пути совершенствования таблетированных лекарственных препаратов

Содержание

Введение

Глава 1. Таблетки и их разновидности

.1 Классификация таблеток

.1.1 Разновидности таблеток в зависимости от способа их получения

.1.2 Разновидности таблеток в зависимости от пути их введения

.1.3 Разновидности таблеток в зависимости от наличия оболочки

.2 Разновидности таблеток с модифицированным высвобождением

.3 Разновидности таблеток-полуфабрикатов

.4 Разновидности таблеток с учетом других признаков

Глава 2. Таблетки с модифицированным высвобождением и действием

.1 Лекарственные формы ретард

.2 Лекарственные формы с периодическим высвобождением

.3 Лекарственные формы с непрерывным высвобождением

.4 Лекарственные формы с модифицированным действием

.5 Другие виды модификации действия

.6 Лекарственные формы иммобилизированные

Глава 3. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток

Глава 4. Гастроретентивные лекарственные формы с контролируемым высвобождением

.1 Возможности применения ГРЛФ

.1.1 Внутрнжелудочные флотационные системы

.1.2 Системы высокой плотности

.1.3 Системы, прикрепляющиеся к слизистой оболочке

.1.4 Магнитные системы

.1.5 Развёртывающиеся системы

.1.6 Суперпористые биоразрушаемые гидрогелевые системы

.1.7 Матричные системы

Глава 5. Использование современных технологий в создании пероральных пролонгированных препаратов на примере изосорбида динитрата ацилпроизводных фенотиазина

.1 Технологии пролонгирования

.2 Пролонгированные формы ИСДН и ацилпроизводных фенотиазина

Заключение

Список литературы

Введение

Таблетки - твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием, реже - формованием порошков и гранул, содержащих одно или более лекарственных веществ с добавлением или без вспомогательных компонентов. По внешнему виду обычно представляют собой круглые или четырехугольные (с закругленными углами) пластинки с плоской либо двояковыпуклой торцевой поверхностью, размером от 3 до 25 мм в диаметре, толщиной в пределах 30-40% от диаметра. Иногда они могут быть цилиндрической формы. Таблетки диаметром (длиной) более 9 мм имеют одну или две перпендикулярные друг другу риски (насечки), позволяющие разделить таблетку на две или четыре части и таким образом изменять дозировку ЛВ. Поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной; на торцевые поверхности могут быть нанесены опознавательные надписи и условные обозначения (маркировка).

Таблетки могут быть предназначены для энтерального и парентерального введения (в т.ч. путем имплантации), а также для приготовления растворов или суспензий для приема внутрь, аппликаций и инъекций. Их достоинствами являются малый объем, возможность точного дозирования в условиях массового производства, возможность маскировки неприятных органолептических свойств ЛВ, локализация действия ЛВ, возможность предупреждения ошибок при приеме (маркировка), удобство хранения, транспортировки и т.д. К недостаткам можно отнести возможность цементирования или, напротив, механического разрушения (крошение) при хранении, затруднение при проглатывании у детей.

Целью своей работы мы поставили - провести классификацию таблеток по различным факторам, а так же рассмотреть различные способы и пути совершенствования таблеток.

Глава 1. Таблетки и их разновидности

1.1 Классификация таблеток

Таблетки классифицируют по самым разным признакам.

По способу получения: прессованные (собственно таблетки); тритурационные.

По пути введения: пероральные; оральные; вагинальные; ректальные.

По наличию оболочки: покрытые оболочкой; непокрытые оболочкой.

В зависимости от биофармацевтических и фармакокинетических свойств: обычные; с модифицированным высвобождением.

По признаку готовности к применению: готовые формы; полуфабрикаты для приготовления раствора или суспензии.

Номенклатура таблеток-полуфабрикатов включает таблетки измельчаемые, таблетки растворимые, таблетки шипучие. Часто указывается конечная форма, получаемая из полуфабриката (таблетки для приготовления капель, таблетки для приготовления микстуры, таблетки для приготовления пасты), или способ ее введения (таблетки для электрофореза - Апифор).

