СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ / AGRICULTURAL SCIENCES

УДК 615.1/.07:664.22/.27 AGRIS Q02 https://doi.org/10.33619/2414-2948/60/14

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРАХМАЛА И САХАРОСОДЕРЖАЩИХ ВЕЩЕСТВ В КОМПЛЕКСЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ (СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ)

©**Кузина Л. Б.,** ORCID: 0000-0002-9299-4422, ВНИИК — ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН, г. Москва, Россия, kulibo.kavai@yandex.ru

©**Кузьмина Л. Г.,** ORCID: 0000-0002-4960-1347, ВНИИК — ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН, г. Москва, Россия, modstarch.vniik@inbox.ru ©**Лукин Н. Д.,** ORCID: 0000-0002-2142-1897, д-р техн. наук, ВНИИК — ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова РАН, г. Москва, Россия, vniik@arrisp.ru

STARCH AND SUGAR-CONTAINING SUBSTANCES USE IN THE AUXILIARY INGREDIENTS COMPLEX OF RUSSIAN AND FOREIGN PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS (COMPARATIVE ANALYSIS)

©Kuzina L., ORCID: 0000-0002-9299-4422, Gorbatov Research Center for Food Systems RAS, Moscow, Russia, kulibo.kavai@yandex.ru

©Kuzmina L., ORCID: 0000-0002-4960-1347, Gorbatov Research Center for Food Systems RAS, Moscow, Russia, modstarch.vniik@inbox.ru

©Lukin N., ORCID: 0000-0002-2142-1897, Dr. habil., Gorbatov Research Center for Food Systems RAS, Moscow, Russia, vniik@arrisp.ru

Производится Аннотация. сравнительный анализ состава вспомогательных ингредиентов, используемых отечественными зарубежными производителями лекарственных средств в кишечнорастворимой, диспергируемой, модифицированного таблетированных формах. Рассматривается доля, высвобождения формы и виды используемого нативного и модифицированного крахмала и сахаросодержащих веществ.

Abstract. This article proposes a comparative analysis of the composition of auxiliary ingredients used in the Russian Federation and the European pharmaceutical industry in tablets in enteric, dispersible, modified release forms is produced. The share, forms and types of native and modified starch and sugar-containing substances used are considered.

Ключевые слова: вспомогательные ингредиенты, фармацевтическая промышленность, нативный крахмал, модифицированный крахмал, кишечнорастворимая оболочка, диспергируемая оболочка, модифицированное высвобождение.

Keywords: auxiliary ingredients, pharmaceutical industry, native starch, modified starch, enteric coating, dispersible coating, modified release.

В современном фармацевтическом производстве остро стоит вопрос о составе вспомогательных веществ для повышения биодоступности препарата для органов и тканей, обеспечения адресной доставки и программируемой длительности действия лекарственного вещества. В последние десятилетия были разработаны методы предотвращения, благодаря специально разработанного резистентного к соляной кислоте состава вспомогательных веществ, негативного действия лекарственного субстрата на стенки желудка (и разрушения субстрата в желудке под воздействием соляной кислоты) — «Аспирин Кардио», «Диклофенак» с кишечнорастворимой Разработаны технологии изготовления лекарственных средств с модифицированным, например — пролонгированным, высвобождением (от «Сорбифера Дурулес» (препарата железа), до «Арифона (Индапамида) Ретард» (мочегонное средство), «Моночинкве Ретард» (препарат изосорбида динитрата), «Нурофена лонг» (нестероидное противовоспалительное средство). Вместе с тем, в течение последнего десятилетия таблетированные формы приняли вид диспергируемых (например, антибиотики — «Флемоклав солютаб», «Вильпрафен квиктаб» «Супракс солютаб», «Амоксиклав И др.) быстротрансформируемых при необходимости в раствор при разведении Н₂О. Каждый раз встает вопрос о композиции вспомогательных веществ, обеспечивающих все вышеуказанные функции, в числе которых - крахмал и сахаросодержащие вещества [1]. Как определяют веществ фармпроизводители, именно сочетание вспомогательных TOM сахаросодержащих веществ и крахмала) является объектом авторского интеллектуального права и сложно воспроизводится при создании дженериков (аналогов оригинального препарата).

