

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським  
УДК 615.453.4+614.35

## ВИВЧЕННЯ АСОРИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У КАПСУЛАХ, ЗАРЕЄСТРОВАНІХ В УКРАЇНІ

© М. Б. Чубка

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** проаналізовано вітчизняний ринок капсул. Вивчено асортимент допоміжних речовин, що використовують у твердих капсулах. Встановлено, що в складі твердих капсулах використовують наповнювачі, розпушувачі, антифрикційні і зв'язуючі речовини, консерванти та барвники.

**Ключові слова:** тверді капсули, допоміжні речовини, наповнювачі, розпушувачі, антифрикційні речовини, консерванти, барвники.

### Повідомлення 1. Дослідження асортименту капсул та допоміжних речовин, які використовують у виробництві твердих капсул

**Вступ.** На сьогодні капсульні лікарські форми (ЛФ) займають третє місце з-поміж усіх ЛФ, зареєстрованих в Україні, зокрема їм належить близько 10 % номенклатури лікарських засобів (ЛЗ), а також друге місце серед твердих ЛФ [1]. Враховуючи ряд переваг, які мають капсули, порівняно з іншими твердими ЛФ, фармацевтичні виробники вирішують складне завдання сучасної фармацевтичної технології – вибір та підбір допоміжних речовин (ДР), які б надавали капсульним масам і готовим капсулам відповідних фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей.

Відповідно до класифікатора ЛФ (наказ МОЗ України № 235 від 26.06.2002 р.), капсули (м'які та тверді) для перорального застосування належать до твердих ЛФ та поділяються на капсули без модифікованого (звичайні, шлунково-розчинні) та з модифікованим (кишково-розчинні та пролонгованої дії) вивільненням, а також м'які капсули додатково – на вагінальні, ректальні та для імплантацій (за шляхом застосування) [2]. Згідно з фармакопейною класифікацією (ДФУ, доповнення 2), капсули для перорального застосування поділяються на тверді, м'які, кишково-розчинні, з модифікованим вивільненням та облатки [3]. Тому цікавим є вивчення ринку капсул та дослідження асортименту ексципієнтів, що входять до складу різних їх видів.

Метою роботи є аналіз ринку капсульних ЛФ, вивчення асортименту ДР, які входять до складу твердих капсул для перорального застосування, дослідження використання нових ексципієнтів при створенні таких капсул.

**Методи дослідження.** Об'єктом дослідження була інформація про зареєстровані в Україні ЛЗ станом на 01.06.2014 р., розміщена на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я [4]. При опрацюванні отриманих даних застосовували методи системного та статистичного аналізу, а також на завершальному етапі дослідження – логічний аналіз.

**Результати й обговорення.** Аналіз Державного реєстру ЛЗ, дозволених до медичного застосування в Україні, показав, що станом на червень 2014 р. зареєстровано 720 найменувань ЛЗ у вигляді капсул, при цьому м'які капсули для ректального та вагінального застосування представлені лише 10 позиціями (рис. 1).

Більш детальний аналіз зареєстрованих капсул для перорального застосування показав чітке домінування твердих капсул над м'якими, відсоткові співвідношення яких становлять 87,3 та 12,7 % відповідно. Наступні дослідження стосуються лише власне твердих капсул (515 позицій), кишково-розчинних (58 позицій) та з модифікованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) (47 позицій).

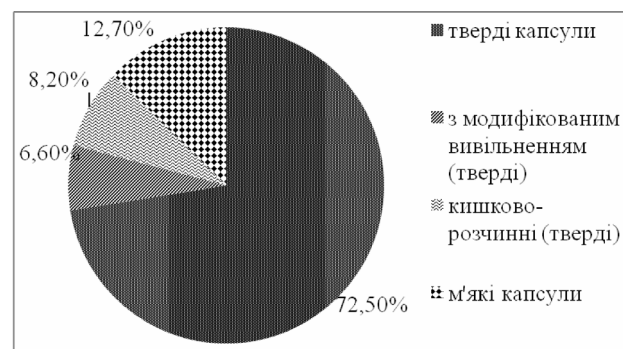


Рис. 1. Діаграма розподілу капсул для перорального застосування за видом ЛФ.