С учетом ряда других свойств различают также таблетки: гомеопатические, ветеринарные (брикеты ветеринарные), делимые, цветные и разноцветные (Антеовин, Дивина, Три-Регол), капсуловидные, маркированные, детские.

В фармацевтической литературе встречаются однословные номенклатурные наименования таблеток, образованные путем слияния двух слов, однако такие наименования не получили широкого распространения из-за нечеткой связи с термином "таблетки" (буккалеты, вагиналетты, имплантаблеты, инъектаблеты, каплеты, лонтабс, окулеты, ориблеты, резориблеты, репетабс, солюблеты, спейстабс, экстентабс)[18].

.1.1 Разновидности таблеток в зависимости от способа их получения

Таблетки прессованные - таблетки, получаемые прессованием ЛВ, смеси ЛВ и вспомогательных веществ. Прессованными являются большинство таблеток, поэтому они обычно называются однословно "таблетки". Для их получения используют различные вспомогательные вещества: наполнители, разрыхлители, вещества связывающие и склеивающие, вещества скользящие и смазывающие, красители.

Таблетки тритурационные (таблетки формованные, микротаблетки) - таблетки, получаемые формованием путем сдавливания пластичной влажной массы (увлажнение 60% этанолом) с последующим высушиванием. Такие таблетки являются смесью небольших доз измельченного ЛВ с лактозой, сахарозой или маннитолом (тритурация) и представляют собой маленькие цилиндрики массой до 0,05 г, диаметром 1-6 мм, менее твердые и прочные, чем обычные таблетки. Удельный вес тритурационных таблеток составляет 1-2% от всех таблетированных препаратов. Изготавливаются они в тех случаях, когда необходимо получить микротаблетки, производство которых на современных таблеточных машинах осуществить сложно или когда при прессовании может произойти изменение ЛВ. Тритурационный способ приготовления, а также полное отсутствие скользящих и других нерастворимых вспомогательных веществ обеспечивают образование легкорастворимого пористого тела, поэтому тритурационные таблетки перспективны для некоторых прописей глазных капель, инъекционных растворов, имплантации под кожу. В зарубежной литературе тритурационные таблетки для имплантации иногда называют пеллетами.

таблетка пероральный технология пролонгированный

1.1.2 Разновидности таблеток в зависимости от пути их введения

Таблетки пероральные (ориблеты) - таблетки для приема внутрь путем проглатывания. Высвобождают ЛВ в пищеварительном тракте немедленно либо через определенное время. Принимают целиком или после разделения, запивая водой, иногда после предварительного растворения в воде. Подразделяют по месту высвобождения ЛВ на растворимые в желудке (гастросолюбильные) и кишечнорастворимые (энтеросолюбильные).  
Таблетки буферные - пероральные таблетки, содержащие ацетилсалициловую кислоту, кальция гидрокарбонат и глицин. Отличаются высокой нейтрализующей способностью и оказывают защитное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Могут иметь кишечнорастворимое покрытие (Анопирин, Буфферин).

Таблетки кишечнорастворимые (таблетки желудочнорезистентные, таблетки гастрорезистентные; таблетки, растворимые в кишечном соке, таблетки энтеросолюбильные, энтеротаблетки) - таблетки, устойчивые в кислой среде и высвобождающие ЛВ в кишечном соке. Обеспечивают защиту ЛВ от разрушающего действия желудочного сока или защиту слизистой оболочки желудка от раздражающего действия ЛВ, а также модификацию биофармацевтических и фармакокинетических свойств (Бисакодил).

Таблетки оральные (таблетки для ротовой полости) - обычно непокрытые оболочкой таблетки, предназначенные для применения в полости рта. Чаще всего не распадаются, а медленно растворяются в слюне, высвобождая ЛВ, которое оказывает местное (слизистая оболочка рта, глотки, иногда - желудка) или резорбтивное действие. С учетом пути введения ЛВ в организм различают:

таблетки буккальные (буккалеты, таблетки защечные) - медленно растворяющиеся таблетки, помещаемые между десной и внутренней поверхностью щеки и предназначенные для введения ЛВ через слизистую оболочку. (Сустабуккал);

