

УДК 615.453.6: 615.03.07

УДЕЛЬНАЯ ДЕФОРМИРУЮЩАЯ ТВЕРДОСТЬ ТАБЛЕТОК – ЕЩЕ ОДИН ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ

^{1,2,3}Ураков А.Л., ²Решетников А.П.

¹Министерство образования и науки Российской Федерации, Москва

²ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск

³ФГБУН «Институт механики» Уральского отделения РАН, Ижевск, e-mail: urakoval@live.ru

Таблетки лекарственных средств, предназначенных для приема внутрь, могут иметь различную твердость, а твердость их, в свою очередь, может оказывать существенное влияние на качество и безопасность лекарств. Тем не менее, сегодня твердость таблетированных лекарств не определяется, не стандартизируется и не контролируется. В связи с этим в лабораторных условиях при температуре 24 – 26°C нами впервые в мире исследована твердость наиболее популярных таблеток качественных лекарственных средств, предназначенных для приема внутрь. В исследуемую группу были включены препараты противовоспалительные и химиотерапевтические препараты. Исследованы таблетки следующих средств: ацетилсалициловая кислота, анальгин, нимесулид, нурофен, диклофенак натрия, ацеклофенак, кеторол, преднизолон, дексаметазон, фромилд, амписид, элэфлокс, мирлокс, офлоксацин, ксефокам, сульфосалазин, фенигидин, но-шпалгин, аэртал и пектусин. Твердость таблеток была определена по Роквеллу с помощью твердомера «ТК-2М», позволяющего измерять величину удельного деформирующего давления по шкале Брюнеля (в единицах НВ). Установлено, что исследованные нами таблетки лекарственных средств отличаются друг от друга по величине удельной деформирующей твердости более чем в 5000 раз. Самыми «мягкими» таблетками (со значениями твердости менее 2 н/мм²) оказались таблетки ацетилсалициловой кислоты, анальгина, аэртала, нурофена и но-шпалгина. Относительно твердыми таблетками оказались все остальные препараты. При этом самыми «твердыми» таблетками (со значениями твердости более 70 н/мм²) являются таблетки диклофенака натрия, нимесулида, пектусина, сульфосалазина, фромилда, преднизолона, амписида и кеторола. Помимо этого нами было проведено анкетирование пациентов стоматологической клиники. Анализ анкет показал, что, как минимум, каждый пятый пациент самовольно принимал внутрь таблетки «от зубной боли» путем предварительного их разжевывания. При этом некоторые таблетки оказываются неожиданно очень твердыми, поэтому при их раскусывании и разжевывании они повреждают десны, губы, язык, зубы, пломбы, коронки, зубные протезы, дентальные имплантаты и брекетки. В связи с этим уменьшить травмирующее действие таблеток в полости рта пациентов можно при условии производства их только мягкими. Для этого следует определить диапазон безопасных значений удельной деформирующей твердости таблеток для мягких и твердых тканей полости рта и включить твердость таблеток в законный перечень контролируемых показателей качества лекарств. Стандартизация таблеток по показателю их твердости в пределах диапазонов безопасных значений повысит качество и безопасность лекарственных средств.

Ключевые слова: качество лекарств, безопасность лекарств, таблетки, контроль качества лекарств, государственная фармакопея.

SPECIFIC DEFORMING HARDNESS OF TABLETS – ANOTHER INDICATOR OF THE QUALITY OF MEDICINES

^{1,2,3}Urakov A.L., ²Reshetnikov A.P.