Материал исследования

Полные фармацевтические описания разрешенных на территории Российской Федерации лекарственных средств (формы: таблетки кишечнорастворимые, таблетки диспергируемые, таблетки с модифицированным высвобождением) рецептурного и безрецептурного отпуска, инструкции по применению лекарственных препаратов медицинского назначения. При наличии использовались для сравнения аналогичные таблетированным формы в капсулах (кишечнорастворимых и с модифицированным высвобождением) с целью сопоставления используемых вспомогательных ингредиентов.

Предмет исследования. Химический состав композиции вспомогательных веществ, обеспечивающих адресность доставки основного действующего субстрата, пролонгацию его действия или биодоступность органам и тканям, выявление предпочтений в использовании крахмала и сахаросодержащих веществ в данных композициях в зависимости от современной разновидности таблетированной формы (диспергируемая, кишечнорастворимая, с модифицированным высвобождением).

Методы исследования

В процессе сопоставления использовалась случайная выборка (группа препаратов различных фармгрупп в современной таблетированной форме — диспергируемой, модифицированного высвобождения, кишечнорастворимой, представленная в аптечном ассортименте (поликлинический сегмент) на момент исследования), методы элементарной статистики, сравнительно-аналитический метод. Произведен лабораторный химический анализ вспомогательной композиции и при наличии — крахмала и сахаросодержащих веществ в препаратах «Кардиаск 50 мг», «Кардиаск 100 мг», «Тромбо Асс 100 мг»,

«Ацекардол 50 мг», «Ацекардол 100 мг», «Ацекардол 300 мг», «Пимафуцин», «Бритомар 5», «Омепразол» («Синтез»), «Омез 10 мг» (Dr. ReddyS) согласно Государственной фармакопее (определение вспомогательных веществ) [2].

Приведем определения данных таблетированных форм согласно Государственной фармакопее XIII (раздел ОФС.1.4.1.0015.15 Таблетки) [3]:

Таблетки кишечнорастворимые — таблетки, устойчивые к воздействию желудочного сока и высвобождающие действующее вещество (вещества) в кишечном соке. Получают путем покрытия таблеток кишечнорастворимой оболочкой (в этом случае таблетки называют «покрытыми кишечнорастворимой оболочкой») или прессованием гранул или частиц, предварительно покрытых устойчивой к желудочному соку оболочкой.

Таблетки с модифицированным высвобождением — таблетки, покрытые оболочкой и без оболочки, содержащие специальные вспомогательные вещества и/или полученные по особой технологии, которые позволяют регулировать скорость и/или время и/или место вещества. Модифицированное высвобождения действующего (нестандартное) высвобождение может быть замедленным непрерывным, прерывистым (пульсирующим), отсроченным и ускоренным. Таблетки с пролонгированным высвобождением – таблетки, покрытые оболочкой или без оболочки, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии, что позволяет обеспечивать замедленное непрерывное высвобождение действующих веществ. Пролонгация высвобождения может быть достигнута при использовании: специального покрытия таблеток; технологии создания многослойных таблеток; технологии создания таблеток с нерастворимым каркасом; иных способов иммобилизации действующих веществ на инертном носителе.

Таблетки диспергируемые — таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, диспергируемые в соответствующем растворителе перед применением с образованием суспензии.

Приведем результаты сопоставительного анализа вспомогательных веществ в кишечнорастворимых, с модифицированным высвобождением и диспергируемых лекарственных средствах в таблетированной форме. Все вспомогательные вещества, используемые в ЛС, приводятся на Рисунках 1–2 и в Таблице, без разграничения на вспомогательные вещества оболочки и тела таблетки (капсулы).

