

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТКОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ****©І. І. Басакіна, Д. І. Дмитрієвський, О. В. Тригубчак, Г. М. Коріневська,
Т. А. Грошовий***Національний фармацевтичний університет, Харків**Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

Резюме: у статті представлено літературний огляд актуальних питань створення та виробництва шипучих лікарських форм. Наведено перелік сучасних допоміжних речовин та оптимальних умов для виготовлення шипучих таблеток.

Ключові слова: таблетки шипучі, технологія, допоміжні речовини.

**Повідомлення 4. Сучасні аспекти
створення та виробництва шипучих
таблеток**

Розробка, створення та удосконалення нових ефективних лікарських засобів з підвищеною біологічною доступністю залишаються одними з пріоритетних завдань сучасної фармацевтичної технології як науки. Серед таких лікарських препаратів в останні роки особливу увагу приділяють шипучим (швидкорозчинним, газоутворюючим або ефервесцентним) твердим лікарським формам – таблеткам, гранулам, порошкам, мікросферам, капсулам, супозиторіям та ін. [1, 5, 11, 17].

Враховуючи те, що на сучасному фармацевтичному ринку України шипучі лікарські форми представлено здебільшого таблетками, доцільним є дослідити питання виробництва саме цього сегмента ліків, який значно відрізняється за складом та технологією від традиційних таблеток.

Беручи до уваги ціновий фактор, шипучі лікарські форми поступаються звичайним таблеткам та гранулам, які є більш доступними широкому колу споживачів. Останнє зумовлюється значними сировинними, технологічними, виробничими витратами та низкою суттєвих проблем, що створюють певні труднощі під час виробництва шипучих гранул і таблеток. Крім того, слід зазначити, що шипучі лікарські форми представлені на фармацевтичному ринку України препаратами імпортних виробників, що також відображається на вартості даного сегмента ліків. Лідуючі позиції (47,37 %) займають шипучі таблетки німецького виробництва, серед яких переважають препарати на основі кислоти ацетилсаліцилової (Алька-зельтцер, Аспірин 1000, Аспірин комплекс, Аспірин С) і ацетилцистеїну (АЦЦ 100, АЦЦ 200, АЦЦ лонг). Значна частка (36,84 %)

припадає на лікарські форми, виготовлені у Франції, які представлено здебільшого препаратами з групи анальгетиків-антипіретиків (Ефералган, Ефералган з вітаміном С, Упсарин упса, Упсарин упса з вітаміном С) і полівітамінних засобів (Супрадин і Берокка кальцій і магній). Решту (15,79 %) складають шипучі таблетки, які виробляють у Польщі та Ірландії.

Проте шипучі лікарські засоби з кожним роком користуються все більшою популярністю не тільки серед споживачів, але і серед клініцистів і технологів. Це зумовлено рядом вагомих переваг шипучих препаратів, а саме: використання лікарських засобів у розчині або дрібнодисперсному стані забезпечує високу швидкість та повноту всмоктування, що підвищує біологічну доступність і прискорює початок терапевтичної дії, зменшення подразнюючої дії на слизову шлунково-кишкового тракту, можливість переведення у розчин важкорозчинних сполук шляхом солетворення та солюбілізації діоксидом вуглецю, можливість поєднання компонентів, які реагують між собою, а також портативність, точність дозування, можливість корегування неприємних органолептичних властивостей діючих речовин, перспектива використання в педіатричній та геріатричній практиці [3, 9, 12, 23]. Всі вищенаведені переваги дозволяють створювати шипучі лікарські засоби, фармакотерапевтичний ефект яких повинен бути повним і своєчасним. Шипучі таблетки є перспективною лікарською формою для серцево-судинних, спазмолітичних, болезаспокійливих, відхаркувальних та інших фармакологічних груп [15, 16].

Все викладене вище підкреслює необхідність більш детального розгляду сучасних аспектів створення шипучих лікарських форм, які потребують не тільки спеціальної технології та облад-

нання, але і розробки єдиної методології виробництва [15].

Таблетки «шипучі» – таблетки без оболонки, основну масу яких складають кислоти і карбонати або гідрокарбонати, що швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Ці таблетки призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням [8].

Головним компонентом шипучих таблеток є газоутворююча суміш, що містить кислотну та карбонатну фракції, кількість якої підбирається індивідуально для кожного препарату, але у більшості випадків складає 80-95 % від загальної маси [3, 7, 9, 17].