таблетки сублингвальные (таблетки подъязычные, резориблеты) - оральные таблетки для приема под язык. Содержат ЛВ, которые обычно распадаются в пищеварительном тракте, но хорошо всасываются через слизистую оболочку полости рта, обеспечивая общее действие (Биотредин, Валидол, Глицин, Нопан);

таблетки для рассасывания (таблетки сосательные) - оральные таблетки, медленно растворяющиеся в слюнной жидкости. Часто содержат вкусовые добавки и ароматизаторы (Пектусепт, Фарингосепт, Имудон, Магалфил 800);

таблетки жевательные - оральные таблетки для разжевывания перед глотанием, содержащие ЛВ, которые оказывают действие на слизистую оболочку рта или желудочно-кишечного тракта. Обычно содержат витамины, ЛВ антацидного действия, вкусовые добавки и ароматизаторы (Биофер, Видекс, Дисфлатил, Идеос);

таблетки оромукозальные - оральные таблетки, в которых содержатся ЛВ, предназначенные для всасывания через слизистую оболочку полости рта. Должен указываться конкретный путь или способ введения;

Таблетки вагинальные (вагиналетты, суппозитории вагинальные прессованные, суппозитории таблетированные) - таблетки для введения во влагалище, получаемые прессованием гранулированного порошка, который представляет собой переработанную жировую суппозиторную массу. Содержат водорастворимые вспомогательные вещества. Для облегчения введения на них может быть нанесена тонкая жировая оболочка (Гиналгин, Фарматекс, Клотримазол).

таблетки вагинальные лиофилизированные (шарики гинекологические сухие) - легкорастворимые таблетки правильной цилиндрической формы, получаемые методом лиофилизации. Перед введением во влагалище их необходимо смачивать.

Таблетки глазные (окулеты) - маленькие стерильные, в основном тритурационные таблетки с различной скоростью растворения, предназначенные для закладывания за нижнее веко. В качестве наполнителя используют молочный сахар. Могут использоваться для приготовления капель глазных. В настоящее время почти полностью заменены пленками глазными и системами глазными.

1.1.3 Разновидности таблеток в зависимости от наличия оболочки

Таблетки непокрытые - однослойные или многослойные таблетки, получаемые однократным или многократным прессованием.

Таблетки покрытые (таблетки с оболочкой, таблетки, покрытые оболочкой) - таблетки с оболочкой из одного или нескольких слоев вспомогательных веществ природного или синтетического происхождения. Иногда к веществам, образующим покрытие, добавляются лекарственные или поверхностно-активные вещества. Оболочка предназначена для локализации места действия ЛВ, коррекции вкуса или запаха, улучшения стабильности и внешнего вида таблеток и для контроля высвобождения ЛВ в желудочно-кишечном тракте. В зависимости от состава и способа нанесения покрытия, различают таблетки с покрытием дражированным, пленочным, прессованным. С учетом среды, в которой должно раствориться покрытие, выделяют таблетки с покрытием кишечнорастворимым, с учетом кинетики высвобождения - таблетки с покрытием многофазным (Глутамевит, Когнитив, Регулон, Сомнол).

Таблетки с покрытием дражированным (таблетки с дражированной оболочкой) - таблетки с покрытием, нанесенным методом наращивания, включающего стадии грунтовки (обволакивания), тестовки (наслаивания), шлифовки (сглаживания) и глянцевания. Для получения дражированных покрытий используют вспомогательные вещества: мука, магния карбонат основной, сироп сахарный, какао, красители; для глянцевания - масса, полученная сплавлением растительного масла, воска и парафина, или паста из воска, спермацета, бутилацетата и спирта бутилового. Покрытия, защищающие от воды, состоят из таких веществ, как шеллак или ацетилцеллюлозы фталат. Недостатки сахарных покрытий (долгое время применявшихся для нанесения) привели к преимущественному использованию пленочных покрытий.

Таблетки с покрытием пленочным (таблетки с пленочной оболочкой) - таблетки, покрытые тонкой оболочкой из мембранообразующих полимеров. Толщина покрытия 0,05-0,2 мм. Пленочные покрытия получают нанесением на таблетки раствора пленкообразующего вещества в водном или неводном растворителе. После испарения растворителя остается тонкая пленка, прилипающая к таблетке и позволяющая сохранить ее первоначальную форму, включая риску и идентификационную маркировку.