Фирмы AstraZeneca и Berlin-Chemie/Menarini не раскрывают точного содержания вспомогательных средств, ограничиваясь «+» или «-»:

—Сорбифер Дурулес/FeSO₄ + аскорбиновая кислота (контролируемое высвобождение) содержит стеарат Mg, повидон K-25, порошок полиэтилена, карбомер 934 P, гипромелозу, макроргол, TiO₂, Fe₂O₃ (желтый/красный/черный), твердый парафин.

-Профлоксин/тамсулозин 0,4 мг (в капсулах пролонгированного высвобождения): целлюлоза микрокристаллическая, сополимер метакриловой кислоты и этакрилата, триэтилцитрат, тальк, TiO_2 , Fe_2O_3 (желтый/красный/черный), тальк.

В Бритомаре (пролонгированное высвобождение) так же присутствует гуаровая камедь, а в Фокусине (модифицированное) — краситель «азорубин», краситель «синий» пантотеновый, желатин.

Везамин наравне с Омником и Нифекардом обладает модифицированным высвобождением, но Арифон является препаратом контролирующего высвобождения.

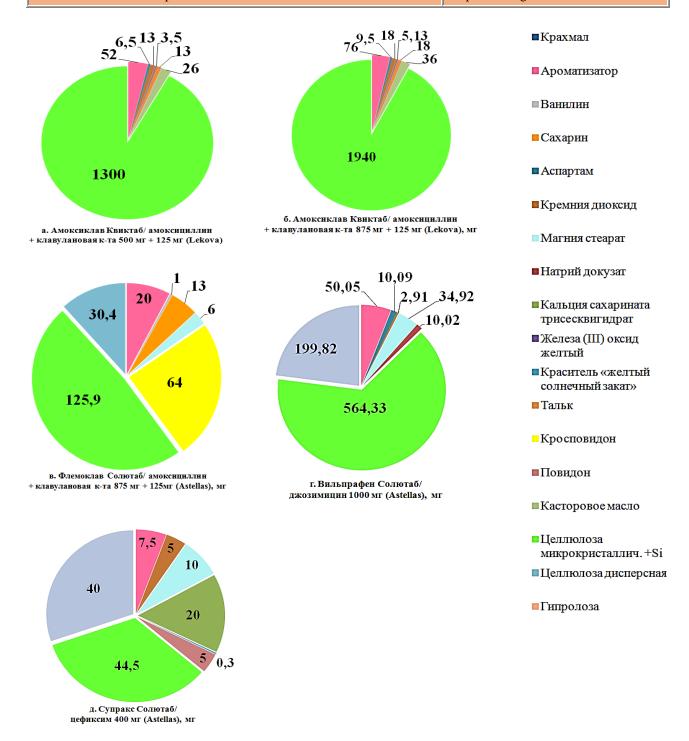


Рисунок 1. Вспомогательные вещества в таблетках диспергируемых «Вильпрафен Солютаб» (а, б), «Флемоклав Солютаб» (в), «Амоксиклав Квиктаб» (г), «Супракс Солютаб» (д) (антибиотики).

Таблица. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТКАХ (РАЗЛИЧНЫЕ ФАРМГРУППЫ)

