

УДК 615.543

СОВРЕМЕННЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В ТАБЛЕТОЧНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Егошина Ю.А., Поцелуева Л.А.

*Казанский государственный медицинский университет,
Казань, Россия*

Таблетки должны быть без таких дефектов, как отколотые края, трещины, изменение окраски и загрязнения. В настоящее время в таблеточном производстве применяют следующие вспомогательные вещества: наполнители, связующие, разрыхляющие, и др.

Наполнители (Авицел) предназначены для получения таблеток необходимого размера при малом содержании действующего вещества.

Связующие (Плаздон, коллидон) добавляются в сухом виде или жидким состоянием в качестве вспомогательных веществ для осуществления грануляции или для склеивания частиц при прямом прессовании.

Разрыхляющие (Плаздон XL, коллидон CL) добавляют к таблеткам для улучшения их распадаемости при контактировании со средой ЖКТ.

Ключевые слова: таблетки, Полиплаздон, связующие вещества, гранулирование

Производство таблеток, как правило, за редким исключением связано с использованием вспомогательных веществ независимо от способа получения таблеток (*прямое прессование или таблетирование после предварительного гранулирования*).

В зависимости от своего назначения все вспомогательные вещества можно разделить на несколько самостоятельных групп. Однако такое деление условно, ибо некоторые из этих веществ одновременно выполняют несколько функций, и соответственно, относятся к разным группам.

Вспомогательные вещества в таблетках по своему назначению делятся на наполнители (*разбавители*), связующие (*склеивающие*), разрыхляющие (*дезинтегранты*), антифрикционные (*скользящие и смазывающие*). Кроме того, применяются вещества, входящие в состав покрытия таблеток, в частности вещества из группы красителей.

В настоящее время химической промышленностью выпускается достаточно широкий ассортимент вспомогательных веществ для фармацевтического производства.

1. Наполнители (разбавители)

Наполнители применяются для обеспечения необходимой массы таблеток при малых дозировках лекарственных веществ. В случае прямого прессования смеси они могут проявлять также связующие и улучшающие скольжение свойства (*микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)*). При этом МКЦ благодаря химической чистоте и низкому влагосодержанию обеспечивает получение таблеток, характеризующихся высокой химической стойкостью и стабильностью окраски [1].

Микрокристаллическая целлюлоза за рубежом выпускается под торговой маркой **Avicel® PH**. В производстве таблеток используется несколько сортов микрокристаллической целлюлозы марки Avicel [3]:

- МКЦ сорта *Avicel PH - 101* (с размером частиц 50 μm) наиболее широко применяется при производстве таблеток прямым прессованием или с использованием влажного гранулирования;

- МКЦ сорта *Avicel PH-102* (с размером частиц 90 μm) обладает такой же степенью прессуемости, как и МКЦ сорта *Avicel PH -101*, но при этом благодаря меньшей дисперсности она улучшает те-

кучие свойства порошков, что способствует более полному заполнению матрицы гранулятом в процессе таблетирования;

- МКЦ сорта *Avicel PH-103* характеризуется меньшим содержанием влаги по сравнению с другими сортами МКЦ и идеально подходит для таблетирования влагочувствительных веществ;

- МКЦ сорта *Avicel PH-105* имеет наименьшую степень дисперсности и применяется при таблетировании грубодисперсных, гранулированных или кристаллических веществ прямым прессованием. Её также применяют в смеси с *Avicel PH - 101* или *Avicel PH-102* для обеспечения необходимой текучести и/или прессуемости.

2. Связующие (склеивающие) вещества

Частицы большинства лекарственных веществ имеют небольшую силу сцепления между собой, в связи с чем при их таблетировании требуется высокое давление. Последнее часто способствует износу таблеточной машины и обуславливает получение некачественных таблеток.

Для достижения необходимой силы сцепления при небольших давлениях к лекарственным субстанциям прибавляют связующие вещества, которые при заполнении межчастичных пространств увели-

чивают площадь контактируемых поверхностей.

Так, поливинилпирролидон (*ПВП*) широко используется в таблеточном производстве и приводится в USP (The United State Pharmacopoeia) и BP (British Pharmacopoeia), соответственно, как "Повидон"/"Поливидон" (*растворим в воде*) и "Кросповидон"/ "Сополивидон" (*не растворим в воде*). ПВП выпускается под разными торговыми марками а именно: Плаздоны (*водорастворимые*), Полиплаздоны (*водонерастворимые, фирма – производитель - ISP, США*) и Коллидоны (*как водорастворимые, так и водонерастворимые, фирма - производитель - BASF, Германия*). Преимуществами использования повидонов/поливидонов является легкая их растворимость в воде и спирте, а также их способность улучшать растворение и биодоступность лекарственных веществ (*антибиотиков, анальгетиков, химиотерапевтических средств*) за счет образования водорастворимых комплексов [2].

Повидоны / Поливидоны / Плаздоны могут использоваться как в сухом виде, так и в виде растворов. Существует несколько типов Плаздонов в зависимости от константы "К" - величины, характеризующей вязкость раствора:

Тип повидона	Величина "К"	<i>Рекомендуемое содержание в таблетке, %</i>
Plasdone K-25;	24-26	3-5 %
Plasdone K 29/30;	29-32	3-5 %
Plasdone K-90;	85-95	1-3 %
Plasdone S-630	-	5-7 %

Фирмой BASF (Германия) выпускаются Коллидоны пяти типов с различной молекулярной массой и разным гранулометрическим составом:

- Коллидон 12 PF («PF» - «pyrogen-free» - «апирогенный»);
- Коллидон 17 PF;
- Коллидон 25;
- Коллидон 30;
- Коллидон 90 F («F» - от англ. «fein» - «мелкий»).