В зависимости от характера растворимости различают:

покрытия пленочные водорастворимые - получают из водно-этанольных или водных растворов природной и модифицированной целлюлозы, полиэтиленгликолей, желатина, гуммиарабика и других камедей;

покрытия пленочные гастросолюбильные - предназначены для защиты таблеток от действия влаги, но не препятствуют быстрому разрушению их в желудке (в течение 10-30 мин);

покрытия пленочные кишечнорастворимые - предназначены для защиты таблеток от действия влаги, локализации действия ЛВ в кишечнике с пролонгацией его эффекта;

покрытия пленочные лаковые (лаки, покрытия лакированные, покрытия пленочные нерастворимые) - применяются в производстве таблеток с регулируемой скоростью высвобождения ЛВ;

покрытия осмотические (таблетки, покрытые осмотической оболочкой) - таблетки с покрытием пленочным, предназначенным для обеспечения пролонгированного высвобождения ЛВ с использованием процесса осмоса (Глибенез-ретард, Глюкотрол ХЛ)[15].

Таблетки с покрытием прессованным - таблетки, на которые прессованием нанесены сухие покрытия. Являются разновидностью таблеток двуслойных. Прессованные покрытия позволяют при необходимости совместить в одной лекарственной форме химически реагирующие вещества (в ядро включается одно ЛВ, а в покрытие - другое). Достоинство - быстрота нанесения покрытия. Недостаток - значительная пористость покрытий, что может привести к набуханию ядра таблетки, образованию трещин в оболочке или даже ее отслаиванию.

1.2 Разновидности таблеток с модифицированным высвобождением

Таблетки с модифицированным высвобождением бывают покрытые или непокрытые, содержащие специальные вспомогательные вещества или полученные по особой технологии, позволяющей программировать скорость или место высвобождения ЛВ.

С учетом этих обстоятельств различают таблетки с ускоренным высвобождением ЛВ (таблетки рапид); таблетки с отсроченным высвобождением (таблетки с покрытием кишечнорастворимым); таблетки с многофазным высвобождением (таблетки многофазные, таблетки рапид ретард); таблетки с контролируемым высвобождением (таблетки плавающие, таблетки с микрокапсулами) (Беталок Зок, Осмо-Адалат, Сальтос); таблетки пролонгированные (таблетки имплантируемые, или депо; таблетки ретард, таблетки каркасные, таблетки многослойные).

Таблетки с покрытием кишечнорастворимым. Номенклатура таблеток этого вида включает также таблетки буферные с покрытием кишечнорастворимым, с покрытием кишечнорастворимым дражированные, прессованные (из специально подобранных вспомогательных веществ), с пролонгированным высвобождением (экстентабс), детские и разновидности таблеток с модифицированным высвобождением (Депакин 300 энтерик, Индометацин, Пимафуцин, Релаксон, Салофальк).

Таблетки многофазные - таблетки пролонгированные, получаемые путем прессования смеси гранулятов, имеющих обычно различный цвет и разную скорость высвобождения одного и того же ЛВ.

Таблетки рапид ретард (таблетки двухфазные) - таблетки с двухфазным высвобождением, содержащие смесь микрогранул с быстрым и с пролонгированным высвобождением ЛВ. Обеспечивают быстрое наступление эффекта и длительное действие ЛВ (Адалат СЛ).

Таблетки двуслойные - таблетки, полученные из раздельно приготовленых гранулятов, образующих два отчетливо видных слоя (часто различного цвета), обычно с целью разделения несовместимых ЛВ. Разновидностью двуслойных таблеток являются таблетки с прессованным покрытием. Могут предназначаться для обеспечения двухфазного высвобождения ЛВ.

Таблетки плавающие (ГБ-таблетки, НВ-таблетки) - таблетки, образующие в организме гидродинамически стабилизированную систему. Таблетки "плавают" в содержимом желудка 2-3 ч, постепенно распадаясь и равномерно высвобождая ЛВ.