	Препарат (в мг) и производитель														
Вспомогательное в-во, мг	Тромбо ACC (Gerad Lannach)		(Ka	Кардиаск, (Канон- фарма)		Ацекардол (Синтез)			Аспирин кардио (Баейр)		(Dr ReddyS)	параты)	(Sanofi)	емофарм)	гвая к-та
	50	100	50	100	50	001	300	100	300	Пимафуцин 100/ натамицин (Astellas) Омез10/Омепразол капс. (Dr ReddyS)	Эзомепразол 20 (Белмедпрепараты)	Дульколакс 5/ Бисакодил (Sanofi)	Раптен Дуо/Диклофенак (Хемофарм)	Конвулекс300 _{капс} / Вальпроевая к-та (ФармаГмбХ)	
Крахмал	_	_	7,8	15,6	+	+	+	10	30	-	-	+	8,3	+	_
кукурузный Крахмал кукурузный растворимый	-	_	_	_	_	_	_	_	_	_	-	_	0,5	_	_
Крахмал картофельный	10,0	10,0	_	_	_	_	_	_	-	79,2	-	_	-	_	-
CO ₂ CH ₂ -кр. Na	_		_	-	_	_	_	-	_	_	_	_	_	+	_
Карион 83	-	_	-	-	_	_	-	-	-	_	_	_	_	_	24,94
C ₁₇ H ₃₅ COOH	-	_	1	2	+	_	_	-	-	_	_	_	_	_	_
Маннитол	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	59	_	_	_	_
Повидонк30\к90	_	_	3	6	_	_	+	_	_	5,0	6,7	+	_	_	_
Кросповидон	-	_	-	-	_	_	-	-	-	_	4,5	_	_	_	_
Ко-повидон	-	_	0,4	0,8	_	_	_	-	-	_	_	_	_	_	-
Сахароза	_	_	_	_	_	_	_	_	_	122	_	_	23,38	_	_
Глицерол	_	_	_	-	_	_	_	-	_	_	_	_	0,2	_	35,63
Полоксамер	-	_	_	_	_	_	-	-	-	_	1,25	_	_	_	-
Лактоза	65	65	13,7	27,4	+	+	+	-	_	66	_	+	34,5	+	_
Сахар. сферы	_	_	_	-	_	_	-	-	_	_	_	+	_	_	_
Сахар. пудра	_	-	_	-	_	_	-	-	_	_	-	+	_	_	_
Полисорбат	_	-	_	_	_	_	_	0,186	0,514	_	-	_	_	_	_
Гипромеллоза + фталат	_	-	0,8	1,6	-	-	-	-	_	_	2	+	_	-	_
Меглумин	-	-	_	-	_	_	-	-	-	_	0,75	-	_	-	_
SiO ₂	3,0	3,0	_	_	-	-	_	_	_	_	_	+	_	+	-
Целлюлоза микрокрист	28,5	28,5	24,5	49	-	-	+	10	30	_	_	+	_	-	_
Гидроксипро- пилцеллюлоза	-	_	-	_				_	-	_	_	+	_	-	_
Mg(C ₁₈ H ₃₅ O ₂) ₂	_	_	_	_	_	-	+	_	-	2,5	1	+	3,92	+	-
MgO	_	_	_	_	_	-	_	_	_	_	_	+	_	-	_
Тальк	3,80	3,80	1,1	2,2	_	_	+	8,1	22,3	21,7	_	+	16,16	+	_
Метилпарагидр- оксибензоат	_	_	_	_	_	_	+	_	_	0,07	-	_	_	_	-

