доступу до журн.: <http://www.chemie.de/news/d/10925/>
32. Ошовський А.І. Изготовление и доклиническое изучение биорастворимых капсул с заданными свойствами / А. І. Ошовський, І. І. Герашенко, О. О. Вільцанюк // Фармаком. – 2001. – № 3. – С. 54-57.
33. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток / К. В. Алексеев, С.А. Сизяков, Е.В. Блынская [и др.] // Фармация. – 2009. – № 8. – С. 45-49.
34. Formulation and pharmacokinetic studies of acyclovir controlled-release capsules / Tu Jiasheng, Wang Linbo, Yang Jing [et al.] // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2001. – Vol. 27, № 7. – P. 687-692.
35. Studies on release of rifampicin from modified pulsincap technique / A. Seshasayana, R. B. Sreenivasa, B. Y. Prasanna [et al.] // Indian J. Pharm. Sci. – 2001. – Vol. 63, №4. – P. 337-339.
36. Саліх Б. Х. Розробка складу та технології капсульовано суспензії на основі олії розторопші / Б. Х. Саліх, В. Г. Дем'яненко, Д. В. Дем'яненко // Вісник фармації. – 2004. – № 3 (39). – С. 41-44.
37. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / [Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін.]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА КАПСУЛ

Сообщение 1. Вспомогательные вещества при создании твердых капсул.

М.Б. Чубка, Т.А. Грошовый, Л.В. Вронская

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: проведено литературный обзор различных видов вспомогательных веществ, используемых для получения материала оболочки и инкапсулируемых масс.

Ключевые слова: капсулы, порошковая масса, вспомогательные вещества.

THE MODERN SITUATION OF CREATION, PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF CAPSULES

Report 1. Excipients at creation of capsules

M.B. Chubka, T.A. Groshovy, L.V. Vronska

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the literary review of various types of excipients, in-use at the receipt of capsules shell material and encapsulated the masses is conducted

Key words: capsules, powder mass, excipients.

Рекомендована д-м мед. наук, проф. К.А. Посоховою

УДК 615.276.036

ГЕПАТОТОКСИЧНІСТЬ НІМЕСУЛІДУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

© **І.О. Юрченко, В.П. Буряк**

Запорізький державний медичний університет

Резюме: у роботі розглянуто основні аспекти гепатотоксичності німесулід, нестероїдного протизапального лікарського засобу з групи інгібіторів циклооксигенази-2 за даними наукової літератури.

Ключові слова: гепатотоксичність, інгібітори циклооксигенази-2, німесулід.

Вступ. На сьогодні більше 55 тисяч сполук, у тому числі і ліків, є небезпечними для людей і тварин. Щорічно майже 1 млн людей страждає від побічних ефектів фармакотерапії і близько 180 тисяч вмирають від них. Гострі медикаментозні ураження печінки виявляють у близько 3 % госпіталізованих хворих. На першому місці знаходяться протитуберкульозні препарати, потім антибактеріальні, нестероїдні протизапальні, гормональні, цитостатичні, гіпотензивні, антиаритмічні засоби [3]. У Англії перше місце в етіології фульмінантної печінкової недостатності займає передозування саме нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЗ), відтісняючи на другий план гострі вірусні гепатити. У США щорічно гострі отруєння НПЗЗ, що вимагають госпіталізації, реєструють з частотою більше 29 на 100 000 населення, в Ізраїлі – 57, у Великобританії – 200 [5, 7]. При цьому в 18-30 % випадків токсичність НПЗЗ була пов'язана з їх прийманням з терапевтичною метою, а в решті випадків – з суїцидальними спробами.

НПЗЗ являють собою велику та різноманітну групу ліків і належать до числа найбільш часто застосовуваних лікарських препаратів. В усьо-

му світі щодня НПЗЗ споживають близько 30 млн, а щорічно – більше 300 млн людей, причому тільки 1/3 пацієнтів отримує дані препарати за рецептом лікаря [4].

На жаль, більшість токсичних уражень печінки протікають приховано, клінічно їх важко відрізнити від інших захворювань печінки. Якщо лікарське ураження печінки вчасно не діагностоване і приймання ліків продовжується, тяжкість ураження значно зростає [12]. Загальна смертність при медикаментозному ураженні печінки складає близько 5 % [8]. При тяжких отруєннях смертність може досягати 19 % [3].

Мета роботи – вивчення даних наукової літератури, які стосуються головної побічної дії, а саме гепатотоксичності, відносно нового лікарського засобу з групи НПЗЗ німесулід.

Методи дослідження. Методи дослідження свідчать, що німесулід, 4-nitro-2-phenoxy-methanesulfoanilide (код за фармакотерапевтичною групою АТС M02AA), інгібітор циклооксигенази-2 [2], який характеризується швидким настанням ефекту [6], як яскравий сучасний представник даного класу лікарських засобів, має низку побічних ефектів. Одним з найбільш небезпечних