Як кислотне джерело головним чином виступають органічні кислоти – лимонна, винна, fumarова, адипінова, бурштинова, яблучна, аскорбінова, а також кислотні ангідриди – здебільшого лимонний і бурштиновий. Глютаміновий ангідрид також використовується, але характерний смак обмежує його застосування. Кислотна фракція ще може бути представлена такими солями кислот, як натрію дигідрофосфат, натрію дигідроцитрат, натрію дигідротартрат, дінатрій дигідропірофосфат, натрію сульфат [2, 3, 9, 12, 15, 19].

Проте у більшості випадків використовуються кислоти лимонна та винна, які мають добру розчинність, прийнятний смак і доступні за вартістю. Кислота лимонна є дуже гігроскопічною речовиною, що ускладнює технологічний процес виробництва шипучих лікарських форм, тому у складі шипучих таблеток використовуються головним чином її безводні форми [18, 20]. Практично не гігроскопічною, але сильною кислотою, яка теж прийнятна за ціною, є кислота fumarова, але дуже низька розчинність у воді обмежує її використання у технології шипучих таблеток. Кислота fumarова може бути використана у вигляді більш розчинних солей, зокрема натрію і калію fumarатів. Деякі іноземні літературні джерела вказують на змащувальні властивості кислоти fumarової. Кислота аскорбінова є менш гігроскопічною речовиною порівняно з лимонною та винною кислотами, а її газоутворююча здатність не поступається їм, проте під час зберігання є більш нестабільною і темніє під дією світла, тому потребує особливих умов зберігання [2, 3, 9, 12, 15, 19].

Як карбонатна фракція на сьогодні використовують карбонати або гідрокарбонати лужних і лужноземельних металів або їх суміші. У більшості рецептур (до 90 %) використовується натрію гідрокарбонат або його суміш з натрію карбонатом. Важливим недоліком цих сполук є високий вміст натрію, що протипоказано пацієнтам з підвищеним артеріальним тиском і зах-

ворюваннями нирок. Як альтернатива можуть бути використані гідрокарбонати і карбонати калію, які мають кращу розчинність порівняно з натрійвмісний карбонат, але вони є більш дорогими, тому використовуються у випадках, коли присутність іонів натрію у лікарській формі є небажаним або повинно бути обмеженим. Численні літературні дані вказують на те, що як лужний компонент використовують також карбонати кальцію, магнію, гліцин карбонат натрію, лізин карбонат натрію, аргінін карбонат натрію та ін. [2, 3, 9, 12, 18, 19].

Беручи до уваги той факт, що маса шипучих таблеток досить велика і коливається у межах 2,0-4,0 г, важливим етапом на стадії розробки є вибір наповнювача, до якого висуваються певні вимоги, головні з яких: високі показники розчинності у воді, низькі значення гігроскопічності, добра пресованість, задовільна плинність. За даними літератури, тільки розчинні у воді наповнювальні речовини можуть використовуватися у виробництві шипучих таблеток – цукри (декстрати, глюкоза, лактоза) і поліоли (сорбіт, маніт) [9]. Шипучі таблетки, представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку, містять, головним чином, багатоатомні спирти – сорбіт або маніт, однією з важливих переваг яких є можливість використання хворими на цукровий діабет за рахунок часткової трансформації в ході обміну. На сучасному фармацевтичному ринку допоміжних речовин пропонується сорбіт марок NEOSORB та Parteck, добра плинність, хороша пресованість, прийнятні органолептичні характеристики і висока розчинність яких роблять їх незамінними у виробництві шипучих таблеток. Лікарські форми, до складу яких входить сорбіт, вирізняються помірною силою виштовхування та ламкістю. Проте гігроскопічність та липкість сорбіту створює певні труднощі у виробництві. Менш виражена гігроскопічність притаманна маніту. Добрі технологічні характеристики для виробництва шипучих таблеток має маніт марок PEARLITOL і Parteck. Закордонними авторами запропоновано використовувати у складі шипучих таблеток декстрати, які представляють собою декстрозу, кристалізовану розпиленням, яка містить невелику кількість олігоцукрів. Декстрати являють собою високочистий продукт, який складається з білих сипких крупнопористих сфер, негігроскопічний, нелипкий, має добру плинність, хорошу пресованість, фактично не залипає до прес-інструмента, потребує низької сили виштовхування та значно меншої кількості опудрюючих речовин, забезпечує швидку розчинність і ламкість таблеток [12]. Глюкоза та лактоза менше використовуються у складі шипучих лікарських форм, що пов'язано з висо-

кою гігроскопічністю цих речовин і не завжди оптимальними технологічними характеристиками, особливо для глюкози.