	Препарат (в мг) и производитель														
Вспомогательное в-во, мг	Тромбо ACC (Gerad Lannach)		Кардиаск, (Канон- фарма)		Ацекардол (Синтез)			Аспирин кардио (Баейр)				параты)	(Sanofi)	гмофарм)	вая к-та
	50	100	50	001	50	100	300	100	300	Пимафуцин 100/ натамицин	Пимафуцин 100/ натамицин (Astellas) Омез10/Омепразол капс. (Dr ReddyS)	Эзомепразол20 (Белмедпрепараты)	Дульколакс 5/ Бисакодил (Sanofi)	Раптен Дуо/Диклофенак (Хемофарм)	Конвулекс300 _{капс} / Вальпроевая к-та (ФармаГмбХ)
Кросповидон	_	_	_	_	-	-	-	_	-	_	+	-	-	-	
CaCO ₃	_	_	_	_	_	_	+	_	_	30	-	_	_	_	
NaHCO ₃	-	-	-	_	_	_	-	-	_	-	_	_	_	+	_
NaC ₁₂ H ₂₅ SO ₄	_	_	_	_	_	_	-	0,057	0,157	_	_	_	_	+	_
Симетикона эмульсия	-	-	_	_	-	-	-	-	_	-	-	-	_	+	_
Каолин	_	_	_	_	_	_	+	_	_	14,2	_	_	_	_	_
Акации камедь	_	_	_	_	_	_	+	_	_	7,3	_	_	1,94	-	_
Целлацефат	_	_	_	_	+	+	_	_	_	18	_	_	_	_	_
Триацетин	1,02	1,02	_		_	_	-	_	_	2,7	_	-	_	-	_
Триэтилцитрат	_	_	0,9	1,8	_	_	_	0,8	2,24	_	1,8	+	_	+	4,61
TiO ₂	_	_	0,4	0,8	+	+	+	_	_	3	+	+	0,40	+	1,1
Глицерина моностеарат	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	_
Полисорбит	-	-	_	_	_	_	_	-	_	-	-	+	_	_	
Желатин	_	_	_	_	_	_	-	_	_	3,3	+	-	_	-	117,86
Метакрил. к-та + (этакрилат)	10,2	10,2	6,2	12,4	_	+	_	7,857	21,71	_	18	+	3,20	+	28,83
Масло клещевины	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	0,98	_	_
Масло касторовое	_	_	_	_	+	+	+	_	_	_	_	_	_	_	_
Макрогол	_	_	0,2	0,4	_	_	_	_	_	_	_	+	0,05	-	1,44
Глицерил	_	_	_	_	_	_	_	_	-	_	_	_	_	_	0,86
моностеарат													0.07		0.20
E127 Fe ₂ O _{3 ж/кр}	_				_	_	_			_	_	+	0,07		0,28
E110					_	_	_		_	- 0.12			- 0.002	+	
Пчелиный _{бел} Карнаубский	_				_		_	_	_	0,13		_	0,002		
1					_		_		_			_	0,003	_	
Шеллак					_	_	_				+	_	0,006	_	+
HC1	_	_	_	_	_	_	_	_		_	_	_		_	0,94

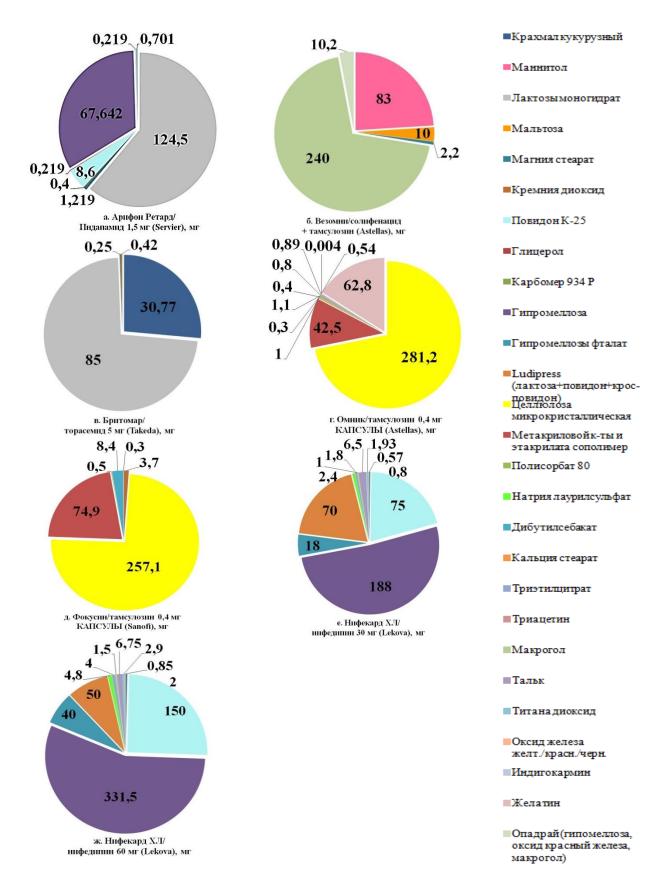


Рисунок 2. Вспомогательные вещества в таблетированной форме с модифицированным высвобождением «Сорбифер Дурулес», «Арифон Ретард», «Везомни», «Профлосин», «Омник», «Фокусин», «Бритомар 5», «Нифекард ХЛ» (различные фармгруппы).