Вітчизняний фармацевтичний ринок капсульних форм є імпортозалежним, оскільки ЛЗ у вигляді капсул закордонного виробництва займають 68,7 % асортименту, тоді як капсулам вітчизняних виробників належить відповідно 31,3 % ринку. Необхідно зазначити, що основними країнами-імпортерами твердих капсул є Індія, Німеччина, Словенія, Швейцарія та Франція.

Сучасний фармацевтичний ринок характеризується розширенням асортименту ЛФ природного походження, зокрема рослинного. Тому, проаналізувавши ринок капсульних препаратів за цим критерієм, було встановлено, що ЛЗ у вигляді капсул синтетичного походження належить більша частина асортименту (78,9 %), тоді як тверді капсули, АФІ яких мають природне походження, займають лише 19,7 % переліку найменувань ЛЗ.

На даному етапі досліджень проведено аналіз ДР, що входять до складу твердих капсул, кишково-розчинних (твердих) та твердих капсул з модифікованим вивільненням АФІ.

При розробці капсул використовують ексципієнти, які об'єднані у групи за технологічними властивостями та функціональним призначенням у складі ЛФ. Наказом МОЗ України № 339 від 19.06.2007 р. затверджений перелік ДР, який дозволений до використання у складі ЛЗ в Україні [5]. Окремі ДР можуть відігравати різну роль в складі капсульної маси та капсул, і в таких випадках їх групували за переважаючими ознаками. При аналізі інструкцій для медичного застосування препаратів встановлено, що інколи не зазначаються усі ДР, тоді такі дані не враховували при аналізі складів ЛЗ.

Для отримання оболонки капсул використовують ДР з груп формоутворювачів, пластифікаторів, консервантів, барвників, коригентів смаку, дезінтегрантів, водопоглиначів [6, 7]. Варто зазначити, що в усіх зареєстрованих в Україні твердих капсулах як формоутворювач використано желатин.

Залежно від використання барвників та пігментів капсули класифікуються на натуральні прозорі, забарвлені прозорі та непрозорі, двоколірні прозорі і (або) непрозорі, а також капсули, що поєднують прозорі та непрозорі частини. Американські вчені дослідили та підтвердили асоціативний зв'язок між кольором капсульної оболонки та певним захворюванням [8]. Власне тому вибір та поєднання барвних речовин для забарвлення капсульних оболонок є важливим завданням при виробництві капсульних оболонок. Для їх забарвлення застосовують різноманітні барвники, які дозволені до медичного застосування. Виробники капсул частіше використовують пігментні барвники,

зокрема оксиди заліза (жовтий, червоний, чорний) та титану діоксид, частота використання яких становить близько 62 %. Найбільш поширеним є білий пігмент – титану діоксид (208 позицій), який надає капсулам білий колір та робить їх непрозорими. Серед оксидів заліза (164 позиції) найчастіше використовується жовтий оксид (у 72 позиціях). З групи барвників найбільш часто в інструкціях зустрічаються індигокармін та індиготин (51 позиція), хіноліновий жовтий (37 позицій), жовтий захід FCF (26 позицій), еритрозин (25 позицій), азорубін (23 позиції), патентований синій V (у 20 складах) та понсо 4R (у 17 складах). В поодиноких випадках для забарвлення капсул застосовують тартразин (у 6 складах), амарант (синонім сансет жовтий – в 3 складах), і лише в 2 позиціях використовують природний барвник – мідні комплекси хлорофілів.

З метою забезпечення мікробної стійкості капсульних оболонок в желатинову масу вводять консерванти, з-поміж яких найчастіше використовують суміші метил- та пропілпарагідроксибензоатів (синоніми метил- та пропілпарабени, ніпагін та ніпазол відповідно) – 19 позицій, в поодиноких прописах спостерігається використання натрію бензоату та натрію метабісульфіту.

У складі капсульних оболонок роль пластифікаторів найчастіше виконують гліцерин, ПЕГ (марки макрогол 6000), пропіленгліколь відсотковий вміст яких в твердих капсулах становить 0,3 – 1,0.

Виробництво капсульних препаратів передбачає меншу кількість технологічних стадій та використання вужчого асортименту ДР, порівняно з виробництвом таблеток, особливо вкритих оболонкою. Так для одержання капсульної маси достатньо використати від 1 до 4 ексципієнтів, а для виробництва таблеток – від 5 до 8 ДР. Впровадження сучасних технологій у виробництво капсул дає можливість інкапсулювати АФІ з різними фізико-хімічними та технологічними властивостями. Капсульна маса може бути твердою, рідкою та пастоподібною консистенції, проте тверді капсули найчастіше заповнюються порошком або гранулами розміром до 2 мм.