¹The Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

³Institute of Mechanics Ural Branch of RAS, Izhevsk, e-mail: urakoval@live.ru

Tablets of medicines intended for ingestion, may have different hardness and hardness of them, in turn, can have a significant impact on the quality and safety of medicines. Today, however, the hardness of tableted drugs is not defined, not standardized and not controlled. In this regard, in laboratory conditions at a temperature of 24 – 26°C with us for the first time in the world explored the hardness of the most popular tablets of quality medicines for the reception inside. In the study group included anti-inflammatory drugs and chemotherapy drugs. Studied pills the following: aspirin, analgin, nimesulide, nurofen, diclofenac sodium, aceclofenac, ketorol, prednisolone, dexamethasone, fromilid, aniseed, elaflex, mirax, ofloxacin, xefocam, sulfasalazin, fenigidin, no- spalglin, aeral and pektusin. The hardness of tablets was determined by Rockwell using hardness tester “TC-2M”, which measures the value of the specific deforming pressure on the scale Brunel (in units of the HB). It is established that the investigated pills drugs differ from each other largest share of deforming the hardness of more than 5000 times. Most “soft” pills (with values of hardness less than 2 n/mm²) was tablets of acetylsalicylic acid, analgin, agartal, nurofen and no-spalgin. Relatively solid tablets were all the other drugs. However, the most “hard” pills (with values of hardness more than 70 n/mm²) are tablets of diclofenac sodium, nimesulide, pektusin, sulfasalazine, fromilid, prednisolone, ampisin and ketorol. In addition, we conducted a survey of patients of the dental clinic. The analysis of the questionnaires showed that, at least every fifth patient unauthorized ingested pill “toothache” by their pre-grinding. Some tablets are surprisingly very hard, so when they accord and chewed they damage the gums, lips, tongue, teeth, fillings, crowns, dentures, dental implants and brackets. In this regard, to lessen the traumatising effects tablets in the oral cavity of patients is possible under condition of their production only soft. To do this, determine the range of safe values of the specific deforming hardness tablets for hard and soft tissues of the mouth and enable the hardness of tablets in a legitimate list of monitored indicators of the quality of medicines. Standardization of tablets in terms of their hardness within ranges safe values will increase the quality and safety of medicines.

Keywords: quality of medicines, drug safety, tablets, quality control of medicines, State Pharmacopoeia.

Качество таблетированных лекарственных средств (ЛС) давно и тщательно контролируется производителями и контролирующими органами, однако даже в этих условиях некоторые таблетки могут вызывать локальные повреждения желудочно-кишечного тракта [1,2,3,4,6]. Более того, согласно современным представлениям таблетки стероидных и нестероидных противовоспалительных ЛС обладают локальным ulcerогенным действием [3,8]. Показано, что одной из причин такого повреждающего действия лекарств может быть чрезмерно высокая физико-химическая агрессивность таблеток (впрочем, и других лекарственных форм), поскольку локальная агрессивность лекарств не контролируется производителями и контролирующими органами, так как Государственная Фармакопея до сих пор не признала ее медицинское значение и поэтому не придала законный статус ее контролю [5,6,7,9,10,11]. В частности, ранее было показано, что в условиях бесконтрольности местное раздражающее действие таблеток лекарственных средств может быть вызвано чрезмерно высокой кислотной, щелочной и/или гиперосмотической активностью ЛС, так как локальная закисляющая, защелачивающая и дегидратирующая активность таблетированных средств до сих пор не контролируется законным образом ни в одной стране мира.

Еще одной причиной локальной агрессивности таблеток в полости рта может являться их чрезмерно высокая твердость. Вероятность такой неспецифической активности таблеток косвенно подтверждается описанием способности таблеток с высокой прочностью и прилипающей активностью повреждать зубы и стоматологические конструкции при их разжевывании пациентами после получения стоматологической помощи [1,4,6].

Тем не менее, прочность (твердость) таблеток и их устойчивость к разрушению при раздавливании (разжевывании) не входит в законный перечень контролируемых показателей качества лекарств. Поэтому не только в России, но и во всех других странах мира таблетки производятся без контроля их твердости и прочности при разжевывании (или при раздавливании). Полная бесконтрольность твердости таблеток привела к тому, что сегодня каждый производитель производит «свои» таблетки с любой твердостью. Тем не менее, наличие этой фармацевтической проблемы игнорируется фармацевтическим сообществом. В

итоге остается не известным фармацевтический диапазон значений твердости таблеток, а также роль твердости таблеток в их ятрогенном местном действии на мягкие и твердые ткани полости рта. Поэтому причина травмирующего действия многих лекарств на зубы, пломбы, коронки, протезы, имплантаты, брекет-системы и другие стоматологические конструкции остается не полностью раскрытой.

Цель исследования – демонстрация стихийно сложившегося фармацевтического диапазона значений твердости популярных таблеток.