Основные выводы

Произведенный анализ аптечного ассортимента кишечнорастворимых, диспергируемых и с модифицированным высвобождением таблетированных форм показал:

- 1. крахмал всегда содержится наряду с другими вспомогательными веществами в кишечнорастворимых таблетированных формах; эпизодически (в проанализированной выборке только единожды в мочегонном препарате Бритомар) в таблетированных формах с модифицированным высвобождением; в диспергируемых таблетированных формах преимущественно используются разные виды целлюлозы, а крахмал отсутствует; в капсулированных кишечнорастворимых формах крахмал отсутствует (несмотря на то, что отечественный производитель например «Синтез», активно использует при производстве капсулированных форм не только крахмал, но и крахмальную патоку (препарат «Омепразол» в капсулах, 20 мг);
- 2. используемый в качестве вспомогательного вещества крахмал нативный кукурузный или картофельный (часто способ обработки не указан) или модифицированный прежелатинизированный (набухающий) кукурузный;
- 3. сахаросодержащие вещества используются в большинстве указанных таблетированных форм;
- 4. растительный материал для используемого крахмала варьируется для одной и той же формы ЛС (кишечнорастворимая, модифицированного действия), и даже для ЛС с идентичным действующим веществом у разных производителей, что говорит о том, что идеальный состав для композиции вспомогательных веществ (при кишечнорастворимой или модифицированной форме высвобождения действующего вещества) не разработан и требует уточнения, проведения дополнительных исследований; эта сфера фармпроизводства недостаточно регламентирована ГОСТами и тех. условиями [4];
- 5. в кишечнорастворимых таблетированных формах преимущественно используется кукурузный крахмал (реже картофельный), в прежелатинизированной форме;
- 6. содержание крахмала во вспомогательной композиции в ЛС с модифицированным высвобождением до 30%, в ЛС кишечнорастворимой таблетированной формы до 20%, при этом в одной и той лекарственной форме с одном и тем же действующим веществом (например, ацетилсалициловая кислота) доля крахмала варьирует от 13% до 20% (таблетки кишечнорастворимые);
- 7. из сахаросодержащих веществ в кишечнорастворимой таблетированной форме используются: лактоза, сахароза, сахарные сферы, сахарная пудра,
- 8. из сахаросодержащих веществ в таблетированной форме с модифицированным высвобождением наряду с сахарозаменителями используется лактоза,
- 9. в таблетированной диспергируемой форме предпочтение отдается сахарозаменителям;
- 10. наиболее часто встречающимися компонентами композиции вспомогательных веществ в кишечнорастворимых таблетированных формах являются: дисперсия 30% (метакриловая кислота и сополимер метакрилат/этакрилат), тальк, триэтилцитрат, титана диоксид, макрогол, микрокристаллическая целлюлоза, повидон и его разновидности, магния стеарат;
- 11. наиболее часто встречающимися компонентами композиции вспомогательных веществ в диспергируемых таблетированных формах являются: целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид, аспартам, ароматизаторы, магния стеарат;
 - 12. наиболее часто встречающимися компонентами композиции вспомогательных

веществ в таблетированных формах с модифицированным высвобождением являются магния стеарат, кремния диоксид, тальк, титана диоксид, железа оксид в качестве красителя, макрогол, повидон, натрия лаурилсульфат, триэтилцитрат.