Для надання капсульній масі необхідних фармако-технологічних показників, до її складу вводять ряд ДР з різними властивостями та функціональним призначенням.

Найчисельнішою серед усіх груп ДР виявилася група ковзних та змащувальних речовин (табл. 1). Антифрикційні речовини вводять до складу капсульних мас з метою надання їй доброї плинності та унеможливлення налипання мас до технологічного обладнання.

**Таблиця 1.** Перелік змащувальних та ковзних речовин, які використовують у складі капсульних мас

Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
Кремнію діоксид (аеросил)	242
Тальк	167
Поліетиленгліколь (ПЕГ) (марок макрогол-4000, 6000)	13
Кислота винна	23
Цукор сферичний (цукрові пелети, нейтральні мікропелети, цукрові кульки)	40
Натрію лаурилсульфат	95
Магнію стеарат	291
Кальцію стеарат	40
Кислота стеаринова	35
Натрію та алюмінію стеарат	2
Натрію стеарилфумарат	6
Гліцерилу бегенат	3
Магнію алюмометасилікат	1
Всього	957

Перше місце в групі ковзних речовин належить кремнію діоксиду, який зустрічається у 242 капсульованих ЛП під різними назвами, друге – тальку (167 найменувань). У 40 складах використовується поєднання сахарози та крохмалю картопляного у співвідношенні 80–91,5 % і 8,5–20 %, відповідно, відоме як цукор сферичний, а також під іншими синонімічними назвами. Слід зауважити, що саме ця композиція часто зустрічається в складах кишково-розчинних та з модифікованим вивільненням капсулах. Поверхнево-активна речовина (ПАР) натрію лаурилсульфат застосовується як ковзна речовина (95 позицій), а також часто використовується комбінація таких ПАР, як полісорбат-80 (7 позицій), натрію лаурилсульфат з розпушувачами.

Серед змащувальних речовин лідером є магнію стеарат (291 позиція), кальцію стеарат та кислота стеаринова зустрічаються у 40 та 35 препаратах відповідно. Дуже рідко застосовуються алюмінію та натрію стеарат, натрію стеарилфумарат та гліцерилу бегенат.

Варто зазначити, що лише в 1 випадку використовується магнію алюмометасилікат (неусілін марки UFL 2), який є функціонально ідентичний аеросилу та додатково проявляє роль носія ефірних олій [9].

У групі наповнювачів беззаперечним лідером є лактоза (моногідрат, безводна), яка входить до складу 234 капсульних форм. Зразки мікрокристалічної целюлози (МКЦ) різних марок (найчастіше 101, 102) включені у 151 засіб, проте у 80 % випадках взагалі не вказується який вид

МКЦ використано. Трійку лідерів замикає сахароза, яка включена до 35 складів, окрім цього, з-поміж цукрів використовується маніт (31 найменування ЛЗ), цукор (8 найменувань ЛЗ), в поодиноких випадках зазначено сорбіт та глюкозу. До групи наповнювачів належать також солі кальцію та магнію, магній оксид, які сумарно зустрічаються у 47 прописах (табл. 2).

**Таблиця 2.** Перелік наповнювачів, які використовуються в складі капсульних мас

Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
Лактоза (безводна, моногідрат)	234
Мікрокристалічна целюлоза	151
Сахароза	35
Маніт	31
Цукор	8
Сорбіт	2
Глюкоза	2
Кальцію гідрофосфат, фосфат	12
Кальцію карбонат	5
Магнію карбонат	23
Магнію трисилікат	3
Магнію оксид	4
Всього	511

Серед розпушувачів речовин (374 позиції) фармацевтичні виробники надають перевагу різним видам крохмалю, зокрема, крохмаль кукурудзяний включено до 130 препаратів, крохмаль картопляний – до 70. Крохмаль модифікований (як кукурудзяний, так і картопляний) зустрічається у 29 складах капсульних ЛЗ, і лише в 4 прописах – крохмаль пшеничний. Як супердизінтегрант у виробництві капсул використовуються натрій крохмаль гліколят (перехреснозшитий натрію карбоксиметилкрохмаль), натрію карбоксиметилкрохмаль, кросповідон (перехреснозшитий ПВП), натрій кроскармелоза (карбоксиметилцелюлоза з поперечними зв'язками), які зустрічаються, відповідно, у 19, 50, 16 та 51 складах капсульних мас. У 5 засобах використовується суміш кислоти лимонної та кальцію карбонату (табл. 3).