Материалы и методы исследования

Предварительно путем анонимного анкетирования 1000 взрослых пациентов после получения ими стоматологической помощи в стоматологической клинике определен перечень таблеток ЛС, обладающих раздражающим и повреждающим действием на мягкие, твердые ткани полости рта и на установленные в нем стоматологические конструкции.

Физические характеристики таблеток определены в лабораторных условиях с использованием качественных таблеток лекарственных средств. Лекарственные средства исследовались с учетом заводов-производителей и номеров серий. Твердость таблеток определяли в помещении при температуре воздуха 24 – 26°C. Исследовалось значение удельной твердости, приводящей к деформации таблеток. Для этого был использован метод, изобретенный как метод Роквелла. Определения проводились с помощью твердомера «ТК-2М», позволяющего измерять величину удельного деформирующего давления по шкале Брунеля (в единицах НВ).

Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с помощью персонального компьютера LGLW65-P797 с использованием программы «Microsoft® Excel» (©Корпорация Майкрософт (Microsoft Corporation), 1985-1999).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного нами анализа анкетных данных показали, что значительная часть современных таблеток действительно способна оказывать повреждающее действие в полости рта пациентов при разжевывании. По мнению пациентов, отметивших такую возможность, травмирующими таблетками являются таблетки анальгина, кеторола, ацетилсалициловой кислоты и аскорбиновой кислоты. Кстати, таблетки именно этих лекарственных средств пациенты характеризуют как «твердые» и/или «кислые». При этом в роли травмирующих таблеток чаще других в анкетах указывались таблетки анальгина (метамизол натрия).

В частности, при разжевывании таблеток анальгина 12 человек отметило появ-

ление кратковременного чувства зубной боли, 11 человек отметило возникновение поломок временных или постоянных зубных протезов, 8 человек отметило повреждение временных пломб, установленных при лечении кариеса, 4 человека отметило появление кровотечения из десен в местах вживления имплантатов, 2 человека отметило откалывание кусочка зуба, леченного ранее по поводу кариеса и запломбированного пломбой. При рассасывании таблеток аскорбиновой кислоты и ацетилсалициловой кислоты 9 человек отметило появление участка локального отека на языке в том месте, которое контактировало с таблеткой. При разжевывании таблетки кеторола 1 человек отметил возникновение поломки постоянного зубного протеза.

Кроме этого, оказалось, что у части опрошенных пациентов возникали медикаментозные повреждения установленных им брекетов. В частности, 77 пациентов из 1000 опрошенных нами имели установленные брекет-системы. При этом у 37 из 77 этих пациентов брекет-системы ломались при разжевывании ими таблеток анальгина, но-шпальгина или кеторола, повреждая затем слизистые оболочки губ и щек и вызывая в них локальные воспаления и изъязвления мягких тканей.

Таким образом, данные анкет свидетельствуют о том, что значительная часть взрослых людей может иметь установленные брекет-системы, наличие которых не останавливает их от приема таблеток по привычке путем разжевывания. Причем, поломка брекетов, возникающая при разжевывании некоторых таблеток, фактически свидетельствует о возможной чрезмерной твердости некоторых из них.

Нами был проведен анализ стандартов и врачебных назначений энтерального приема таблеток ЛС. Оказалось, что законная технология назначения таблеток сегодня не учитывает наличие в полости рта не только брекетов, но и других стоматологических конструкций. При этом врачи назначают внутрь все таблетки всем пациентам одинаково, независимо от состояния у них зубов, наличия пломб, протезов, имплантатов, брекетов и иных стоматологических конструкций. В частности, врачи при этом пользуются следующим общепринятым назначением: **«Внутрь по 1 таблетке»** (так назначались таблетки *«от зубной боли»*) или **«Внутрь по одной таблетке 3 раза в день»** (так назначались таблетки с *«антибиотиками»*).

Параллельно с этим нами был проведен анализ стандартов производства и контроля качества таблеток. Показано, что современные таблетки ЛС производятся методом прессования. При этом таблетки ЛС не стандартизируются по их твердости, поэтому удельная деформирующая твердость готовых таблеток не контролируется в ОТК заводов-производителей.

