

© Коллектив авторов, 2005

*И. В. Воскобойникова¹, С. Б. Авакян⁴, Т. А. Сокольская²,
И. И. Тюляев⁴, В. Л. Багирова³, В. К. Колхир², Г. С. Сакович²*

СОВРЕМЕННЫЕ ВОСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ОПТИМИЗАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

¹ ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»;

² ВНИИ лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР),

³ Институт стандартизации, Москва;

⁴ ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин», Московская область; Россия

В современных условиях конкурентоспособность лекарственных препаратов определяется не только направлением их действия, актуальностью, но и уровнем качества, соотношением качество-цена. В создании условий для производства конкурентоспособных твердых дозированных лекарственных форм, в частности, таблеток, существенное значение имеет научно обоснованный подбор качественных вспомогательных веществ. В разработке и совершенствовании производства современных твердых дозированных лекарственных форм ведущую роль играют высокомолекулярные соединения, позволяющие создавать лекарственные препараты с прогнозируемыми биофармацевтическими и технологическими параметрами. В отечественном фармацевтическом производстве все более широко начинает внедряться новое поколение высокомолекулярных вспомогательных веществ, выпускаемых зарубежными фирмами. Широкий спектр новых синтетических полимеров, создающих условия для контролируемого высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы, позволяет создавать оптимальные условия для реализации активности лекарственных веществ различной химической структуры и направления действия. Внедрение в практику супердизинтеграторов дает возможность существенно улучшить биодоступность плохо растворимых лекарственных веществ и сохранить высокий уровень качества, твердости, прочности таблеток. Использование новых, универсальных высокомолекулярных вспомогательных веществ, сочетающих несколько функций, создает предпосылки для оптимизации технологического процесса. Таким образом, расширение ассортимента вспомогательных средств за счет нового поколения высокомолекулярных соединений создает новые возможности для совершенствования процесса таблетирования и качества таблеток.

Отечественный фармацевтический рынок характеризуется в настоящее время высокой насыщенностью и большой долей аналогов, дженериков. В этих условиях конкурентоспособность лекарственного препарата определяется не только его актуальностью, востребованностью, но и уровнем качества, а также соотношением качества и цены.

Все параметры качества лекарственного средства в той или иной степени зависят от используемых вспомогательных веществ, поэтому их оптимальному подбору уделяется все большее внимание.

Состав используемых вспомогательных веществ существенно влияет также на условия проведения технологического процесса, структурно-механические показатели и потребительские свойства готового продукта, а следовательно, — на его стоимость.

В настоящее время имеется большой ассортимент (около 6000 наименований) вспомогательных веществ, используемых в производстве твердых дозированных лекарственных форм, в частности, таблеток [1]. В зависимости от физико-химических свойств действующих (лекарственных) веществ, метода их получения, рекомендуемых дозировок и целого ряда других факторов, применяют вспомогательные вещества, играю-

щие различную роль: наполнителей (разбавители), разрыхлителей (дизинтеграторы), антифрикционных (скользящие, смазывающие) средств, корректоров вкуса, регуляторов динамики высвобождения действующего вещества, красителей и ряд других [1 – 3]. Однако четкого разделения вспомогательных веществ по их роли в лекарственной форме нет. Одно и то же вещество, в зависимости от способа его применения, может использоваться с разными целями.

В качестве наполнителей (применяют для получения таблеток с дозировкой действующего вещества до 10 мг) наиболее часто используют картофельный крахмал, вводимый внутрь гранулята, а также сахарозу, лактозу, глюкозу, магния карбонат, кальция карбонат, мочевины, маннит и другие [1, 2].

Разрыхляющие субстанции вводятся в таблетки с целью улучшения их распадаемости в желудочно-кишечном тракте, что необходимо для высвобождения и последующего всасывания действующего вещества. В качестве разрыхлителей используются вещества различной химической природы: картофельный крахмал, применяемый на стадии опудривания таблетной массы, а также метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, кислота альгиновая и ее натриевые соли,

амилопектин (улучшает распадаемость за счет набухания), твины (улучшают смачиваемость частиц), смесь лимонной или винной кислоты с натрия гидрокарбонатом (разрушает таблетку в водной среде за счет газообразования). Дезинтегранты обычно подбираются индивидуально, так как одно и то же вещество способно улучшать растворимость одних лекарственных средств и затруднять — других [4 – 7].

С целью улучшения текучести, повышения точности дозирования порошкообразного материала, обеспечения необходимых технологических свойств гранулята и таблеток используются связывающие вещества, увлажнители: вода, этанол, сахарный сироп различной концентрации, 5 – 10 % раствор крахмального клейстера, 5 – 20 % растворы поливинилпирролидона, 1 – 10 % растворы желатина и гуммиарабика, 1 – 2 % водные растворы метилцеллюлозы и оксипропилметилцеллюлозы, 4 – 8 % спиртовые растворы этилцеллюлозы, гели альгиновой кислоты, альгинаты и другие. Их состав и количественное соотношение подбираются индивидуально в каждом конкретном случае [1, 5, 8].