Рекомендации: произведенный анализ состава композиции вспомогательных веществ в современных таблетированных формах лекарственных средств (кишечнорастворимой, диспергируемой, с модифицированных высвобождением) показал, что имеются возможности для более продуктивного использования натурального сырья и модифицированного крахмала, а также сахаросодержащих веществ в данных формах. Использование модифицированных форм крахмала (например, прежелатинизированного) может сделать вспомогательный состав препарата более экологичным и безвредным. Необходимо при этом отметить, что зарубежные производители активно используют модифицированный крахмал в данных таблетированных формах (в более высоком процентном соотношении ко всей композиции вспомогательных веществ), причем не только кукурузный, но и картофельный (Astellas, Нидерланды; Takeda, Ferrer, Испания; Gerot Lannach, Фарма ГмбХ, Австрия и др.). Необходимо отметить, что в условиях импортозамещения отечественные фармпроизводители («Синтез», «Алси», «Промед» и др.) также активно используют крахмалопродукты: крахмал и крахмальную патоку в производстве лекарственных средств, как в таблетированной, так и в капсулированной форме. Необходимо рассматривать вопрос об использовании крахмалопродуктов при производстве лекарственных средств в капсулированной форме [5], что в настоящий момент делается редко.

Список литературы:

- 1. Андреев П. В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химикофармацевтической промышленности (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т. 38. №8. С. 37-41.
- 2. Государственная фармакопея XIII. ОФС.1.4.1.0015.15 Таблетки. Определение вспомогательных веществ http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0015-15-tabletki/
- 3. Смирнова Ю. А., Киселева Т. Л. Новые виды лекарственных растений для отечественной фармакопеи // Фармация. 2009. №7. С. 6-8.
- 4. Титова А. В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля: дисс. ... д-ра фармацевт. наук. М., 2006. 412 с.
- 5. Шакин Е. С., Асмолова Н. Н., Ярных Т. Г. Экспериментальные исследования по выбору вспомогательных веществ для создания лекарственного препарата в форме твердых желатиновых капсул // Беларусь Украина. 2016. Т. 22. №2. С. 390.

References:

- 1. Andreev, P. V. (2004). Primenenie otechestvennykh modifitsirovannykh krakhmalov v khimiko-farmatsevticheskoi promyshlennosti (obzor). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 38(8), 37-41. (in Russian).
- 2. Gosudarstvennaya farmakopeya XIII. OFS.1.4.1.0015.15 Tabletki. Opredelenie vspomogatel'nyh veshchestv http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0015-15-tabletki/
- 3. Smirnova, Yu. A., & Kiseleva, T. L. (2009). Novye vidy lekarstvennykh rastenii dlya otechestvennoi farmakopei. *Farmatsiya*, (7), 6-8.
 - 4. Titova, A. V. (2006). Vspomogatel'nye veshchestva, ispol'zuemye v proizvodstve

lekarstvennykh preparatov. Standartizatsiya i metody kontrolya: Dr. diss. Moscow. (in Russian).

5. Shakin, E. S., Asmolova, N. N., & Yarnykh, T. G. (2016). Eksperimental'nye issledovaniya po vyboru vspomogatel'nykh veshchestv dlya sozdaniya lekarstvennogo preparata v forme tverdykh zhelatinovykh kapsul. *Belarus' Ukraina*, 22(2), 390. (in Russian).

Работа поступила в редакцию 16.10.2020 г. Принята к публикации 21.10.2020 г.

Ссылка для цитирования:

Кузина Л. Б., Кузьмина Л. Г., Лукин Н. Д. Использование крахмала и сахаросодержащих веществ в комплексе вспомогательных ингредиентов отечественных и зарубежных фармпроизводителей (сравнительный анализ) // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №11. С. 132-141. https://doi.org/10.33619/2414-2948/60/14

Cite as (APA):

Kuzina, L., Kuzmina, L., & Lukin, N. (2020). Starch and Sugar-containing Substances Use in the Auxiliary Ingredients Complex of Russian and Foreign Pharmaceutical Manufacturers (Comparative Analysis). *Bulletin of Science and Practice*, *6*(11), 132-141. (in Russian). https://doi.org/10.33619/2414-2948/60/14