З розвитком інтересу до шипучих таблеток численними виробниками пропонуються готові суміші для їх виробництва. Одним з таких продуктів є Sorb-Cel від Blanver Pharmocimica, що вже містить у своєму складі кислоту лимонну, натрію гідрокарбонат, полівінілпіролідон, манітол, сорбітол і поліетиленгліколі. Використання таких продуктів дозволяє скоротити час виготовлення таблеток з меншими трудовими та виробничими витратами [23]. Відомі три типи субстанції – Sorb-Cel R, Sorb-Cel M, які використовуються для виготовлення таблеток і саше, а також Sorb-Cel E для застосування у технології тільки саше.

Для створення шипучих таблеток використовують методи прямого пресування та гранулювання. Для отримання грануляту основними способами є окреме гранулювання та сумісне [13, 24]. Метод окремого гранулювання кислотної та карбонатної фракції багатоплановий, технологічно важкий, потребує додаткового устаткування, може викликати явище мармуровості на поверхні таблетки, але він дозволяє вводити до складу лікарської форми компоненти, які вміщують вологу (рідкі, густі, сухі екстракти, кристалогідрати, гігроскопічні речовини) [3]. Сумісне вологе гранулювання всіх компонентів здійснюється з використанням гранулюючі агенти неводні розчини зв'язуючої речовини (наприклад, спиртові). Цей метод може бути рекомендовано для сухих речовин нейтрального характеру, стабільних під дією слабких кислот та лугів [9, 12, 15, 19, 23].

З метою попередження взаємодії фракцій, гранулювання проводять з використанням водних або спиртових розчинів різних високомолекулярних сполук (синтетичні похідні та природні полімери – крохмаль, желатин, гідровані мальтодекстрини, похідні целюлози, полівінілпіролідон і його похідні (колідон 25, колідон 30, колідон 90, плаздон S 630, колікут MAE 100 P), поліетиленгліколі, полівініловий спирт, шелак та ін.) [2, 6, 9, 14-16, 19].

Слід зауважити, що залишкова вологість грануляту при виробництві шипучих таблеток не повинна перевищувати 1 %, що попередить можливість реакції між компонентами під час зберігання [3, 9].

В останні роки, з метою підвищення стабільності лікарських речовин у шипучих таблетках, використовуються речовини, які знижують поглинання таблетною масою води повітря. Прикладами таких речовин є натрію сульфат і натрію карбонат, які можна зустріти у рецептурі багатьох шипучих таблеток [4, 9].

Варто зазначити, що в технології шипучих таблеток можуть бути використані так звані гідрофобізатори (наприклад, похідні целюлози, парафіну та ін.), які під час нанесення у вигляді розчинів у неводних легколетких розчинниках утворюють плівки на поверхні часток грануляту, що перешкоджає потраплянню води і реакції між газоутворюючими компонентами [6, 25].

Враховуючи обставину, що шипучі лікарські форми після розчинення у воді утворюють розчин, який має вигляд газованого напою, одним з важливих питань є вибір оптимальних коригентів смаку, запаху і кольору. При цьому слід зауважити, що коригенти повинні бути нетоксичними, сумісними з іншими компонентами, добре розчинятися у воді, не впливати на стабільність препарату і не змінювати його фармакологічну дію. Так, коригенти смаку використовують природні водорозчинні речовини – сахароза, лактоза, ксиліт, D-глюкоза, сорбіт, маніт, гліцин. Проте у більшості рецептур шипучих таблеток можна зустріти штучні підсолоджувачі, дозволені до використання, серед яких аспартам, цикламати, натрієві та калієві солі сахарину. З метою покращення органолептичних властивостей до складу шипучих таблеток додаються природні та штучні фруктові аромати у сухих формах (апельсин, лимон, ананас та ін.). Щодо питання вибору коригентів забарвлення, слід зауважити, що барвники повинні використовуватися з особливою увагою, що пояснюється можливістю зміни кольору під впливом pH розчину [21]. При виготовленні шипучих таблеток перевага надається каротину та хлорофілу [19].

Однією з важливих проблем у технології шипучих таблеток, пов'язаних зі специфікою їх складу, є адгезія компонентів грануляту до металічної поверхні прес-інструменту, що створює певні труднощі при виробництві і призводить до отримання таблеток, які не відповідають за якістю сучасним вимогам. З метою усунення зазначених недоліків особливої уваги потребує вибір ковзних та змащувальних водорозчинних речовин. Прикладами таких речовин є силіконізований натрію бензоат, натрію ацетат, кислота фумарова, поліетиленгліколі з молекулярною масою 4000 та більше, гліцин, D та L-лейцин [22, 24]. Використання стеаратів металів (кальцію та магнію), які входять до складу багатьох таблеток, у технології таблеток шипучих недоцільно, що пояснюється їх нерозчинністю у воді. Вони утворюють нерозчинний шар на поверхні розчину, а також надають йому неприємного мильного смаку. Крім цього, високі концентрації стеаратів, застосування яких вимагають шипучі таблетки, не можна використовувати і разом з тим надають лікарській формі гідрофобних власти-

востей, що призводить до уповільнення часу розпадання. За літературними даними, ліпофільні стеарати магнію та кальцію можна замінювати на більш гідрофільний натрію стеарил фумарат [3, 9, 12, 19].

