

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У ПРОМИСЛОВОМУ ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

**Гой А.М., Гурєєва С.М., Богуславський Є.П., Кирда М.А., Кубенко Д.А.,
Лисак Т.О., Магалашвілі А.Г., Федорчук М.О.**

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра
промислової фармації, м. Київ, Україна

В статті висвітлено фармако-технологічні аспекти обґрунтування вибору допоміжних речовин у промисловому виробництві таблетованих лікарських препаратів. Як наукове підґрунтя визначено основні методи і технології промислового виробництва таблеток. Проаналізовано частоту використання груп допоміжних речовин за їх функціональним призначенням. Наведено приклади вибору допоміжних речовин за їх функціональним призначенням у промисловому виробництві таблеток, а саме асортименту групи ексципієнтів-наповнювачів у промисловому виробництві таблеток. Проведений аналіз асортименту таблетованих препаратів дозволяє констатувати, що номенклатура таблеток, вкритих оболонкою домінує над номенклатурою таблеток без оболонки. Домінуючою у сучасному фармацевтичному виробництві для виготовлення таблеток як методом прямого пресування так і вологої грануляції є група допоміжних речовин – наповнювачі.

Ключові слова: наукове обґрунтування, таблетки, активні фармацевтичні інгредієнти, допоміжні речовини, промислове виробництво.

SUBSTANTIATION OF CHOICE OF AUXILIARY SUBSTANCES IN THE INDUSTRIAL PRODUCTION OF TABLETED DRUGS

**Goy A.M., Gureyeva S.M., Boguslavskiy Je.P., Kirda M.A., Kubenko D.A.,
Lisak T.O., Magalashvili A.G., Fedorchuk M.O.**

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial
Pharmacy, Kyiv, Ukraine

The article deals with the pharmacotechnological aspects of the justification for the choice of excipients in the industrial production of tableted drugs. Basic scientific methods and technologies of industrial tablet production are defined as the scientific basis. The frequency of

use of groups of excipients by their functional purpose is analyzed. Examples of the choice of excipients for their functional purpose in the industrial production of tablets, namely the range of excipients-fillers in the industrial production of tablets are given. The analysis of the assortment of tableted preparations makes it possible to ascertain that the nomenclature of tablets coated with a coating dominates the nomenclature of tablets without a coating. Dominant in modern pharmaceutical production for the manufacture of tablets, both by direct compression method and wet granulation is a group of excipients - fillers.

Keywords: scientific background, tablets, active pharmaceutical ingredients, excipients, industrial production.

Мета дослідження: обґрунтування вибору допоміжних речовин у промисловому виробництві таблетованих лікарських препаратів.

Матеріали і методи дослідження.

Підбір допоміжних речовин для розробки твердих лікарських засобів методами прямого пресування та вологої грануляції.

Результати дослідження.

На сучасному етапі розвитку фармацевтичної галузі таблетки є найбільш поширеною у фармацевтичній промисловості твердою дозованою, стабільною лікарською формою. За зручністю застосування та ідентифікації споживачем таблетовані препарати є також найбільш прийнятною лікарською формою. За способом застосування таблетки розподіляють: призначені для внутрішнього, зовнішнього, сублінгвального та імплантаційного застосування, що зумовлює вибір відповідних за функціональним призначенням допоміжних речовин.

При створенні таблеток розробники враховують фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості діючих речовин – активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і допоміжних речовин.

Діючі речовини, що входять до складу комбінованих таблеткових препаратів можуть мати різні фізико-хімічні властивості. Наприклад АФІ аскорбінова кислота (81 мг) і кофеїн (65 мг) у таблетках, отриманих в процесі вологого гранулювання, володіють різними фізико-хімічними властивостями.

Виходячи з аналізу рецептур сучасного фармацевтичного виробництва і наукових публікацій дослідників виявлено, що сипучість, має відношення до стисливості, краще, ніж порошкові суміші аскорбінової кислоти і композицій таблеток кофеїну без додавання дезінтегрантів. Для поліпшення пресування дослідниками встановлено, що краще використовувати гранули, отримані шляхом вологого гранулювання, а не сухі суміші для виготовлення таблеток методом прямого пресування [1].

