

УДК 615.3

**Жилякова Елена Теодоровна**

доктор фармацевтических наук, профессор,  
заведующая кафедрой фармацевтической технологии,  
Белгородский государственный национальный исследовательский  
университет

[tsvetkova\\_z@bsu.edu.ru](mailto:tsvetkova_z@bsu.edu.ru).

**Цветкова Зоя Евгеньевна**

ассистент кафедры фармацевтической технологии,  
Белгородский государственный национальный исследовательский  
университет

[tsvetkova\\_z@bsu.edu.ru](mailto:tsvetkova_z@bsu.edu.ru).

**Кузьмичева Оксана Александровна**

старший преподаватель ассистент кафедры фармацевтической технологии  
Белгородский государственный национальный исследовательский  
университет

[tsvetkova\\_z@bsu.edu.ru](mailto:tsvetkova_z@bsu.edu.ru).

**Elena T. Zhilyakova**

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of  
Pharmaceutical Technology,  
Belgorod State National Research University

[tsvetkova\\_z@bsu.edu.ru](mailto:tsvetkova_z@bsu.edu.ru).

**Zoya E. Tsvetkova**

Assistant of the Department of Pharmaceutical Technology,  
Belgorod State National Research University

[tsvetkova\\_z@bsu.edu.ru](mailto:tsvetkova_z@bsu.edu.ru).

**Oksana A. Kuzmicheva**

Senior Lecturer of the Department  
of Pharmaceutical Technology Medical Institute,  
Belgorod State National Research University

[tsvetkova\\_z@bsu.edu.ru](mailto:tsvetkova_z@bsu.edu.ru).

**Гармонизация фармакопейных требований к гранулам как  
перспективной лекарственной форме для гериатрии**

**Harmonization of pharmaceutical requirements for granules as promising  
dosage forms for geriatrics**

*Аннотация.* В статье приводится гармонизация фармакопейных требований к гранулам, которые являются перспективной лекарственной формой для пациентов пожилого возраста. У них зачастую наблюдается дисфагия. Однако на современном фармацевтическом рынке отмечается существенный дефицит гранулированных лекарственных препаратов, что

обуславливает актуальность разработки новых фармацевтических препаратов в форме гранул и, соответственно их стандартизации. В этой связи гармонизация фармакопейных требований к гранулам позволит повысить конкурентоспособность разрабатываемых препаратов и увеличит возможность их выхода на международный фармацевтический рынок.

**Ключевые слова:** гранулы, гериатрия, фармакопея, гармонизация требований

**Abstract.** *The article describes the harmonization of pharmacopoeial requirements for granules. Granules are a promising dosage form for elderly patients, who often has dysphagia. However, in the modern pharmaceutical market, there is a significant deficit of granular medicinal products, which causes the urgency of developing new pharmaceutical preparations in the form of granules and, accordingly, their standardization. In this regard, the harmonization of pharmacopoeial requirements for granules will increase the competitiveness of the drugs being developed and increase the possibility of their entry into the international pharmaceutical market.*

**Keywords:** granules, geriatrics, pharmacopoeia, harmonization of requirements

По данным ООН 2009 года, численность населения мира в возрасте 60 лет и старше превысила 737 млн. человек, а к 2050 году будет составлять более 2 млрд. человек [1]. В России в январе 2017 года численность населения соответствующей возрастной категории составляла около 30,5 млн. человек [2]. Возрастные изменения фармакокинетики, повышенная чувствительность к лекарственным средствам и полиморбидность, присущие пожилым пациентам, обуславливают необходимость особенного подхода к медикаментозной терапии в гериатрической практике [3]. Несмотря на это ни в одной фармакопее мира не приведены требования для гериатрических препаратов.

Тем не менее, в международной классификации болезней (МКБ-10) выделена группа «R54 Старость». По данным регистра лекарственных средств[4], для фармакотерапии данной нозологической группы предназначены 66 товаров аптечного ассортимента. На основании данных целевого сегмента фармацевтического рынка был проведен анализ ассортимента гериатрических препаратов по форме выпуска. Результаты анализа приведены на рисунке 1.