Таблетки с микрокапсулами - пероральные таблетки с контролируемым высвобождением ЛВ, представляющие собой прессованную многослойную таблетку, средний слой которой состоит из микрокапсул, содержащих ЛВ. Внешние слои состоят из гранул вспомогательного вещества, предохраняющего микрокапсулы от механического разрушения (удар, сжатие). (Нифелат 20, Нитронг, Сустак Мите, Сустак Форте)[1].

Таблетки пролонгированные (таблетки с пролонгированным высвобождением, таблетки с пролонгированным действием, таблетки пролонгированного действия) - таблетки, ЛВ из которых высвобождается несколькими порциями или медленно и равномерно. Позволяют обеспечивать терапевтически действующую концентрацию ЛВ в организме в течение длительного времени. Номенклатура таблеток пролонгированных включает таблетки имплантируемые, или депо; таблетки ретард, каркасные, многослойные, многофазные и др. (Депакин Хроно, Кардил, Нифекард ХЛ, Триттико, Сустонит).

таблетки имплантируемые (имплантаблеты, таблетки депо, таблетки для имплантации) - стерильные тритурационные таблетки с пролонгированным высвобождением высокоочищенных ЛВ для введения под кожу. Имеют форму очень маленького диска или цилиндра. Изготавливаются без наполнителей. Распространенная форма для введения стероидных гормонов. В зарубежной литературе для имплантационных таблеток используется также термин "пеллеты" (Дисульфирам, Долтард, Эспераль).

таблетки ретард - пероральные таблетки с пролонгированным (в основном периодическим) высвобождением ЛВ. Обычно представляют собой микрогранулы ЛВ, окруженные биополимерной матрицей (основой); послойно растворяются, высвобождая очередную порцию ЛВ. Существуют также таблетки ретард с другими механизмами высвобождения - отсроченным высвобождением, непрерывным и равномерно продленным высвобождением. Разновидностями таблеток ретард являются таблетки "дуплекс", таблетки структурные (Дальфаз СР, Диклонат претард 100, Калий-нормин, Кетонал, Кордафлекс, Трамал Претард).

репетабс - таблетки с многослойным покрытием, обеспечивающие повторное действие ЛВ. Состоят из наружного слоя с ЛВ, который предназначен для быстрого высвобождения, внутренней оболочки с ограниченной проницаемостью и ядра, содержащего еще одну терапевтическую дозу ЛВ.

таблетки каркасные (дурулы, таблетки дурулес, таблетки матричные, таблетки пористые, таблетки скелетные, таблетки с нерастворимым каркасом) - таблетки с непрерывным, равномерно продленным высвобождением и поддерживающим действием ЛВ. Получают путем включения (инкорпорирования) ЛВ в сетчатую структуру (матрицу) из нерастворимых вспомогательных веществ либо в матрицу из веществ гидрофильных, но образующих гель высокой вязкости. Не распадаются в желудочно-кишечном тракте. В зависимости от природы матрицы могут набухать и медленно растворяться или сохранять свою геометрическую форму в течение всего периода пребывания в организме и выводиться в виде пористой массы, поры которой заполнены жидкостью. ЛВ высвобождается путем вымывания. Могут быть многослойными. Перспективной является технология получения каркасных таблеток с использованием твердых дисперсных систем (Кинидин дурулес).

спейстабс - таблетки с ЛВ, включенным в твердую жировую матрицу, которая не распадается, а медленно диспергируется с поверхности.

лонтабс - таблетки с пролонгированным высвобождением ЛВ. Ядро таблеток представляет собой смесь ЛВ с высокомолекулярными восками; в желудочно-кишечном тракте не распадается, а медленно растворяется с поверхности[6].

Таблетки многослойные (таблетки слоистые) - позволяют сочетать в одной таблетке вещества, несовместимые по физико-химическим свойствам, пролонгировать действие ЛВ, регулировать последовательность их всасывания в определенные промежутки времени. Обычно каждый гранулят имеет определенный цвет для лучшего визуального контроля, граница каждого слоя должна быть четко выраженной, а боковая поверхность - блестящей.

