

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ ТВЕРДЫХ БЫСТРОРАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

А. М. Шевченко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

В обзорной статье приведены сведения об основных достоинствах быстрорастворимых лекарственных форм (шипучих таблеток, гранул), дается характеристика вспомогательных веществ, используемых в процессе их производства, приводится классификация по составу действующих веществ, а также основные данные по фармакокинетике сравнительно с традиционными лекарственными формами.

Одним из значимых достижений современной фармацевтической технологии является создание группы лекарственных форм с регулируемой резорбцией, среди которых в свою очередь можно выделить подгруппу быстрорастворимых препаратов. К быстрорастворимым относятся твердые лекарственные формы (порошки, гранулы, пеллеты, микросферы, таблетки, капсулы, суппозитории и др.), в которых повышение биологической доступности достигается за счет использования вспомогательных веществ и технологических приемов, ускоряющих процессы растворения или диспергирования лекарственных веществ [1].

Особую популярность завоевали шипучие (газообразующие) лекарственные формы, в которых ускорение процесса растворения или диспергирования лекарственных веществ достигается за счет реакции между карбонатами или гидрокарбонатами щелочных и щелочноземельных металлов и сухими органическими кислотами. Диоксид углерода, выделяющийся при их растворении, усиливает секреторную, всасывательную и двигательную активность желудочно-кишечного тракта, повышая биологическую доступность лекарственных веществ [2]. Благодаря полноте и скорости проявления фармакологического эффекта, скорректированному вкусу (что особенно важно для детей), удобству применения они сразу же приобрели широкую популярность.

Основными компонентами шипучих таблеток и гранул являются газообразующие вещества, составляющие от 80 до 95% их общей массы. Так, например, витаминные и минеральные препараты производятся в виде больших таблеток массой 3—4 г, где шипучая часть составляет до 95%, аспиринсодержащие препараты имеют до 90%, а противокашлевые таблетки мукалтин массой 0,3 г — 83% шипучей части [3].

Кроме газообразующих компонентов, в состав шипучих лекарственных форм входят еще более 10 групп различных вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимые технологические, физико-химические и биофармацевтические показатели. Это наполнители, солибулизаторы, комплексообразователи, корригенты запаха, цвета и вкуса, связывающие, антиадгезионные добавки, пеногасители, стабилизаторы, «внутренние дегидратанты» и др. [4].

Анализ патентной литературы и Государственного реестра лекарственных средств РФ показывает, что в шипучих таблетках содержание наполнителей (чаще всего лактозы, маннита или безводной глюкозы) находится в пределах 5—30% [5].

Связывающие вещества для шипучих таблеток и гранул должны обладать хорошей растворимостью в воде и, вместе с тем, достаточной стабилизирующей способностью, предохраняющей взаимореагирующие компоненты от преждевременной реакции. С этой целью используются различные молекулярные модификации поливинилпирролидона (ПВП) и его импортные аналоги (коллидоны), а также сополимеры ПВП с винилацетатом (так называемые сополивидоны: коллидон VA64, плаздон), производные целлюлозы (Na-КМЦ, ОПМЦ, ГПМЦ), шеллак, колликут (сополимер этилакрилата и метакриловой кислоты) [6].

Для улучшения биофармацевтических свойств быстрорастворимых лекарственных форм могут использоваться твердые дисперсии (ТД) [7]. ТД — это би- или многокомпонентные системы, состоящие из лекарственного вещества (ЛВ) и носителя. Названные системы представляют собой высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. В качестве носителя могут быть использованы различные полимеры или их комбинации (например, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, β-цик-

лодекстрин, производные целлюлозы: этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.д., а также полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой). Получение ТД направлено на улучшение растворимости малорастворимых ЛВ и оптимизации их высвобождения из ЛФ. Получение ТД (ЛВ-полимер) также может рассматриваться как один из способов устранения побочных эффектов препарата на организм за счет снижения дозы ЛВ.

В последующем при получении таблеток из гранул требуется выбор скользящих и смазывающих водорастворимых веществ (лубрикантов), уменьшающих адгезию компонентов гранул к металлическим поверхностям пресс-инструмента. В качестве таковых по литературным сведениям в шипучих таблетках используют силиконизированный бензоат натрия, полиэтиленгликоли с молекулярной массой 4000—6000, глицин, фумаровую кислоту [8], а также сорбаты калия и кальция, выполняющие дополнительно роль консервантов [9].

Для повышения стабильности лекарственных веществ в шипучих формах используют добавки, как предохраняющие препараты от деструкции, так и саму лекарственную форму от взаимодействия с окружающей средой. Например, для стабилизации ацетилсалициловой кислоты используют дигидрофосфат натрия, для витаминов групп С, Р, В, и А-янтарную кислоту [10]. Известно использование в качестве антиоксидантов α -, β - и γ -токоферолов, аскорбиновой кислоты, бутилоксианизол-галлата [11]. В последнее время нашли применение так называемые внутренние влагопоглотители или дегидратанты в виде безводных минеральных солей, например натрия сульфата, натрия карбоната, магния цитрата, которые снижают поглощение влаги воздуха таблетлируемой массой [12].