Антифрикционные (уменьшающие трение) вещества увеличивают сыпучесть гранулята, предотвращают прилипание таблетлируемой массы к рабочим частям, облегчают выталкивание таблетки из матрицы. Их подразделяют на 3 подгруппы: I — скользящие (крахмал, тальк, каолин, аэросил, обезжиренный молочный порошок, полиэтиленоксид-4000); II — смазывающие (стеариновая кислота и ее соли, вазелиновое масло, твин, полиэтиленоксид-400, кремнийуглероды); III — вещества, препятствующие прилипанию (тальк, крахмал, кислота стеариновая, ее кальциевая и натриевая соли) [6].

Красители и пигменты в производстве твердых дозированных лекарственных форм, в том числе таблеток, используются с целью улучшения товарного вида готового продукта, а также в качестве маркеров, указывающих на особые свойства данного препарата: его принадлежность к определенной фармакотерапевтической группе (снотворные, наркотические средства); высокий уровень токсичности (ядовитые) и другие. Из отечественных фармацевтических красителей используются индигокармин (синий); тропеолин 0 (желтый); кислотный красный 2С (красный); диоксид титана (белый) и другие. В Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ХНИХ-ФИ) созданы новые красящие материалы (церулезум, руберозум, флаварозум, оранжерозум), которые можно использовать в производстве дражированных таблеток. Исследуется возможность применения новых природных красителей, в частности, хлорофилла и каротиноидов. За рубежом для окрашивания твердых дозированных лекарственных форм используют красящие вещества, относимые к группе пигментов [9].

Важная роль вспомогательных веществ в реализации потенциальной активности действующего вещества лекарственной формы, а также в технологическом процессе обуславливают ряд предъявляемых к ним требований. Они должны обладать необходимой хи-

мической чистотой, стабильностью физических показателей, фармакологической индифферентностью. В совокупности они должны обеспечивать оптимальность технологического процесса, иметь достаточную производственную базу, доступную стоимость [10].

Значительное количество используемых в настоящее время отечественной фармацевтической промышленностью вспомогательных веществ включено в Государственный реестр лекарственных средств; на эти вещества оформлены фармакопейные статьи, регламентирующие их качество.

При разработке таблетированных лекарственных форм, подборе вспомогательных веществ, большое значение имеет использование накопленного опыта их применения и экспериментального изучения. Анализ данных, приведенных в публикациях последних лет, свидетельствует о том, что многие вещества, считавшиеся ранее индифферентными, не вполне соответствуют такой характеристике. Так, было установлено, что лактоза, считавшаяся долгое время одним из наиболее индифферентных разбавителей, может активно влиять на фармакокинетику и активность некоторых лекарственных веществ. В результате комплексобразования она снижает терапевтический эффект изониазида [11]. В присутствии лактозы увеличивается скорость всасывания тестостерона, а также высвобождение фенобарбитала из твердых дозированных лекарственных форм. Лактоза, а также сахароза и глюкоза, существенно снижают всасывание кофеина из желудочно-кишечного тракта [11]. Такие вещества основного характера, как карбонат магния, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы снижают устойчивость солей алкалоидов в таблетках [12].

Многие лекарственные вещества в присутствии определенных вспомогательных компонентов становятся неустойчивыми и претерпевают химические изменения [13 – 16]. А. И. Тенцова установила, что резобция фторацизина из таблеток, содержащих лактозу и сахарозу, на 15 – 20 % ниже, чем из таблеток, содержащих кристаллическую целлюлозу и кальция фосфат двухзамещенный [17]. Тальк в больших количествах может вызывать раздражение слизистой оболочки желудка и образование гранулем [18].

Таким образом, вспомогательные компоненты не являются пассивной составляющей лекарственной формы. Препараты, содержащие одну и ту же действующую субстанцию, но разный состав вспомогательных веществ, могут различаться по эффективности и другим характеристикам.

Особое значение имеет научно обоснованный подбор вспомогательных веществ для создания пероральных лекарственных форм препаратов, действие которых может осуществляться только в определенных, специально создаваемых с помощью вспомогательных веществ, условиях. Это, в частности, относится к препаратам, активная субстанция которых разрушается в кислой среде желудка, а также лекарственным формам пролонгированного действия, требующим определенного, строго дозированного выхода активного начала из лекарственной формы, и ряду других. В лекарственных

формах такого рода вспомогательные вещества фактически являются неотъемлемой частью препарата.

Многообразие химической структуры, физико-химических свойств, направленности действия и фармакокинетического поведения лекарственных веществ, а также производственно-экономические и коммерческие задачи обуславливают необходимость постоянного поиска новых соединений для разработки и совершенствования лекарственных форм [19, 20].

В производстве таблеток в качестве вспомогательных веществ широко используются различные высокомолекулярные соединения, как природные, так и синтетические. В последние годы наряду с ними начали применяться и новые.

Ряд зарубежных фирм производят в настоящее время новые полимерные материалы, которые позволяют прогнозировать определенные технологические и биофармацевтические параметры лекарственных препаратов.