Рисунок 1 – Структура ассортимента гериатрических препаратов по формам выпуска, %

Из рисунка 1 видно, что гериатрические препараты, представленные на фармацевтическом рынке России, в основном выпускаются в таких лекарственных формах, как капсулы (31%) и таблетки (38%), прием которых бывает затруднительным для пожилых пациентов вследствие того, что данная категория пациентов часто подвержена дисфагии – трудностям в процессе глотания. Предпочтение в этой связи отдается мелкодисперсным твердым системам и твердым лекарственным формам, растворяемым в воде, или жидким лекарственным формам [5]. Таким образом, гранулы для приготовления раствора являются одной из наиболее удобных лекарственных форм для приема пожилыми пациентами.

Качество любой лекарственной формы определяется ее соответствием требованиям Государственной фармакопеи, однако, требования фармакопей различных стран для одной и той же лекарственной формы могут отличаться, поэтому, с нашей точки зрения, гармонизация фармакопейных требований к гранулам является актуальной для разработки технологии и норм качества гранулированных лекарственных форм.

Цель: гармонизация фармакопейных требований к гранулам.

Материалы и методы. Для гармонизации требований к гранулированным лекарственным формам был проведен контент-анализ данных Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIII издания (ГФ XIII), Европейской Фармакопеи 8.0 (EP 8.0), Фармакопеи США (USP 35-NF 30), Фармакопеи Японии (JP XVII), Государственной Фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК), Государственной Фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ), Государственная Фармакопея Украины 2.0 (ГФУ 2.0) [6-12].

Результаты и обсуждение. В ходе анализа общих фармакопейных статей (ОФС) на гранулы было выделено и отредактировано 14 требований к гранулам как лекарственной форме:

1. Определение. Гранулы – твердая дозированная или недозированная лекарственная форма в виде крупинок (агрегатов частиц

порошка) круглой, цилиндрической или неправильной формы, содержащая одно или несколько действующих веществ с добавлением вспомогательных веществ или без них, полученная методом гранулирования [6, 8, 9].

2. Классификация. Гранулы, покрытые оболочкой; гранулы с модифицированным высвобождением; гранулы кишечнорастворимые; гранулы для приготовления жидких лекарственных форм для приема внутрь; гранулы шипучие.

3. Описание. Указывают форму, цвет, наличие оболочки.

4. Размер гранул. Размер гранул должен быть в пределах от 0,2 до 3 мм. Определяется согласно методике ОФС.1.1.0015.15.

5. Потеря в массе при высушивании. Нормируется частной фармакопейной статьей. Определяется согласно методике ОФС.1.2.1.0010.15.

6. Распадаемость. Гранулы должны распадаться в течение 15 мин, гранулы, покрытые оболочкой, должны распадаться в течение 30 мин. Определяется согласно методике ОФС.1.4.2.0013.15.

7. Растворение. В течение 45 минут высвобождение действующих веществ должно составлять не менее 75% от заявленного содержания. Определяется согласно методике ОФС.1.4.2.0014.15 [6].

8. Однородность дозирования. Гранулы должны выдерживать испытание по показателю «Однородность дозирования», согласно методике ОФС.1.4.2.0008.15 [6-12].

9. Однородность содержания. Гранулы в однодозовых контейнерах с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2% от общей массы содержимого должны выдерживать испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства согласно методике 2.9.6 ЕР 8.0 [7, 8, 11, 12].

10. Однородность массы одной дозы в многодозовых контейнерах. Гранулы в многодозовых контейнерах должны выдерживать испытание на однородность массы одной дозы, высвобожденной из многодозового контейнера согласно методике 2.9.27 ЕР 8.0 [7, 8, 11, 12].

11. Насыпной объем. ОФС на гранулы не регламентируется, однако приведена методика определения насыпного объема гранул в ОФС «Насыпной объем», соответствующей методике ОФС.1.4.2.0016.15 ГФ XIII.