Результаты анализа анкетных данных показали, что пациенты принимали таблетки ЛС чаще всего в домашних условиях после экстракции у них зубов. При этом пациенты указывали в анкетах о том, что чаще других лекарств они применяли внутрь таблетки кеторола, таблетки найса, таблетки ибупрофена и таблетки анальгина. В анкетах реже встречались указания о приеме таблеток бета-лактамовых антибиотиков.

Полученный нами перечень наиболее травмирующих и часто принимаемых таблеток ЛС был использован для проведения нами прямых измерений удельного давления, деформирующего таблетки. Оказалось, что все современные таблетки имеют существенное отличие друг от друга по данной характеристике их прочности, определяемой в момент их раздавливания (разрушения). Полученные результаты отражены на рис. 1.

Приведенные данные показывают, что значения удельного деформирующего давления таблеток занимают сегодня диапазон от $0,03 \pm 0,0001$ ньютон/мм² (таблетки ксефокама (лорноксикама по 4 мг, Никомед) до $160 \pm 0,3$ ньютон/мм² (таблетки кеторола, Dr.Reddy's, Индия).

Эти результаты позволяют разделить все лекарства на 2 группы по значению их твердости, а именно – на «мягкие» и «твердые» таблетки.

В группу относительно мягких таблеток можно отнести таблетки ксефокама, ацеклофенака, фенигидина, дексаметазона, ацетилсалициловой кислоты, но-шпалгина, эфлоркса, мирлокса, анальгина, офлоксацина и нурофена. При этом самыми «мягкими» таблетками (со значениями удельной деформирующей твердости менее 2 Н/мм²) можно считать таблетки ацетилсалициловой кислоты, анальгина, аэртала, нурофена и но-шпалгина.

В группу относительно твердых таблеток можно отнести таблетки диклофенака натрия, нимесулида, пектусина, сульфосалазина, фромалида, преднизолона, амписида и кеторола. При этом самыми «твердыми» таблетками (со значениями удельной деформирующей твердости более 70 Н/мм²) можно

считать таблетки диклофенака натрия, нимесулида, пектусина, сульфосалазина, фромиллида, преднизолона, амписида и кеторола.

Следовательно, значения твердости современных таблеток ЛС могут отличать их друг от друга более, чем в 5000 раз !

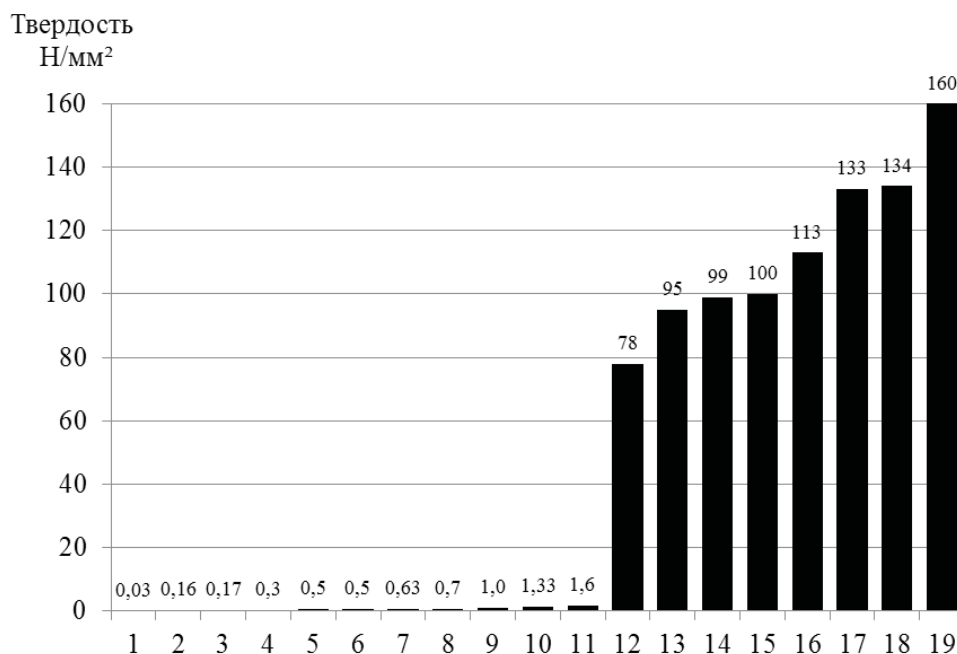


Рис. 1. Значения удельного давления, деформирующего таблетки лекарственных средств (Н/мм²): 1 – ксефокам, 2 – ацеклофенак, 3 – фенигидин, 4 – дексаметазон, 5 – ацетилсалициловая кислота, 6 – но-шпалгин, 7 – элфлоркс, 8 – мирлокс, 9 – анальгин, 10 – офлоксацин, 11 – нурофен, 12 – диклофенак натрия, 13 – нимесулид, 14 – пектусин, 15 – сульфосалазин, 16 – фромиллид, 17 – преднизолон, 18 – амписид, 19 – кеторол.