Первые два типа коллидона не используются в таблеточном производстве. В

то же время Коллидон 25 с молекулярной массой 28000-34000 - идеальное связующее при использовании его в количестве 2-5 % от массы таблетки. При этом он обладает также разрыхляющими, скользящими свойствами и способствует улучшению биодоступности лекарственных веществ [3].

3. Разрыхляющие вещества (дезинтегранты)

Разрыхляющие вещества добавляют к таблеткам для улучшения их распадаемости в среде желудочно-кишечного трак-

та и высвобождения лекарственных веществ с оказанием необходимого терапевтического эффекта.

Полиплаздон XL (*средний размер частиц 100 μ*) и полиплаздон XL-10 (*средний размер частиц 30 μ*) - поперечношифтовые полимеры, применяемые в количестве 0,5-5 % при получении таблеток прямым прессованием и с использованием влажного или сухого гранулирования. Полиплаздоны находят применение в основном при изготовлении таблеток с водонерастворимыми лекарственными веществами (*рифампицин, рокситромицин*). Полиплаздон XL используется в основном при производстве крупных таблеток с содержанием лекарственного вещества в количестве 500 мг и более, в том числе таблеток, содержащих витамины, анальгетики. Полиплаздон XL 10 удобен при изготовлении маленьких таблеток, а также капсул [3].

Коллидон CL (от англ. «*cross linked*» - «*сшитый полимер*»), в количестве 2-5 % от массы таблетки обладает хорошими разрыхляющими свойствами, но следует учесть, что он не растворим ни в одном из разрешенных к медицинскому применению растворителей, что определяет введение в таблетируемую массу в сухом виде [3,4].

Полиплаздон XL имеет некоторые преимущества перед Коллидоном CL. Так, например, витаминосодержащие таблетки, полученные прямым прессованием с содержанием коллидона CL в количестве 5% от массы таблетки, имеют по сравнению с таблетками, содержащими в аналогичном количестве полиплаздон XL, более низкую прочность по истечении двух месяцев ускоренного старения при температуре 37 °C, а по истечении шести месяцев они ломаются и крошатся.

4. Вещества, входящие в состав покрытий

Из всех существующих в настоящее время видов покрытий наиболее востребованными являются пленочные покрытия, имеющие перед остальными целый ряд преимуществ. Всё большую популярность приобретают дисперсные пленочные покрытия.

В состав дисперсных покрытий обычно входят *полимер, краситель и/или пигмент, скользящее вещество*. В таблеточном производстве широко используется покрытие Opadry II [3,5]. В его состав входят в качестве пленкообразователя - гидроксипропилметилцеллюлоза, в качестве пластификатора – полиэтиленгликоль, придающий помимо пластифицирующего действия блеск таблетке, и триацетин, помимо пластифицирующего действия уменьшающий образование пены в процессе приготовления суспензии, пигменты - двуокись титана, а также полисахариды: - лактоза, мальтодекстрин, полидекстроза. Преимуществами использования Opadry II перед традиционно используемыми пленкообразователями является - быстрота изготовления суспензии и легкость её нанесения, а также отсутствие в составе покрытия консервантов и отходов в виде нерастворимых осадков. Немаловажным является и сокращение времени нанесения покрытия за счет возможного увеличения концентрации суспензии, что облегчает нанесение оболочки на хрупкие и непрочные таблетки, а также на таблетки, содержащие влаго- и светочувствительные лекарственные вещества. Следует отметить также превосходное прилипание пленки к таблеткам, что находит применение в затруднительных случаях, в частности, при покрытии таблеток с гидрофобными лекарственными веществами (*ибупрофен и др.*). И наконец, следует отметить увеличение сроков годности таблеток с покрытием на основе Opadry II вследствие большей стабильности лекарственной формы.

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что расширение перечня вспомогательных веществ, применяемых при производстве таблеток, за счёт введения в их ассортимент современных наименований расширяет технологические возможности создания качественной таблетированной продукции, отвечающей всем существующим требованиям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Большаков В.Н. //Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм. – 1991. – Ленинград. — 48 с.

2. Бюлер Ф. //Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности. 2001. – С. 20-40.
3. Егошина Ю.А., Потчуева Л.А., Галиуллина Т.Н. //Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве. Учебно-методическое пособие по фармацевтической технологии для иностранных студентов. – 2003. - Казань. — 15 с.
4. Кульфиус Т. //Связующие агенты при влажной грануляции. – 2001. – С 10-15.
5. Lehmann K. //The use of aqueous synthetic polymer dispersions for coating pharmaceutical dosage form. 1973. – Р.126-136.

MODERN TABLET EXCIPIENTS

Egoshina Yu.A., Potselueva L.A.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Tablets should be free of defects, such as chips, cracks, discoloration and contamination. Now use modern tablet excipients: diluents, binders, disintegration and e.g.

Diluents (Avicel) are fillers designed to make up the required bulk of the tablet when the drug dosage amount is inadequate.

Binders (Plasdone, collidone) are materials added in either dry or liquid form to promote the granulation process or to promote cohesive compacts during the direct compression process.

Disintegration (Plasdone XL, collidone CL) are added to tablet formulations to facilitate tablet disintegration when it contacts water in the gastrointestinal tract.

Keywords: tablets, Poliplasdone, binders, granulation.