В качестве материала для оболочек таблеток за рубежом применяются сополимеры акриловой и метакриловой кислот. Особое место среди них занимают субстанции, выпускаемые фирмой "Rohm Pharma" (Германия), под общим названием "Eudragit". Они представляют собой органические растворы или водные дисперсии синтетических сополимеров метакриловой кислоты и ее сложных эфиров. В зависимости от соотношения карбоксильных и эфирных групп, эти полимеры растворяются при различных значениях pH. Наряду с чувствительностью к pH среды они могут

различаться и скоростью растворения. Их используют для получения оболочек таблеток, позволяющих регулировать место выхода или скорость выхода действующего вещества из лекарственной формы, или одновременно — место и скорость выхода. Так, Eudragit E является слабым основанием, используется для создания покрытий, растворимых в желудке. Вещества семейства Eudragit L обеспечивают высвобождение активного вещества в различных отделах кишечника: Eudragit L100 – 55 и Eudragit L30-D-55 — в 12-перстной кишке; Eudragit L-100 — в области тонкого отдела до подвздошной кишки. Eudragit S 100 растворим в диапазоне pH от 6,0 до 7,5, характерном для области вблизи толстой кишки. Для создания пероральных форм с pH-независимым высвобождением действующего вещества используются представители семейств RL, RS и NE (табл. 1). Широкий спектр модификаций сополимеров, выпускаемых фирмой, позволяет создавать оптимальные условия для реализации активности веществ различной химической структуры и направления действия [21 – 27].

Ряд синтетических полимеров, создающих условия контролируемого высвобождения действующих веществ из твердых дозируемых лекарственных форм, выпускаются также фирмой BASF под общим названием "Колликоут" (табл. 2). Среди них — вещества для создания оболочек, устойчивых или растворимых в кислой среде желудочного сока, а также покрытий, обеспечивающих пролонгированное или, наоборот, моментальное высвобождение действующего вещества из лекарственной формы. Некоторые из полимеров (Колликоут VAC) могут быть использованы и для создания оболочки таблеток, и в качестве матрицы для контролируемого высвобождения действующего вещества [28 – 30].

На основе поливинилпирролидона (ПВП) создан ряд продуктов, нашедших применение в современной фармацевтической технологии. Фирма BASF выпускает большой ассортимент модификаций ПВП различного назначения под общей маркой "Коллидон". В производстве твердых дозированных лекарственных форм наиболее широкое применение нашли Plasdone K, Polyplasdone и Plasdone S630 (табл. 3). Plasone K используется как модификатор вязкости и солубилизатор, а также как связующее средство для гранул и регулятор высвобождения действующего вещества. Plasdone S630 обеспечивает возможность прямого прессования и сухой грануляции, может также использоваться в качестве пластификатора для пленочных покрытий [31 – 34]. Смесь моногидрата лактозы и двух полимеров, Коллидона 30 и Коллидона C1 (фирменное название "Лудипресс"), представляющая собой гранулят определенного размера, применяется в качестве универсального вспомогательного средства. Лудипресс может использоваться и как наполнитель, и как связующее средство, а также с целью улучшения сыпучести технологического материала и распадаемости таблеток [29 – 30].

Важное место в технологии твердых дозированных лекарственных форм занимают различные модифика-

Таблица 1
Сравнительная характеристика лаков "Эудрагит"

Коммерческое название	Строение радикала (R) сополимеров	Основные свойства получаемых оболочек	Назначение лекарственной формы
Eudragit E	$-\text{NH}_3^+$	Растворяются только в кислой среде	Высвобождение ЛВ* в желудке
Eudragit S100	$-\text{H}^+$	Трудно растворимы при pH 7,0	Высвобождение ЛВ вблизи толстой кишки
Eudragit L100	$-\text{H}^+$	Легко растворимы при pH > 6,0	Высвобождение ЛВ в кишечнике, от тонкого отдела до подвздошной кишки
Eudragit RS, Eudragit RL	$-\text{NH}_3^+$ и $-\text{N}^+$	Набухают, создают возможность диффузии ЛВ во всем диапазоне pH	Постепенное высвобождение ЛВ во всех отделах ЖКТ**, пролонгированное действие
Eudragit L 30-D-55 и L 100 – 55	$-\text{H}^+$	Растворяются при pH > 5,5 – 6,0	Высвобождение ЛВ в 12-перстной кишке
Eudragit E 30-D	Не содержит основных групп	Ограниченно проницаемые и гидролизующие пленки	Пролонгированное высвобождение ЛВ

* ЛВ — лекарственное вещество

** ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

ции и производные целлюлозы [35]. Они используются на разных стадиях технологического процесса и, в зависимости от особенностей структуры и способа применения, могут играть различную роль.