Для маскування смаку і запаху АФІ у таблетках використовують спеціальні допоміжні речовини. Наприклад, відомо вісім таблетованих препаратів, що містять ібупрофен у вигляді таблеток, для перорального застосування. Для запобігання гіркому смаку і побічних ефектів препарату розробниками використано фосфоліпон 80Н, насиченим лецитином, для отримання таблеток методом суміжного вологого гранулювання. Потім гранули покривають з використанням різних плівкоутворюючих агентів (Kollicoat SR 30, Amprac 01, Kollidon 90F, Eudragit RD 100) з отриманням чотирьох партій 1–4. Покриті гранули формували з підсолоджувачем (аспартам), розріджувачем на основі маніту (Pearlitol SD 200) і Kollidon CL (1-4К) або Explotab (1-4E) дослідники додавали як супердезінтегранти і ущільнювали при низькій силі стиснення. Таким чином, за допомогою відповідної комбінації ДР розробниками запропоновано склад і технологію таблеток з уповільненим вивільненням ібупрофену з використанням простих і традиційних методів [2].

Також маскування смаку і запаху АФІ у таблетках використовують використовують допоміжні речовини плівко утворюючі, коригенти смаку і барвники для нанесення плівки на таблетки-ядра, отримані методом прямого пресування і вологого гранулювання.

В умовах фармацевтичного виробництва таблетовані форми методом прямого пресування одержують з суміші лікарських і допоміжних речовин та методом вологого гранулювання. Між двома означеними методами промислового виробництва таблеток є зв'язок. В даний час дослідження стадій

вологого гранулювання і таблетування проводять з діапазоном умов обробки, щоб спробувати визначити фармако-технологічні показники таблетки, що виробляється при кожній силі стиснення, перед вибором необхідних виробничих умов. Ці дослідження здійснюються, як в процесах сухого гранулювання з використанням валкових ущільнювачів, так і в процесах вологого гранулювання з використанням грануляторів з псевдозрідженим шаром або змішувачів з високим зсувом. Дослідження взаємозв'язку між вологою грануляцією і фармако-технологічними показниками таблетки для поліпшення розуміння ефектів процесів висхідного потоку та впливу на кінцеву міцність таблетки і дозволить більш ефективно розробляти таблетки, знижуючи витрати і ресурси [3].

Для обґрунтування складу таблетованих форм, отриманих методом вологого гранулювання першочергово досліджують фізико-хімічні властивості діючих речовин АФІ, які зумовлюють також вибір допоміжних речовин.

Науковцями доведено, що високодозові ліпідні матричні таблетки з профілями з уповільненим вивільненням можуть бути успішно вироблені методом вологого гранулювання [4].

Технологія вологого гранулювання дуже часто використовується для приготування вільно сипких гранулятів у виробництві таблеток та капсул. Важливо щоб отримані за даною технологією гранули були відповідним чином висушені перед подальшою обробкою. Процес сушіння, спосіб його здійснення та тривалість впливають не тільки на кінцеві властивості гранул, а також на якість кінцевого продукту. Важливо щоб цей процес був цілком контрольованим та керованим, а результат цілком передбачуваним [5].

Як фізичний процес грануляція відноситься до дії або процесу, в якому первинні частинки порошку пристосовані до формування більших об'єктів, які називаються гранулами. Саме процес збільшення розміру, в якому дрібні або грубі частинки перетворюються на фізично міцніші, збільшені агломерати, що мають хороші властивості сипкості течії, кращу стисливість і однорідність. Метод грануляції можна розділити на два основних типи, а саме вологу

грануляцію, яка використовує рідину для зв'язування первинних частинок порошку разом і сухе гранулювання, яке використовує силу стиснення.

На сучасному етапі фармацевтичні виробники, використовуючи нові поліморфні форми АФІ віддають перевагу процесу вологого гранулювання, тому що безпосередньо стиснення не є найбільш прийнятною технологією для багатьох активних речовин, які застосовуються у високих дозах. Використання нового обладнання у псевдозрідженому шарі усуває всі проблеми при вологій грануляції таблетмас активних речовин чутливих до гідролізу. Грануляцію використовують головним чином для поліпшення потоку і стисливості порошків і для запобігання сегрегації компонентів суміші. Розмір частинок гранул переважно залежить від кількості та швидкості подачі гранулюючої рідини.

Для виготовлення таблеток з модифікованим вивільненням методом вологого гранулювання у якості допоміжних речовин використовують високомолекулярні сполуки – похідні полімери целюлози та ін.

Окремі дослідження проводяться розробниками для створення дражувального та плівкового покриття на таблетки. У сучасному фармацевтичному виробництві таблеток, вкритих оболонкою часто використовують готові суміші плівкового покриття.