Анализируя номенклатуру шипучих препаратов в Государственном Реестре России по составу действующих веществ, можно выделить несколько основных групп [5]:

1. Препараты анальгезирующих, жаропонижающих и противовоспалительных средств (препараты кислоты ацетилсалициловой, парацетамола, ибупрофена и их комбинации с аскорбиновой кислотой).

2. Препараты противоязвенных средств (ранитидин, гистак).

3. Препараты снотворных и седативных средств (доксиламин, трамадол).

4. Препараты гепатопротекторных средств (аргинина аспарат, бетаина цитрат).

5. Препараты муколитических средств (ацетилцистеин, амброксол).

6. Препараты витаминов и минералов (комплексы витаминов и минералов).

7. Препараты калия (калия цитрат и калия гидрокарбонат).

8. Дезинфицирующие средства (ди- и трихлоризоциануровая кислота, средства для дезинфекции зубных протезов) [13].

Доля первой группы (анальгетики-антипиретики) в общем количестве шипучих препаратов составляет 43%, на долю шестой группы (витамины и минералы) приходится до 40%, на долю пятой группы (муколитические средства) — 8,5%. Доля остальных групп препаратов составляет в среднем 2—3%.

Однако анализ патентной литературы показывает, что следует ждать расширения номенклатуры шипучих препаратов за счет разработки спазмолитических, кардиотонических средств, а также отхаркивающих, актопротекторов, влияющих на ЦНС и других групп препаратов. Существенно могут расширить номенклатуру шипучих лекарственных форм препараты из растений, солевые комплексы минеральных вод и их сочетания.

Таким образом, в последнее время перспективы использования шипучих быстрорастворимых таблеток и гранул значительно расширились. Вопросы оптимизации путей исследования по созданию быстрорастворимых лекарственных форм, их методологического обоснования, выявления определенных закономерностей процесса их производства, рекомендаций к использованию представляют несомненный теоретический и практический интерес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Celik M. The past, present and future of tableting technology / Celik Metin // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 1996. — Vol. 22, № 1. — С. 1—11.
2. Comprimés effervescent d'aspartam II. Influence de la granulométrie et la vitesse de libération du dioxyde de carbone / I. Ioachim [et al.] // J. Pharm. belg. — 1987. — Vol. 42, №5. — P. 303—314.
3. Гумеров Р.Х. Шипучие таблетки в ассортименте ЛС / Р.Х. Гумеров, Т.Н. Галиуллина, С.Н. Егорова // Новая аптека. — 2002, №5. — С. 63—66.
4. Шевченко А.М. Особенности производства быстрорастворимых лекарственных форм / А.М. Шевченко // Медицинский бизнес. — 2005. — №2—3. — С. 50—51.
5. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России. Вып. 11 / М.: Изд-во РЛС 2004. — 2004. — 1520 с.
6. Продукты для фармацевтической промышленности. Техническая информация фирмы «BASF» (2003).

7. Попков В.А., Решетняк В.Ю., Краснюк И.И., Скворень Ю.В. // Фармация. — 2005. — №2. — С. 39—42.

8. Vergleich von Schmiermitteln für Brausetabletten mittels Hauptkomponentenanalyse/ Rotthaustr Barbel, Kraus Gerolf, Schmidt Peter C. // Pharm. Ind. — 1998. — 60, № 6, p. 541—546 // РЖ 19. Химия: свод. т., / ВИНТИ. — 2000. — № 9. — 90.334.

9. Пат. 5922351 США, МПК⁶ А 61 К 9/46, А 61 К 9/20 Lubricants for use in tabietting / Daher Lawrence J.; Bayer Corp. — № 08/127433; Заявлено 27.9.93; Оpubл. 13.7.99 // РЖ 19. Химия: свод. т., / ВИНТИ. — 2000. — №12. — 190.249П.

10. Заявка 92015278/13 Россия, МКИ А 61 К 34/60. Средство, стабилизирующее витамины группы С, Р, В и А и повышающее биологическую ценность пищевых продуктов / Л.А. Базовская, Н.Н. Агеева, Г.Ф. Музычен-

ко, Ю.В. Найденов и др. // РЖ 19. Химия: свод. т., / ВИНТИ. — 1997. — №18. — 180.215П.

11. Пат. 9214851 Франция, МПК⁶ А 61 К 31/19 Фармацевтическая композиция, содержащая ибупрофен, фармацевтический препарат на ее основе и способ его получения / № 95114402/14; Заявлено 08.06.1995; Оpubл. в БИ., 1997. — №34. — с.23

12. Пат. 6274172 США, МПК⁷ А 61 К 9/14. Therapeutic effervescent compositions/ SmithKline Beecham Lab., Mention Jacky Andre Gustave. № 08/981227; Заявлено 28.06.1996; Оpubл. 14.08.2001// РЖ 19. Химия: свод. т., / ВИНТИ. — 2002. — №20. — 190.191П. — С.32

13. Пат. 5912012 США, МПК⁶ А 61 К 9/20, А 61 К 9/46 Effervescent systems with simplified packaging requirements / Carlin Edward J., Garruto Felix M.— №08/927554; Заявл. 06.09.1997; Оpubл. 15.06.1999// РЖ 19. Химия: свод. т., / ВИНТИ. — 2000. — №17. — 190.261П.