С 1962 года в производстве таблеток используется микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ). Ее получают путем частичного гидролиза хлопковой целлюлозы кислотой хлористоводородной. Существующие марки МКЦ различаются по степени полимеризации; наиболее часто используются марки МКЦ “Авицел” и “Ви-вапур” с размером частиц 50 – 160 мкм. МКЦ описана в Британской, Европейской фармакопеях и в фармакопее США. Одним из достоинств МКЦ является высокая стоимость. МКЦ не растворяется в воде, кислотах, органических растворителях. Кристаллиты МКЦ используют как сухое связывающее средство, как разбавитель, а также для улучшения распадаемости таблеток. Рядом авторов показана возможность использования кристаллитов и в качестве каркасообразующего вещества для растворимых и не растворимых в воде субстанций [36, 37]. МКЦ совместима с различными лекарственными веществами, особенно влажочувствительными. Как дезинтегрант МКЦ эффективна в смеси с крахмалом и продуктами его модификации. Несмотря на относительную химическую инертность, МКЦ при определенных условиях может взаимодействовать с компонентами лекарственной формы. Так, при ее растирании с ацетилсалициловой кислотой в вибротельнице образуются “привитые комплексы” [38].

Как известно, первичным механизмом высвобождения растворимых действующих веществ из таблетки является диффузия через слой геля, а нерастворимых — поверхностная эрозия (деструкция) таблетки. Универсальным материалом для производства растворимых матричных таблеток является инертный фармацевтический наполнитель гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), описанная во всех специализированных справочниках. Широкий диапазон молекулярных масс этого соединения позволяет легко обеспечить гелеобразование с заданным значением относительной вязкости.

В качестве каркасообразующих субстанций для получения инертных матриц используют различные, не растворимые в воде полимеры, наиболее широко — этилцеллюлозу. Этот не растворимый в жидкостях желудочно-кишечного тракта полимер создает барьер, регулирующий диффузию действующих веществ таблеток; он может применяться и в качестве матрицы в скелетных таблетках, и в качестве оболочки таблеток, драже, пеллет, микрокапсул [39].

Набухающие в воде производные целлюлозы (гидроколлоиды), такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, оксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ, метоцел марки “Премиум”) могут играть различную роль. Их используют для получения гидрофильных матричных систем, в качестве связующих компонентов в грануляте и в качестве загустителей [39 – 41].

Для создания кишечнорастворимых лекарственных форм часто используют ацетилфталилцеллюлозу (АФЦ), представляющую собой смешанный эфир целлюлозы, уксусной и фталевой кислот [42]. В зависимости от содержания фталильных и ацетильных групп, ряда других условий, она имеет разную скорость растворения. В фармацевтическом производстве наиболее часто используется АФЦ с содержанием фталильных групп 30 – 38 %, ацетильных групп — 18 – 23 % [43].

В качестве покрытий, растворимых в желудке, используют полимеры, содержащие аминогруппы: ди-этиламиноцеллюлозу, бензиламиноцеллюлозу и другие [43]. Для нанесения водорастворимых покрытий на поверхность таблеток применяют растворы поливинилпирролидона, метилцеллюлозы [44, 45], натриевой и алюминиевой солей карбоксиметилцеллюлозы [46], оксипропилметилцеллюлозы [41], полиэтиленоксида [47], шеллака и другие материалы [48].

Натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na CMC) используется в качестве эмульгирующего, гель-образующего и связывающего агента. Используемый в виде оболочки таблетки, этот полимер может играть также роль регулятора высвобождения действующего (лекарственного) вещества [49].

Как известно, из двух существующих методов таблетирования экономически существенно более выгоден метод прямого прессования [3, 50 – 52]. Однако этот метод может быть использован лишь в том случае, если таблетлируемый материал имеет определенные свойства: хорошую сыпучесть, прессуемость, хорошее адгезионное взаимодействие лекарственных и вспомогательных веществ и ряд других. Кроме того, этот метод не всегда может обеспечить однородность дозирования лекарственных веществ и необходимые

Таблица 2

Характеристики полимеров марки “Колликуот”

Коммерческое название	Состав и свойства	Назначение
1. Колликуот VAC	Сополимер винил-ацетата и кротоновой кислоты, порошок. Требуется специальной предварительной обработки для создания оболочки таблеток	1. Создание оболочек, растворимых и не растворимых в желудочном соке 2. Создание матриц для контролируемого высвобождения ЛВ*
2. Колликуот MAE 30 DP	Сополимер метакриловой кислоты и этил-акрилата, 30 % водная дисперсия. Содержит лаурилсульфат натрия и полисорбат 80. Растворим при pH > 5,5	Создание гастрорезистентных покрытий на таблетки, пеллеты, драже, капсулы
3. Колликуот MAE 100P	Состав и свойства такие же, как у N2	Такое же, как у N2
4. Колликуот SR 30D	Поливинилацетат, не растворим в воде	Создание проницаемых покрытий для пролонгированного, pH-независимого высвобождения ЛВ
5. Колликуот IR	Блокполимер полиэтиленгликоля и поливинилового спирта	Создание покрытий для моментального высвобождения ЛВ

качества таблеток. Лишь 10 % лекарственных порошков, обладающих необходимыми свойствами, могут подвергаться прямому прессованию [53, 54]. В качестве веществ, обеспечивающих возможность прямого прессования, применяются МКЦ [53], поливинилпирролидон в сочетании с лактозой [55], модифицированный поливинилпирролидон (пласдон S630), модифицированный крахмал, аэросил, кальция дифосфат, мальтодекстроза и другие [28, 31, 54].