Нами проведено відбір і систематизацію застосування допоміжних речовин виробниками таблетованих препаратів за функціональним призначенням з асортименту допоміжних речовин дозволених для сучасного фармацевтичного виробництва, зареєстрованих в Україні лікарських засобів. У процесі дослідження застосовували методи системного і статистичного аналізу електронної та паперової інформації, як об'єкт використана інформація електронної версії «Довідник лікарських засобів» станом на 01.09.2019 року.

За результатами здійсненого аналізу встановлено, що таблетовані препарати займають провідну позицію серед трійки лідерів на фармацевтичному ринку України, оскільки мають переважний обсяг у сучасному фармацевтичному

виробництві серед зареєстрованих в Україні біля 50%. Тоді як розчини охоплюють біля 15% асортименту готових фармацевтичних препаратів. Капсули мають обсяг номенклатури фармацевтичного виробництва біля 10%, порошки дозовані, гранули, саше – 6,8%. М'які лікарські форми (мазі, пасти, лініменти, гелі, супозиторії, овулі та ін.) близько 7% (розподіл наведено у діаграмі на рисунку 1).

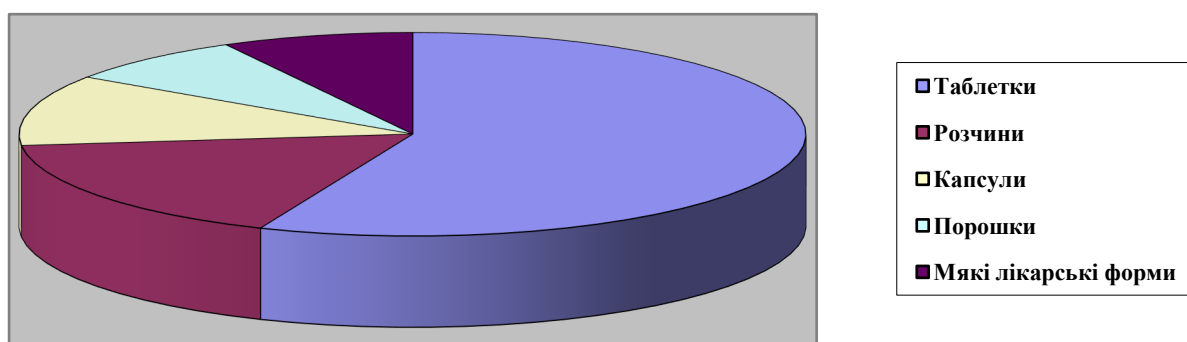


Рисунок 1. Обсяги номенклатури ТОП-п'ятірки лідерів лікарських форм сучасного фармацевтичного виробництва.

Проведений аналіз асортименту таблетованих препаратів дозволяє констатувати, що номенклатура таблеток, вкритих оболонкою домінує над номенклатурою таблеток без оболонки (рис. 2).

Домінуючою у сучасному фармацевтичному виробництві для виготовлення таблеток як методом прямого пресування так і вологої грануляції є група допоміжних речовин – наповнювачі.