1.3 Разновидности таблеток-полуфабрикатов

таблетка пероральный технология пролонгированный

Таблетки измельчаемые (таблетки диспергируемые) - таблетки для приготовления раствора или суспензии, требующие предварительного измельчения. Полученные конечные жидкие лекарственные формы предназначены в основном для перорального приема. (Ибуклин, Ловир).

Таблетки растворимые (таблетки для раствора, солюблеты) - таблетки-полуфабрикаты для приготовления растворов медицинского и фармацевтического назначения (для инъекций, полосканий, спринцеваний и др.) определенной концентрации без взвешивания компонентов. Таблетки шипучие в данную группу не входят. Разновидностью растворимых таблеток являются таблетки, предназначенные для быстрого приготовления растворов реактивов. Должен указываться конкретный путь введения (Видекс, Грюнамокс, Флемоксин Солютаб, Фурацилин).

Таблетки для раствора инъекционного (инъектаблеты) - полностью растворимые в воде стерильные таблетки-полуфабрикаты, предназначенные для приготовления ex tempore раствора для инъекции, обычно подкожной.

Таблетки шипучие - таблетки для приготовления раствора перорального или суспензии пероральной, которые при растворении или диспергировании в воде непосредственно перед приемом выделяют газ (углерода диоксид), ускоряющий распад таблетки и корригирующий вкус полученной жидкости. Наряду с ЛВ обычно содержат натрия гидрокарбонат и кислоту лимонную либо виннокаменную (Алька-прим, АЦЦ 100, Блемарен, Мексавит, Нурофен).

.4 Разновидности таблеток с учетом других признаков

Таблетки гомеопатические - таблетки пероральные, получаемые прессованием тритураций гомеопатических, масса которых в одной таблетке составляет, как правило, от 0,1 до 0,25 г. В частной нормативной документации должен указываться состав в расчете на одну таблетку, включающий наименования гомеопатических лекарственных средств и вспомогательных веществ, а также среднюю массу таблетки (Агри, Бронхалис-Хель, Траумель С, Энгистол).

Таблетки делимые (таблетки с насечкой, таблетки с риской) - таблетки диаметром (длиной) более 9 мм, имеющие одну или две перпендикулярные друг другу риски (насечки), что позволяет разделить таблетку на две или четыре части и таким образом изменять дозировку ЛВ (Кордарон, Лидевин, Реглан, Прималан).

Таблетки капсуловидные (каплеты) - продолговатые таблетки, по внешнему виду напоминающие твердую желатиновую капсулу. Обычно это делимые таблетки (с риской) (Пенталгин-ICN, Тайленол, Тримекс).  
Брикеты ветеринарные - большие (диаметром более 25 мм) таблетки для ветеринарных целей, применяемые внутрь или вагинально (брикет).

Глава 2. Таблетки с модифицированным высвобождением и действием

Лекарственные формы с модифицированным высвобождением - группа лекарственных форм с измененными, по сравнению с обычной формой, механизмом и характером высвобождения лекарственных веществ (ЛВ).

С понятием лекарственных форм с модифицированным высвобождением тесно связано понятие системы доставки ЛВ.

Для модификации высвобождения применяют методы:

) физические (использование веществ, замедляющих всасывание, метаболизм и выведение ЛВ);

) химические (получение труднорастворимых солей, замена одних функциональных групп на другие; введение новых химических группировок в состав молекулы исходного вещества);

) технологические (покрытие специальными оболочками, использование в единой лекарственной форме компонентов с разной скоростью высвобождения, инкорпорирование в матрицу и т.д.).

В зависимости от степени управления процессом высвобождения различают лекарственные формы с контролируемым высвобождением и лекарственные формы пролонгированные. Обе эти группы в зависимости от кинетики процесса могут подразделяться на лекарственные формы с периодическим высвобождением, с непрерывным высвобождением, с отсроченным высвобождением. Большинство современных лекарственных форм имеет разновидности с модифицированным высвобождением.