Основная масса лекарственных порошков требует специальной подготовки перед таблетированием. С этой целью используется метод получения таблеток, предусматривающий гранулирование порошка перед таблетированием. Задачей гранулирования является формирование частиц определенных размеров, формы, структуры и физических свойств. Гранулирование позволяет корректировать технологические свойства порошков, обеспечивает более равномерное распределение активного компонента, более точную массу таблетки и дозу действующего вещества, снижает влияние температуры и влажности на качество таблеток [55, 56].

В настоящее время используется несколько способов гранулирования; наиболее широко применяется метод влажного гранулирования — многоступенчатый процесс, включающий обычно около 8 стадий. Этот метод в большинстве случаев наиболее эффективен, однако весьма трудоемок. Использование новых материалов в качестве связующих компонентов позволяет сократить число стадий. Так, применение в качестве наполнителя и связывающего средства специально обработанного крахмала (высушивание центрифугированием) “Преджель”, “Prejel PA5 PH” [57, 58], выпускаемого фирмой AVEBE (Голландия), позволяет сократить стадии замачивания и варки крахмального геля и, следовательно, сократить затраты.

В некоторых случаях возможно применение методов сухого гранулирования [59], что существенно снижает затраты. Возможность сухого гранулирования обеспечивает, в частности, применение ПВП, модифицированного ПВП (пласдон S 630), а также МКЦ, Na CMC и некоторых других связывающих средств [28, 31, 54].

Связывающие компоненты, используемые при влажном гранулировании, неодинаково влияют на распадаемость таблеток. Многие из них ухудшают распадаемость. При сравнительном изучении установлены существенные различия по степени влияния на распадаемость таблеток между этилцеллюлозой, поливинилпирролидоном, карбоксиметилцеллюлозой, метилцеллюлозой и желатином [60]. Не ухудшает, а, наоборот, улучшает распадаемость таблеток декстрин (primogran W фирмы AVEBE), который может одновременно играть роль наполнителя и связывающего средства [61]. Исследование влияния на распадаемость таблеток различных модификаций Na CMC показало, что наилучшими свойствами в этом отношении обладает продукт с высокой степенью полимеризации и небольшим числом карбоксильных групп [62].

С целью ускорения дезинтеграции таблеток используются различные разрыхлители (перечислены выше, в начале статьи). Наряду с ними в последние годы все более широко применяются так называемые “супердезинтегранты” [63 – 67]. Они представляют собой поперечно сшитые полимеры, получаемые на основе картофельного крахмала, карбоксиметилцеллюлозы или поливинилпирролидона. Набухая в воде, но не растворяясь, они создают условия для ускоренного распада таблетки. По сравнению с обычными дезинтеграторами, они действуют значительно сильнее, используются в меньших количествах. Как показала практика, введение супердезинтеграторов существенно повышает распадаемость таблеток и высвобождение мало растворимых в воде лекарственных веществ, в частности, флавоноидов. Использование слишком большого количества супердезинтегранта, с целью повышения растворимости гидрофобных лекарственных веществ, может приводить к противоположному результату [68, 69].

Супердезинтегранты различаются между собой по степени набухания в воде и выраженности капиллярного действия, т.е. по механизму действия. Так, натриевые соли поперечно сшитого частично модифицированного крахмала (Примоджель (Primojel, AVEBE) Explotab) обладают высокой способностью к набуханию в воде и низким капиллярным (капиллярообразующим) действием; натриевая соль поперечносшитой карбоксиметилцеллюлозы (Примелоза (Primellose, AVEBE) Ac-Di-Sol) — средней степенью набухания и высокой степенью капиллярного действия; поперечносшитый поливинилпирролидон (кросповидон) — низкой степенью набухания и выраженным капиллярным действием. Обычный крахмал обладает низкой степенью набухания и низким капиллярным действием. Поэтому, в зависимости от химической структуры, физико-химических свойств лекарственного вещества, используемых вспомогательных компонентов, более выраженным может быть эффект того или другого супердезинтегранта. Так, растворимость нифедипина в таблетках, содержащих гликолят крахмала или натрия кроскармелозу, была значительно выше, чем в таблетках, содержащих кросповидон [70].

Таблица 3
Характеристики полимеров фирмы BASF, получаемых на основе поливинилпирролидона (ПВП) или его сополимера

Коммерческое название, синонимы	Структура, молекулярная масса (ММ)	Назначение
Plasdone K (Повидон USP)	ПВП, 30 000	Модификатор вязкости, солубилизатор, связующее средство для гранул, регулятор высвобождения ЛВ
Polyplasdone (кросповидон)	Поперечно сшитый ПВП	Дезинтегратор для плохо растворимых ЛВ
Plasdone S630 (Соповидон)	Сополимер ПВП и винилацетата	Связующее средство для прямого прессования, сухой грануляции. Пластификатор для пленочных покрытий

Супердезинтегранты могут использоваться как самостоятельно, так и в различных комбинациях друг с другом или с обычными разрыхлителями, в зависимости от конкретных условий (степень гидрофобности активного ингредиента, рН среды и др.) [63, 71].