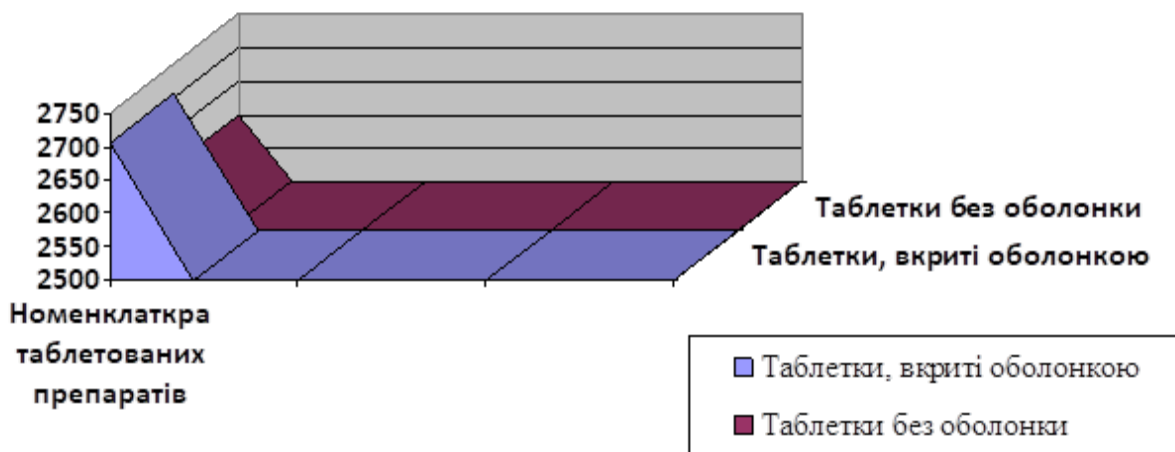


Рисунок 2. Порівняльний аналіз номенклатури й асортименту таблеток, вкритих оболонкою і таблеток без оболонки.

В групі наповнювачів лактоза моногідрат складає 50% випадків використання в якості ДР у виробництві таблеток. В залежності від методу виробництва використовується лактоза з різними фармако-технологічними властивостями. Для вологої грануляції розмір часток становить від 70 до 230 мкм, а для прямого пресування від 70 до 100 мкм. Насипна густина для вологої грануляції становить $0,535 \text{ г/см}^3$, а густина після усадки – $0,80 \text{ г/см}^3$. Встановлено, що для лактози, яка використовується у випадку прямого пресування межі насипної густини мають діапазон, який вміщується в межі лактози для вологої грануляції [1].

У групі наповнювачів за обсягом використання мають рейтинг похідні целюлози. Серед наповнювачів мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) посідає друге місце за частотою використання у виробництві таблеток. В якості ДР використовуються різні типи мікрокристалічної целюлози (від МКЦ 12, МКЦ 101 до МКЦ 802). Типи МКЦ розрізняються за розміром частинок, насипною густиною і вмістом вологи. МКЦ зустрічається найчастіше у склад таблеток – у понад 30% номенклатури таблеток Також використовується целюлоза порошкоподібна, целюлоза мікрокристалічна силікатована; целюлоза мікрокристалічна гранульована, мікрокристалічної целюлози фосфат для

таблеток вкритих оболонкою. Слід зазначити, що у свою чергу фармако-технологічні властивості МКЦ впливають на технологічні стадії виробництва таблеток. Так, удосконалення методу прямого пресування вибір у якості наповнювачів солей кальцію, магнію та натрію, ряд переваг такий: домінує використання кальцію гідрофосфату безводного; кальцію карбонат; кальцію фосфат; кальцію гідрофосфат дигідрат; кальцію сульфат. На третій позиції в групі наповнювачів знаходиться маніт. До позитивних властивостей маніту відносяться: велика площа поверхні після гранулювання, відмінні зв'язуючі властивості, низька гігроскопічність, хімічна інертність, можливість використання як для прямого пресування так і для вологої грануляції.

Висновки.

1. За результатами здійсненого системного аналізу фармако-технологічних аспектів для обґрунтування вибору допоміжних речовин у промисловому виробництві таблетованих лікарських препаратів як наукове підґрунтя визначено основні методи і технології промислового виробництва таблеток.

2. Проаналізовано частоту використання груп допоміжних речовин за їх функціональним призначенням й наведено приклади вибору допоміжних речовин за їх функціональним призначенням, а саме асортименту групи ексципієнтів-наповнювачів у промисловому виробництві таблеток.

Список літератури.

1. Попова М.Е., Лещишин М.М. Сучасні матеріали і технології виробництва виробів широкого вжитку та спеціального призначення. Промислова фармація, URL: https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/11602/1/NRMSE2018_V1_P595-596.pdf (Дата звернення: 08.03.2019)
2. Affect of Wet Granulation on the Properties of Ascorbic Acid and Caffeine Tablets: A Comparative Study, Md Abul Haider Shipar / International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR) URL:<http://www.ijpsr.info/docs/IJPSR15-06-01-021.pdf> (Дата звернення: 15.03.2019)
3. Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy, ISSN 2312-0967. Pharmaceutical review. 2016. № 2
4. Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, URL:<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S093964110700392X?via%3Dihub> (Дата звернення: 08.03.2019)
5. Form conversion of anhydrous lactose during wet granulation and its effect on compactibility / K. R. Shah, M. A. Hussain, M. Hubert, S. I. Farag Badawy // Int. J. Pharm. – 2008. – Vol. 357, N 1/2. – P. 228–234. URL: <https://nmapo.edu.ua/zagruzka/DrAr/DrAndriyh.pdf> (Дата звернення: 08.03.2019)