Для покращення плинності капсульної маси, для перетворення порошкової маси в більш укрупнені частинки до її складу вводять зв'язуючі компоненти, зокрема, полівінілпіролідон (ПВП) під різними назвами різних марок (52 позиції), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) (49 позицій), гідроксипропілцелюлоза (10 позицій), метилцелюлоза (7 найменувань ЛЗ), етилцелюлоза (3 найменування ЛЗ).

**Таблиця 3.** Перелік розпушувальних речовин, які застосовують у складі капсульних мас

Назва допоміжної речовини	Кількість позицій
Крохмаль кукурудзяний	130
Крохмаль картопляний	70
Модифікований крохмаль	29
Крохмаль пшеничний	4
Натрій крохмаль гліколят	50
Натрію карбоксиметилкрохмаль	19
Кросповідон	16
Натрій-кроскармелоза	51
Кислота лимонна, кальцію карбонат	5
Всього	374

До складу капсульної маси також в невеликій кількості вводять олії гідрогенізовані (1–6 %), які виконують роль зв'язувальних компонентів, наприклад, олія рицинова гідрогенізована зустрічається у 6 інструкціях ЛЗ, олія соєва гідрогенізована – у 3, а гліцерину моностеарат – у 2 випадках.

У 8 випадках з усіх проаналізованих включено декстрини (мальтодекстрин, бетациклодекстрин), які використані як зв'язувальних речовин при гранулюванні і як наповнювачі.

Капсули з модифікованим вивільненням призначені для зміни швидкості та місця вивільнення діючих речовин. До цих капсул належать капсули з пролонгованим та відтермінованим вивільненням, АФІ яких інкапсулюють у вигляді пелет (сферичні форми гранул), власне гранул, мікрокапсул, таблеток (вкриті і без оболонки), порошкової маси [3]. Для надання капсулам пролонгованих властивостей використовують спеціальні ДР або їх комбінації, які додають до суміші наповнювачів, або ж гранули чи пелети покривають плівковим покриттям.

При дослідженні складу капсул з модифікованим вивільненням визначено, що найчастіше використовують похідні целюлози – ГПМЦ (у 16 складах), гіпромелози фталат (у 5 складах), етилцелюлоза (у 14 складах). З-поміж полімерів фармацевтичних виробників використовують дисперсію метакрилатного сополімеру (9 позицій), сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) (4 позиції), поліакрилатну дисперсію (2 позиції), сополімер амонію метакрилату (тип А і Б) (2 позиції), а також у 4 випадках – природний полімер шелак. У поодиноких випадках зазначені полімери аліфатичних естерів акрилової та метакрилової кислот під торговими назвами Eudragit S 100, RL 100, RL 30D, RS 30D німецької фірми "Rofarma" [10].

Кишково-розчинні капсули призначені для вивільнення і локалізації дії АФІ у кишечнику.

Вони виготовляються шляхом покриття капсул кислотно-стійкою оболонкою, або ж заповнення капсул частинками, вкритими такою ж оболонкою [3].

Для отримання кишково-розчинного покриття використовують спеціальні плівкоутворювачі. З-поміж представників цієї групи найбільш часто використовується метакрилової кислоти сополімер (15 позицій) та 30 % дисперсія метакрилатного сополімеру (14 позицій). У 10 складах зазначено гіпромелози фталат, а гіпромелози ацетатсукцинат та ацетилфталат зустрічаються значно рідше (по 2 позиції). У 7 інструкціях зустрічається Kollicoat MAE 30 DP німецької фірми "BASF", що є 30 % дисперсією сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату з додаванням як емульгатора 0,7 % натрій лаурилсульфату і 2,3 % твіну-80.

Для плівкового покриття в ролі пластифікаторів застосовують як гідрофільні, так і гідрофобні компоненти. Найчастіше як гідрофільні матеріали використовують різні зразки ПВП та ПЕГ, зокрема макрогол 6000 (12 позицій) полівідон К 25 (5 позицій) та ПЕГ 20000 (2 позиції). Для отримання кислотостійкого покриття використовують також дибутилфталат і діетилфталат, які зустрічаються у 6 та 13 складах відповідно. Серед гідрофобних компонентів використовують рицинову, арахісову, соєву гідрогенізовані олії, гліцерин та інші речовини.