Особую роль играют супердезинтегранты в тех случаях, когда есть необходимость использования в технологическом процессе lubricанта — антифрикционного вещества, добавляемого для предотвращения нагревания таблетной массы в прессовальной машине [72]. В этих случаях добавление lubricанта в достаточной дозе существенно снижает распадаемость таблетки, а применение обычных разрыхлителей в эффективных дозах может существенно снизить прочность (твердость) таблетки. Использование супердезинтегранта позволяет в десятки раз ускорить распадаемость и в то же время сохранить необходимую твердость таблетки [73].

При сравнительном изучении супердезинтегрантов установлено, что более стабильный эффект наблюдается у разных партий натрия гликолята (модифицированный поперечносшитый крахмал), по сравнению с разными партиями натрия кроскармеллозы (поперечносшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза) [74].

В России официально зарегистрированы супердезинтегранты, выпускаемые фирмой AVEBE (Нидерланды) — натриевый гликолят крахмала (Примогель, НД 42–11282–00) (Нидерланды) и натрия кроскармеллоза (Примелоза, НД 42–11281–00). Под общим названием “Primojel” фирма выпускает несколько модификаций натриевой соли поперечносшитого, частично окисленного О-карбоксиметилированного картофельного крахмала. В зависимости от содержания в молекуле ионов натрия (нормируется от 2 до 5 %), они подразделяются, согласно Фармакопее США [64], на 3 типа (А, В, С), различающиеся по степени вязкости образуемых ими гелей, рН и ряду других свойств. В отличие от обычного крахмала, Primojel в оптимальной дозе не уменьшает твердость таблетки. Как показала практика, применение супердезинтегрантов семейства “Primojel” целесообразно, в частности, при производстве рецептуры с высоким содержанием активного вещества [75].

Важным моментом является тот факт, что фирма AVEBE производит также ряд связывающих веществ, наполнителей и других вспомогательных материалов, хорошо совмещающихся с супердезинтегрантами. Так, хорошие результаты были получены по тестам “Распадаемость” и “Растворение” таблеток метронидазола и ацетаминофена, в состав которых были введены такие вспомогательные вещества, выпускаемые этой фирмой, как Prejel (Преджель крахмала — наполнитель), картофельный крахмал нативный (разрыхлитель, зарегистрирован в РФ — НД 42-10337-99, фирма AVEBE, Нидерланды), Primojel (натриевая соль модифицированного поперечно сшитого крахмала — супердезинтегрант) [58].

Приход на отечественный рынок зарубежных фирм, производящих качественные традиционные вспомогательные вещества и вспомогательные вещества нового