Таким образом, проведенное нами определение фармацевтического диапазона значений удельного давления, деформирующего таблетки ЛС, свидетельствует об отсутствии единого стандарта этой физической характеристики лекарств. В частности, в настоящее время не определен безопасный и максимально допустимый предел значения твердости таблеток ЛС.

В этих условиях производители таблеток продолжают производить их с твердостью, выбранной по своему усмотрению, по случайности или по неведению, а не по стандарту качества лекарств. Это приводит к тому, что таблетки ЛС имеют неопределенную прочность при раздавливании и жевании. Отсутствие информации о твердости таблеток ЛС не способствует повышению качества лекарств, более того, повышает безопасность их разжевывания пациентами.

Очевидно, что для исключения травмирующего действия современных таблеток ЛС в полости рта пациентов целесообразно

запретить выпуск таблеток твердыми. Для соблюдения этого требования следует стандартизировать твердость таблеток в пределах значений минимального удельного давления, деформирующего мягкие таблетки. Измерять удельное деформирующее давление предлагается в единицах Брюнеля по Роквеллу с помощью твердомера (например, марки «ТК-2М»).

Список литературы

1. Решетников А.П. Механизмы агрессивного действия таблеток нестероидных противовоспалительных средств и стоматологических инструментов на ткани полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2011. – 23 с.
2. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Михайлова Н.А., Решетников А.П. Неспецифические свойства таблеток, влияющие на перемещение и действие лекарств в ротовой полости, желудке и кишечнике // Медицинская помощь. – 2007. – № 5. – С. 49-52.
3. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П., Ивонин Г.И. Энтероколит, гастрит, стоматит, гингивит и кариез вызывают таблетки ацетилсалициловой кислоты // Медицинский альманах. – 2008. – № 2. – С. 45-48.
4. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П. и др. Способ изготовления и установки стоматологической кон-

струкции // Патент на изобретение № 2469640 RU. заявл. 18.10.2011; опубл.20.12.2012. – Бюл. – 2012. № 35.

5. Уракова Н.А., Ураков А.Л. Инъекционная болезнь кожи // Современные проблемы науки и образования. [Электронный ресурс] – 2013. – № 1. С. 19 – 23; URL: <http://www.science-education.ru/107-8171> (дата обращения: 22.01.2013).

6. Ураков А.Л., Решетников А.П., Пожилова Е.В. Таблетки как травмирующие предметы для слизистых оболочек, зубов и стоматологических конструкций // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2; URL: www.science-education.ru/108-8480 (дата обращения: 27.02.2013).

7. Ураков А.Л. Кровь как объект экспертизы внутривенного введения лекарств // Проблемы экспертизы в медицине. – 2013. – № 3. – С. 22-26.

8. Уракова Н.А., Ураков А.Л., Овчинникова Е.Н. Новые клинические возможности предотвращения язв

генного действия таблетированных лекарственных форм на желудок // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 4. – С. 214-215.

9. Urakov A., Urakova N., Chernova L. Possibility of dissolution and removal of thick pus due to the physical-chemical characteristics of the medicines// Journal of Materials Science and Engineering B. – 2013. – V. 3, № 11. – P. 714-720.

10. Urakov A.L., Urakova N.A. Thermography of the skin as a method of increasing local injection safety // Thermology International. – 2013. – V. 23, № 2. – P. 70-72.

11. Urakov A., Urakova N., Kasatkin A., Chernova L. Physical-chemical aggressiveness of solutions of medicines as a factor in the rheology of the blood inside veins and catheters // Journal of Chemistry and Chemical Engineering. – 2014. – V. 8, №.01. – P. 61-65.