У виробництві твердих ЛФ, особливо таблеток, широко використовують готові системи для покриття таблеток плівковою оболонкою, які містять полімер, пластифікатор та пігмент (і/або барвник). Лише у 2 складах кишково-розчинних капсул та в 1 складі капсул пролонгованої дії використовуються такі системи, зокрема, Opadry II білий англійської фірми "Colorcon" (гіпромелоза, лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид, тальк, певний пластифікатор та барвник), Instacoat швейцарської фірми "Imrag" (гіпромелози фталат, діетилфталат, титану діоксид, заліза оксид чевоний), Surelease E-7-7050 фірми "Colorcon" (етилцелюлоза, дибутилсебацінат, кислота олеїнова та кремнію діоксид колоїдний безводний) [11, 12].

Для забарвлення пелет та гранул, які підлягають інкапсулюванню, використовують пігменти та барвники, найчастіше з-поміж яких зустрічаються заліза оксиди та титану діоксид, а в поодиноких випадках – барвники хіноліновий жовтий, індигокармін, азорубін.

**Висновки.** 1. Аналіз ринку капсул для перорального застосування, які зареєстровані на території України, вказує на домінування твердих капсул закордонного виробництва синтетичного походження.

2. Досліджено асортимент допоміжних речовин, які використовуються у виробництві твердих капсул, в тому числі кишково-розчинних та з модифіко-

ваним вивільненням АФІ, а саме пластифікаторів, барвників, консервантів, наповнювачів, зв'язуючих, розпушуючих та антифрикційних речовин тощо.

#### Література

1. Гуреева С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Повідомлення 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.
2. Наказ МОЗ України від 26.06.2002 р. № 235 “Класифікатор лікарських форм”.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України. – Режим доступу до інформації: <http://www.drlz.kiev.ua>.
5. Наказ МОЗ України від 19.06.2007 р. № 339 “Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та

- барвників, що входять до складу лікарського засобу”.
6. Чубка М. Б. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул. Повідомлення 1. Допоміжні речовини при створенні капсул / М. Б. Чубка, Т. А. Грошовий, Л. В. Вронська // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 2 (14). – С. 91-96.
7. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, А. С. Сульдин [и др.] // Фармація. – 2009. – № 5. – С. 31-36.
8. Bailie S. M. The effect of capsule color on hypnotic efficacy / S. M. Bailie, C. M. Kesson // Drug Intell. Clin. Pharmacol. – 2002. – № 2. – P. 151-164.
9. Технічна інформація фірми: <http://www.harke.com/fileadmin/images/pharma/Neusilin.pdf>
10. Технічна інформація фірми: <http://www.rofarma.com/allegati/97.pdf>.
11. Технічна інформація фірми: <http://www.colorcon.com/products/coatings>.
12. Технічна інформація фірми: [http://www.impag.ch/fileadmin/resources/files/ch/Pharma/Publikationen/Flyer\\_Pharmaceuticals\\_INSTACOAT\\_2012.01.12\\_final\\_low.pdf](http://www.impag.ch/fileadmin/resources/files/ch/Pharma/Publikationen/Flyer_Pharmaceuticals_INSTACOAT_2012.01.12_final_low.pdf)

## ИЗУЧЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТ В КАПСУЛАХ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В УКРАИНЕ

**М. Б. Чубка**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** проанализирован отечественный рынок капсул. Изучен ассортимент вспомогательных веществ, которые используют в твердых капсулах. Установлено, что в составе твердых капсулах используют наполнители, разрыхлители, антифрикционные и связующие вещества, консерванты и красители.

**Ключевые слова:** твердые капсулы, вспомогательные вещества, наполнители, разрыхлители, антифрикционные вещества, консерванты, красители.

## STUDY RANGE OF ACCESSORIES SUBSTANCES THAT IS USED IN CAPSULES REGISTERED IN UKRAINE

**M. B. Chubka**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** the domestic market caps is analyzed. Range of adjuvants, which are used in hard capsules was studied. It was established that in composition of hard capsules use excipients, disintegrating, antifriction and binders, preservatives, and dyes

**Key words:** hard capsules, excipients, diluents, disintegrants, antifriction substances, preservatives, dyes.

Отримано 12.09.14