поколения, создает условия конкуренции различных производителей этой продукции и возможность у потребителя выбрать оптимальные варианты вспомогательных веществ, которые могут обеспечить необходимый уровень качества лекарственных препаратов и рентабельность их производства.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Бугрин, С. М. Шевченко, Ю. Б. Юрисенко и др., *Всероссийная научная фармацевт. конференция. Тезисы докладов*, Харьков (1989), сс. 40 – 43.
2. С. М. Гуреева, Т. А. Groшовый, Е. Е. Борзунов и др., *Фармацевт. журн. (Украина)*, № 4, 79 – 84 (1994).
3. Р. В. Бобылев, Г. П. Грядунова, Л. А. Иванова и др., *Технология лекарственных форм*, Т. 2, Медицина, Москва (1991), сс. 134 – 220.
4. R. A. Miller, R. G. V. Down, C. H. Yates, and J. F. Millar, *Can. J. Pharm. Sci.*, **15**(3), 55 – 58 (1980).
5. В. И. Чуешов, Н. Е. Чернов, Л. Н. Хохлова и др., *Промышленная технология лекарств*, Т. 2, (1999), сс. 355 – 358.
6. В. Л. Багирова, Н. Б. Демина, И. А. Девяткина, *Фарматека*, № 6, 34 – 36 (1998).
7. Ю. Э. Кирш, *Хим.-фарм. журн.*, **17**(6), 7 – 11 (1983).
8. *Актуальные проблемы фармацевтической технологии*, сб. Статей, М. Т. Алюшин, И. С. Грицаенко (ред.), Науч. тр. НИИФ, 32, Москва (1994), сс. 125.
9. П. Д. Пашнев, *Материалы III Всесоюзного съезда фармацевтов*, Москва (1980), с. 105.
10. В. М. Булаев, В. К. Лепехин, С. Д. Соколов, *Всесоюз. науч. фармацевт. конф., Тезисы докл.*, Харьков (1982), сс. 24 – 25.
11. Г. С. Киселева, С. М. Выровщикова, Л. В. Сологуб, *Матер. IV съезда фармацевтов*, Воронеж (1981), с. 12.
12. В. И. Ищенко, *Фармакология*, № 4, 19 – 23 (1978).
13. В. И. Ищенко, *Всесоюз. науч. фармацевт. конф., Тезисы докл.*, Харьков (1982), с. 48.
14. В. Т. Беликов, Е. В. Компанцева, О. Т. Струсовская, *Фармация*, № 2, 23 – 25 (1996).
15. В. А. Вайнштейн, Е. Д. Этингов, *Хим.-фарм. журн.*, **10**(9), 101 – 105 (1976).
16. В. А. Вайнштейн, Г. Н. Наумчик, Е. Д. Этингов, *Антибиотики*, № 8, 679 – 685 (1976).
17. А. И. Тенцова, Г. С. Киселева, А. П. Гарбузова и др., *Всесоюз. науч. фармацевт. конф., Тезисы докл.*, Харьков (1982), с. 31.
18. P. Dahms, *Pharm. Praxis, Beilage Pharmazie*, **18**(11), 234 – 237 (1963).
19. В. А. Быков, *Науч. тр. Центра науч.-исслед. и учебно-метод. объединения. “Биомед. Технология”*, ВИЛАР, Сб. статей, Москва, вып. 2 (1995), сс. 5 – 8.
20. Л. В. Мошкова, И. С. Грицаенко, Л. Г. Кумина, Э. А. Коржавых, *Сб. статей “Фармацевтическая наука в решении вопроса лекарственного обеспечения”*, Москва (1998), ч. 1, сс. 3 – 10.
21. М. Т. Алюшин, К. В. Алексеев, В. Н. Ли, *Фармация* (1986), **35**(1), 71 – 76 (1986).
22. C. L. Mc Cormick, K. Kim, S. A. Ezzel, *J. Controlled Release*, **7**(7), 109 – 121 (1988).
23. M. Becirevich, V. Begic, *Pharmazie*, **49**(5), 339 – 342 (1994).
24. H. J. Elias, *Polimere Huthing und Wepfverlagzug*, Heidelberg (1996), ss. 24 – 28.
25. M. Dittgen, M. Durani, K. Lehman, *S. T. P. Pharma Sci.*, **6**, 405 – 437 (1997).
26. Патент USA 5225206 MKU A 61 K 9/16, 9/54 Sustaned release pranoproten preparation. Fushimi Magurani, et al., № 192563374. Оpubл. 18.03.95.
27. Патент 5492696 USA MKU A01 No. 25 / 34, 59 / 20. Controlled release microstructures. R. P. Price, P. E. Schoen, M. Tesstoff, et al., № 194563275. Оpubл. 16.01.97