12. Сыпучесть. ОФС на гранулы не регламентируется, однако приведена методика определения насыпного объема гранул в ОФС «Насыпной объем», соответствующей методике ОФС.1.4.2.0016.15 ГФ XIII [7, 11, 12].

13. Истираемость. В ЕР 8.0 приведена методика определения истираемости гранул в главе 2.9.41 «Истираемость гранул и сфероидов» [7].

14. Упаковка и хранение. Гранулы хранятся в упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15°C.

Заключение. Полноту требований ГФ XIII к гранулам подчеркивает и то, что в ОФС.1.4.1.0004.15 «Гранулы» регламентированы такие показатели качества гранул как описание, размер гранул, потеря в массе при высушивании, распадаемость и растворение. Тогда как Европейской Фармакопеей, Фармакопеей США в статье на лекарственную форму даются только требования однородности дозирования. Следует отметить, что в фармакопейных статьях Европейской Фармакопеи, регламентирующих фармацевтико-технологические методы, гранулы предлагается анализировать по показателям «Насыпной объем», «Сыпучесть» и «Истираемость», что с нашей точки зрения, является важным для оптимальной фасовки лекарственной формы. Таким образом, приведенные требования к гранулам в совокупности могут давать полную характеристику готовой лекарственной формы и использоваться при разработке состава, технологии и норм качества гранулированных лекарственных форм.

#### **Литература**

1. *Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе // Вестник РАМН. 2015. №3. С. 348-354.*
2. *Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gks.ru/demography/#> (Дата обращения: 01.09.2017).*
3. *Конев Ю.В., Лабезник Л.Б. Фармакотерапия в гериатрической практике // Фарматека. 2016. №10 (323). С. 26-34.*
4. *Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru>. (Дата обращения: 19.09.2017).*
5. *Breitkreutz J. Paediatric and geriatric drug delivery / J. Breitkreutz, J. Boos // Expert Opin Drug Deliv. 2007. 4(1). Pp. 37-45.*
6. *Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. Москва: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2015. Ч. 2. 1004 с.*
7. *European Pharmacopoeia, 8th Edition. Strasbourg: Council of Europe. 2013. 1380 p.*
8. *The United States Pharmacopeia USP 35/NF 30. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention. 2008.*
9. *Japanese Pharmacopoeia Seventeenth Edition. 2016. 2646 p.*
10. *Государственная фармакопея Республики Казахстан. Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. 872 с.*
11. *Государственная фармакопея Республики Беларусь. Минск: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», 2006. 1345 с.*

12. Государственная Фармакопея Украины, второй издание. Харьков: Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2016. 1 том. 1126 с.

### **References**

1. Grinin VM, Shestemirova E.I. Demographic aging in Russia at the present stage // *Vestnik RAMS*. 2015. №3. Pp. 348-354.
2. Federal Service of State Statistics [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.gks.ru/demography/#> (Access date: 01/09/2017).
3. Konev YuV, Labeznik LB Pharmacotherapy in geriatric practice // *Pharmateka*. 2016. No. 10 (323). Pp. 26-34.
4. Register of medicines in Russia [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.rlsnet.ru>. (Access date: 19/09/2017).
5. Breitkreutz J. Paediatric and geriatric drug delivery / J. Breitkreutz, J. Boos // *Expert Opin Drug Deliv*. 2007. 4(1). Pp. 37-45.
6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13 th ed. Moscow: Scientific Center for Expertise of Medical Application, 2015. Part 2. 1004 p.
7. European Pharmacopoeia, 8th Edition. Strasbourg: Council of Europe. 2013. 1380 p.
8. The United States Pharmacopeia USP 35/NF 30. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention. 2008.
9. Japanese Pharmacopoeia Seventeenth Edition. 2016. 2646 p.
10. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Almaty: Zhibek Zholy Publishing House, 2014. 872 p.
11. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. Minsk: Republican Unitary Enterprise "Center for Expertise and Testing in Health Care", 2006. 1345 p.
12. State Pharmacopoeia of Ukraine, second edition. Kharkov: State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicines", 2016. 1 volume. 1126 p.