Все вищенаведене вказує на те, що розробка шипучих таблеток потребує нових, специфічних допоміжних речовин. Крім цього, обладнання, упаковка, умови виробництва і зберігання швидкокорозійних таблеток також мають свої особливості. Так, для виробництва шипучих таблеток за кордоном випускають спеціальні таблеткові машини (фірми «Kilian», «Maskarini»), які мають антиадгезивне тефлонове покриття на робочих поверхнях пуансонів і обладнані пристроями для додавання змащувальних композицій до матриці. Їх склад підбирається індивідуально для кожного препарату, але у більшості випадків використовуються олія вазелінова або поліетиленгліколь-400. Також для попередження налипання (кепінгу) таблетної маси до прес-інструменту використовується техніка підпудрювання дрібнодисперсними порошками антифрикційних речовин [9].

Слід зауважити, що одним з важливіших моментів у технології шипучих таблеток є створення необхідних умов вологості та температури повітря у робочих зонах на кожному етапі ви-

робництва. При невідповідності даних вимог порушується робота таблеткових машин, а отримані таблетки не відповідають критерію щодо стабільності. Оптимальними умовами для виробництва шипучих таблеток є температура, яка не перевищує 25 °С і вологість, що дорівнює 20-30 % [9, 19].

Ще однією ваговою умовою для підвищення стабільності шипучих лікарських форм є зберігання їх у специфічних герметичних упаковках. Більшість шипучих препаратів пакується у спеціальні контейнери з поліпропілену, кришки яких містять гранульований силікагель – адсорбент, що поглинає вологу, який утворюється під час зберігання. В останні роки для шипучих таблеток використовується стрип-упаковка в ламіновану фольгу або композитні плівки типу «Буфлен», «Поліфлен», «Мультифол» та ін. [3, 9, 10].

Таким чином, на підставі проведеного літературного пошуку можна зробити висновок, що сучасний розвиток вітчизняної промисловості та розширення номенклатури допоміжних речовин дозволяє відтворювати досвід іноземних виробників з питань створення шипучих лікарських форм. Останнє, в свою чергу, дозволить поповнити арсенал вітчизняних ліків безпечними, ефективними та більш доступними за ціною новими лікарськими препаратами.

Література

1. Андреева И.Н. Основные направления и перспективы развития технологии корригированных препаратов в отечественном фармацевтическом производстве / И.Н. Андреева, Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 1. – С. 99–100.
2. Атласова И.А. Разработка состава и технологии шипучих таблеток, содержащих кальция карбонат с витаминами: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2008. – 24 с.
3. Беляцкая А.В. Особенности технологии изготовления быстрорастворимых (шипучих) гранул и таблеток // Фармация. – 2008. – № 3. – С. 38–39.
4. Галиуллина Т.Н. Разработка показателя кислотно-нейтрализующей емкости для изучения стабильности растворимых шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты // Сборник работ 68 итоговой научной сессии КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрально-Черноземного научного центра РАМН. – Курск, 2002. – С. 202–203.
5. Галиуллина Т.Н. Разработка состава и технологии растворимых шипучих таблеток ацетилсалициловой кислоты // Фармация. – 2001. – Т. 50, № 5. – С. 9–11.
6. Гидрофильные полимеры медицинского назначения: сб. науч. тр. / Борисенко Ю.Б., Попова Н.А., Нестерова В.И. и др. – Л., 1989. – С. 37–42.
7. Гуськов С.А. Механохимическое получение быстрорастворимых твердых дисперсных систем на основе органических кислот и карбонатов металлов / С.А. Гуськов, А.В. Душкин // 3 Всероссийская конференция молодых ученых "Фундаментальные проблемы новых технологий в 3-м тысячелетии" (Томск, 3-6 марта, 2006, проводимая в рамках Российского научного форума с международным участием Демидовские чтения). – Томск, 2006. – С. 372–375.
8. Державна Фармакопея України. Допов. 2 / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 620 с.
9. Кушнарева М.А. Производство лекарств по GMP / М.А. Кушнарева, Л.И. Крячко, Т.Б. Оглодкова. – М.: «Медицинский бизнес», 2005. – 344 с.
10. Саушкина А.С. Изучение таблеток дротаверина шипучих в процессе хранения / А.С. Саушкина, А.М. Шевченко, Т.Ю. Арчинова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – Пятигорск, 2007. – Вып. 62. – С. 359–360.
11. Степанова Э.Ф. Разработка и исследование твердых лекарственных форм с повышенной биодоступностью / Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 1. – С. 68–69.
12. Стоянов Э.В. Шипучие таблетки – лекарственная форма, которую с удовольствием принимают не только взрослые, но и дети / Э.В. Стоянов, Р. Воллмер //