28. *Продукты для фармацевтической промышленности*, Техническая информация фирмы "BASF" (2003).
29. А. П. Зуев, Н. П. Садчикова, И. И. Тюляев, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(11), 29 – 31 (2003).
30. А. П. Зуев, Н. П. Садчикова, И. И. Тюляев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **37**(10), 27 – 30 (2003).
31. Ю. Ю. Елисеев, *Автореф. докт. мед. наук*, Саратов (1994).
32. А. И. Демчук, *Всесоюз. науч. конф. "Науч.-техн. прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов"*, Тез. докл., Львов (1987), с. 78.
33. В. С. Маркин, А. Л. Иорданский, Р. Ю. Косенко, *Фармация*, № 9, 24 – 27 (1999).
34. Ф. Блюхер, *Коллидон, поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности*. Техническая информация фирмы BASF, Германия (1999).
35. Ф. Н. Капуцкий, Е. В. Иванова, Т. А. Клочкова, Т. А. Ловчинская, *Лекарственные препараты на основе производных целлюлозы*, Изд. Университета, Минск (1989).
36. С. Н. Егорова, *Автореф. канд. фармац. наук*, Москва (1985).
37. Л. К. Граковская, Э. Э. Каган, Л. Я. Нестерова и др., *Всесоюз. конфер. "Проблемы использования целлюлозы и ее производных в медицинской и микробиологической промышленности"*, Тез. докл., Ташкент (1989), с. 4.
38. А. Ю. Ягодин, А. В. Душкин, В. В. Болдырев, *Фармация*, **40**(3), 69 – 71 (1991).
39. И. А. Муравьев, *Технология лекарств*, 3-е изд., Медицина, Москва (1998).
40. А. А. Денисов, Н. С. Евтушенко, *Материалы 2-ой Международ. Науч.-практ. конф. "Здоровье и образование в 21-м веке" (12 – 14 апреля, Москва)*, Москва (2001), с. 4.
41. V. M. Lehtola, J. T. Heinamaki, P. Nikuraavo, et al., *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, **21**(12), 1365 – 1375 (1995).
42. Y. Kane, J. Rambaud, H. Maillols, et al., *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, **20**(6), 1021 – 1034 (1994).
43. Н. А. Сафронова, М. Р. Закиров, *Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения. Сб. статей*, Москва, ч. 1, сс. 216 – 221 (1998).
44. L. S. Wan, W. F. Lai, *STP Pharma Sci.*, **2**(5), 404 – 410 (1992).
45. Г. Н. Наумчик, З. С. Житомирский, Д. З. Чижиков, *Применение водных растворов полимеров для создания защитных покрытий таблеток и оболочек микрокапсул. Обзор. инф. ЦБНТИ Минмедпром*, Москва (1979), вып. 4.
46. E. A. Hosny, *Pharm. Acta Helv.*, **72**(5), 255 – 261 (1998).
47. З. С. Житомирский, *Дисс. канд. фармац. наук*, Ленинград (1975).
48. L. C. Li, G. E. Peck, *Drug Dev. & Ind. Pharm.*, **17**(1), 27 – 37 (1991).
49. Y. T. F. Ten, P. W. C. Wan, P. W. S. Heng, *S. T. P. Pharma Sci.*, **3**(8), 149 – 153 (1998).
50. М. Б. Вальтер, *Хим.-фарм. журн.*, **21**(9), 1029 – 1034 (1987).
51. O. K. Bolhuis, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **5**(5), 9 (1997).
52. M. Pulisic, R. Senjkovic, *Farmaceutski Glasnik*, **49**(6), 167 – 176 (1993).
53. R. W. Mendes, S. B. Roy, *Pharm. Technol.*, **2**, 32 – 109 (1978).
54. С. Ф. Либерман, *3-ий съезд фармацевтов Узбекистана. Тез. докл.*, Ташкент (1987), с. 61.
55. П. В. Классен, И. Г. Гришаев, И. П. Шомин, *Гранулирование*, Химия, Москва (1991).
56. H. Kokubo, S. Nakamura, H. Sunada, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**(8), 1402 – 1406 (1995).
57. C. W. Symecko, and C. T. Rhodes, *Drug development and Industrial Pharmacy*, **23**(3), 229 – 238 (1997).
58. K. R. Crowdary, N. Rama Rao, *India Drugs*, **9**(36), 598 – 600 (1999).
59. C. M. Chen, D. Alii, M. R. Igga, et al., *Drug Dev. & Ind. Pharm.*, **16**(3), 379 – 394 (1999).
60. К. В. Алексеев, М. В. Готова, А. Е. Добротворский и др., *Фармакология и фармация. Обзорная информация ВНИИ-МИ*, Москва (1987), Вып. 1, с. 67.
61. T. Kuiphuis, A. W. Arends Scholte and K. L. Gruben Rutgers, *Filler / binder in wet granulation*, A publication of the Pharmaceutical Department of AVEBE b.a. (1997).
62. N. H. Shah, J. Lazarus, P. R. Sheth, S. J. Jarowsky, *J. Pharmaceut. Sci.*, **6**, 611 – 613 (1981).
63. T. Kuiphuis, A. W. Arends Scholte, *Binders in wet granulation*, A publication of the Pharmaceutical Department (BU-IFP) of AVEBE ba, Veendem (1997).
64. Pharmacopoeia of the United States. The National Formulary.
65. USP XXVI 2003, NF21, p. 1 – 3.
66. European Pharmacopoeia, 4th Edition (2002).
67. British Pharmacopoeia (2002).
68. R. Thibert, *S. T. P. Pharma Sci.*, **2**(11), 123 – 128 (2001).
69. M. R. Lauro, M. L. Torre, I. Maggi, *S. T. P. Pharma Sci.*, **4**(11), 265 – 269 (2001).
70. G. K. Bolhuis, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2**(5), 63 – 69 (1997).
71. Н. А. Сафронова, М. Р. Закиров, *Сб. статей "Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения"*, Москва (1998), Ч. I, сс. 216 – 221.
72. C. R. Chen, *Chem. Pharm. Bull.*, № 46, 478 – 481 (1998).
73. T. A. Miller, P. Yorc, *Int. J. Pharm.*, **41**, 1 – 19 (2001).
74. G. K. Bolhuis, A. J. Smallenbroek, and C. F. Lerk, *J. Farm. Sci.*, **70**, 1328 (1981).
75. E. Ferrary, S. Rossi, M. C. Bonfery, *S. T. P. Pharma Sci.*, **6**, 459 – 465 (2000).

Поступила 15.06.04

MODERN AUXILIARY SUBSTANCES IN MANUFACTURE OF TABLETS. USE OF HIGH-MOLECULAR SUBSTANCES FOR PERFECTION MEDICINAL FORMS AND OPTIMIZATION OF TECHNOLOGICAL PROCESS

I. V. Voskobovnikova¹, S. B. Avakjan⁴, T. A. Sokolskaja², I. I. Tjuljaev⁴, V. L. Bagirova³, V. K. Kolkhir², T. C. Sakovich²

¹ Joint-Stock Company "FPK FarmVILAR," Moscow, Russia

² State Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

³ State Institute of Standardization, Moscow, Russia

⁴ "Akrikhin" Chemico-Pharmaceutical Joint-Stock Company, Staraya Kupavna, Moscow Oblast, Russia

Application of modern high molecular compounds as excipients in tablet production plays an important role in the improvement of quality and competition ability of this formulation. The new excipients give a possibility to create formulations with controlling of speed and place release of active substances in the gastrointestinal tract. The cross linked polymers as disintegrants can be used for the improvement of bioavailability of poorly soluble substances, to overcome the negative action of lubricants on the strength and hardness of tablets.