Лекарственные формы с контролируемым - группа лекарственных форм с модифицированным высвобождением, характеризуемых удлинением времени поступления ЛВ в биофазу и его высвобождением, соответствующем реальной потребности организма. Высвобождение называют контролируемым, если соблюдаются следующие три условия:

) известен вид математической зависимости количества высвободившегося ЛВ от параметров, влияющих на процесс высвобождения (отличие от пролонгированных лекарственных форм);

) ЛВ высвобождается согласно фармакокинетически рациональной скорости или скоростной программе;

) на скорость высвобождения не влияют или влияют незначительно физиологические условия (рН и ферментный состав желудочно-кишечных жидкостей и др.), так что она определяется свойствами самой системы и может быть теоретически предсказана с достаточной точностью[2].

Если какое-либо из этих условий не выполняется, то лекарственную форму относят к пролонгированным формам. Современная номенклатура форм с контролируемым высвобождением включает системы терапевтические, капсулы с контролируемым высвобождением, спансулы, таблетки с контролируемым высвобождением.

Лекарственные формы пролонгированные - лекарственные формы с модифицированным высвобождением, обеспечивающие увеличение продолжительности действия ЛВ путем замедления его высвобождения. Достоинства:

) возможность уменьшения частоты приема;

) возможность уменьшения курсовой дозы;

) возможность устранения раздражающего действия ЛВ на желудочно-кишечный тракт;

) возможность уменьшения частоты проявления побочных эффектов.

К пролонгированным лекарственным формам предъявляются следующие требования:

) концентрация ЛВ по мере высвобождения из препарата не должна подвергаться значительным колебаниям и должна быть в организме оптимальной в течение определенного периода времени;

) вспомогательные вещества, введенные в лекарственную форму, должны полностью выводиться из организма или инактивироваться;

) способы пролонгирования должны быть простыми и доступными в исполнении и не должны оказывать отрицательного воздействия на организм.

Наиболее индифферентным в физиологическом отношении является метод пролонгирования посредством замедления всасывания ЛВ. В зависимости от пути введения пролонгированные формы подразделяются на лекарственные формы депо и лекарственные формы ретард. С учетом кинетики процесса различают лекарственные формы с периодическим высвобождением, непрерывным высвобождением, отсроченным высвобождением.

Лекарственные формы депо - парентеральные пролонгированные лекарственные формы для инъекций и имплантаций, обеспечивающие создание в организме запаса лекарственного средства и его последующее медленное высвобождение. Лекарственные формы депо всегда попадают в одинаковую окружающую среду, в которой они накапливаются, в отличие от изменяющейся среды желудочно-кишечного тракта. Их можно вводить с более продолжительными интервалами (иногда до недели), чем пероральные пролонгированные лекарственные формы. В лекарственных формах депо замедление всасывания обычно достигается применением труднорастворастворимых соединений ЛВ (соли, эфиры, комплексные соединения), химической модификацией (например, микрокристаллизация), помещением ЛВ в вязкую среду (масло, воск, желатин или синтетическая среда), использованием систем доставки (микросферы, микрокапсулы, липосомы). При этом механизмы замедления всасывания также различаются: например, медленное высвобождение ЛВ из масляной суспензии может быть результатом медленного разложения (гидролиз комплекса или эфира) или медленного растворения труднорастворимого соединения. Современная номенклатура лекарственных форм депо включает:

) инъекционные формы: раствор масляный, суспензию депо, суспензию масляную, суспензию микрокристаллическую, суспензию микронизированную масляную, суспензии инсулинов, микрокапсулы для инъекций, микросферы для инъекций;

) имплантационные формы: таблетки депо, таблетки подкожные, капсулы подкожные (капсулы депо), пленки интраокулярные, терапевтические системы глазные и внутриматочные.

Для обозначения парентеральных аппликационных и ингаляционных лекарственных форм с медленным высвобождением ЛВ используется термин "пролонгированный" или более общий - "с модифицированным высвобождением"[16].