Промышленное обозрение. – 2009. – № 5 (16). – С. 60-61.

13. Шевченко А.М. К вопросу о технологическом качестве шипучих таблеток // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биол. – Фармация. – 2006. – № 2. – С. 413-415.

14. Шевченко А.М. Критерии выбора вспомогательных компонентов и способа гранулирования для шипучих лекарственных форм / А.М. Шевченко, Э.Ф. Степанова, Н.Н. Богдасhev // Фармация. – 2004. – № 1. – С. 32-34.

15. Шевченко А.М. Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Пятигорск, 2009. – 43 с.

16. Шевченко А.М. Некоторые аспекты разработки технологии быстрорастворимых таблеток глюкозамина гидрохлорида / А.М. Шевченко, Д.В. Компанцев // Вестник Воронежского государственного университета. – 2006. – № 2. – С. 416–420.

17. Шевченко А.М. Перспективы производства и применения твердых быстрорастворимых лекарственных форм // Вестник Воронежского государственного университета. – 2006. – № 2. – С. 420–423.

18. Шевченко А.М. Разработка и исследование шипучих таблеток бромгексина и дротаверина гидрохлорида / А.М. Шевченко, Э.Ф. Степанова, О.В. Мичник // Разработка, исследование и маркетинг новой фар-

мацевтической продукции. – Пятигорск, 2005. – Вып. 60. – С. 167-169.

19. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / Edited by James Swarbrick. – Third edition. – New York, London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.

20. Galiullina Tatyana. Technology of producing of soluble effervescent acetylsalicylic acid tablets // Sci. pharm. – 2001 – Vol. 69, № 3. – P. 169-170.

21. Menet M.C. Assessment and comparison of the buffering power of Cimetidine Merck, Tagamet and Azantac effervescent tablets / M.C. Menet, A. Dugay, D. Lamarque [et al.] // STP pharma sci. – 2001. – Vol. 11, № 4. – P. 305-309.

22. Rotthausen Barbel. Vergleich von Schmiermitteln für Brausetabletten mittels Hauptkomponentenanalyse / Barbel Rotthausen, Gerolf Kraus, Peter C. Schmidt // Pharm. Ind. – 1998. – Vol. 60, № 6. – P. 541-546.

23. Thoma K. Pharmaceutical availability as an essential criterion of quality // Sci. Techn. Prac. Pharm. – 1987. – Vol. 3, № 11. – P. 39–50.

24. Yanze F.M. A process to produce effervescent tablets: fluidized bed dryer melt granulation / F.M. Yanze, C. Duru, M. Jacob // Drug Dev. and Ind. Pharm. – 2000. – Vol. 26, № 11. – P. 1167-1176.

Zhang Ling-ling. Получение и стабильность трехслойных шипучих таблеток хлоргидрата амброксола / Ling-ling Zhang, Yi-hui Deng, Xin-yu Zhou [et al.] // Zhongguo xinyao zazhi. – 2006. – Vol. 15, № 9. – P. 705-708.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ И ПРОИЗВОДСТВА ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК

И. И. Басакина, Д. И. Дмитриевский, О. В. Тригубчак, А. Н. Кориневская, Т. А. Грошовий

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье представлен литературный обзор актуальных вопросов создания и производства шипучих лекарственных форм. Приведен перечень современных вспомогательных веществ и оптимальных условий для изготовления шипучих таблеток.

Ключевые слова: таблетки шипучие, технология, вспомогательные вещества.

THE MODERN ASPECTS OF DEVELOPMENT AND MANUFACTURING OF EFFERVESCENT TABLETS

I. I. Basakina, D. I. Dmytriyevskiy, O. V. Tryhubchak, H. M. Korinevska, T. A. Hroshovyi

National University of Pharmacy, Kharkiv

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the literary review of pressing questions of creation and manufacture of effervescent medicinal forms has been presented in the article. The list of modern auxiliary substances and optimum conditions for manufacturing of effervescent tablets has been given.

Key words: effervescent tablets, technology, excipients.