2.1 Лекарственные формы ретард

Энтеральные пролонгированные лекарственные формы, обеспечивающие создание в организме запаса лекарственного средства и его последующее медленное высвобождение. Применяются преимущественно перорально; некоторые лекарственные формы ретард предназначены для ректального введения. Термином "ретард" ранее обозначали также пролонгированные инъекционные формы гепарина и трипсина. Для получения лекарственных форм ретард обычно используют физические и химические методы. К физическим относятся методы покрытия оболочкой кристаллических частиц, гранул, таблеток, капсул; смешивание ЛВ с веществами, замедляющими всасывание, биотрансформацию и выделение; использование нерастворимых основ (матриц) и др. Основными химическими методами являются адсорбция на ионитах и образование комплексов.

В зависимости от технологии получения различают лекарственные формы ретард двух принципиальных типов - резервуарного и матричного. Формы резервуарного типа представляют собой ядро, содержащее ЛВ, и полимерную (мембранную) оболочку, которой определяется скорость высвобождения. Резервуаром может быть единичная лекарственная форма (таблетка, капсула) или лекарственная микроформа, множество которых образует конечную форму (пеллеты, микрокапсулы и др.). Формы ретард матричного типа содержат полимерную матрицу, в которой распределено ЛВ, и часто имеют вид обычной таблетки. К лекарственным формам ретард относятся гранулы кишечнорастворимые, драже ретард, драже с покрытием кишечнорастворимым, капсулы ретард и ретард форте, капсулы с покрытием кишечнорастворимым, раствор ретард, раствор рапид ретард, суспензия ретард, таблетки двуслойные, таблетки кишечнорастворимые, таблетки каркасные, таблетки многослойные, таблетки ретард, рапид ретард, ретард мите, ретард форте и ультраретард; таблетки с покрытием многофазным, таблетки с покрытием пленочным и др[8].

2.2 Лекарственные формы с периодическим высвобождением

Пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм ЛВ высвобождается порциями, что по существу напоминает плазматические концентрации, создаваемые обычным приемом таблеток каждые 4 часа. Обеспечивают повторное действие лекарственного средства. В этих лекарственных формах одна доза ЛВ обычно отделяется от другой барьерным слоем, который может быть пленочным, прессованным или дражированным. В зависимости от его состава доза ЛВ может высвобождаться или через заданное время независимо от локализации препарата в желудочно-кишечном тракте, или же в определенное время в нужном отделе пищеварительного тракта. Так, при использовании кислотоустойчивых покрытий одна часть ЛВ может высвобождаться в желудке, а другая - в кишечнике. Период общего действия препарата при этом продлевается в зависимости от числа доз находящегося в нем ЛВ, т.е. от числа слоев таблетки или драже. К лекарственным формам с периодическим высвобождением относятся таблетки двуслойные и драже двуслойные ("дуплекс"), таблетки многослойные.

2.3 Лекарственные формы с непрерывным высвобождением

Пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм высвобождается начальная доза ЛВ, а остальные (поддерживающие) дозы высвобождаются с постоянной скоростью, соответствующей скорости элиминации и обеспечивающей постоянство желаемой терапевтической концентрации. Лекарственные формы с непрерывным, равномерно продленным высвобождением обеспечивают поддерживающее действие лекарственного средства. Они более эффективны, чем формы с периодическим высвобождением, т.к. обеспечивают постоянную концентрацию ЛВ на терапевтическом уровне без выраженных экстремумов, не перегружают организм чрезмерно высокими концентрациями. К лекарственным формам с непрерывным высвобождением относятся таблетки каркасные, таблетки и капсулы с микроформами и др.

Лекарственные формы с отсроченным высвобождением - пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм высвобождение ЛВ начинается позже и длится дольше, чем из обычной лекарственной формы. Обеспечивают замедленное начало действия ЛВ. Примером лекарственных форм с отсроченным высвобождением могут служить суспензии ультралонг, ультраленте с инсулином[3].

2.4 Лекарственные формы с модифицированным действием

Лекарственные формы, характеризующиеся измененными по сравнению с обычной формой временем наступления эффекта, продолжительностью и выраженностью действия лекарственных средств. Модификация времени наступления и выраженности действия обеспечивается, в первую очередь, за счет адекватных вспомогательных веществ, замедляющих или ускоряющих растворение и всасывание лекарственного вещества. Для этого применяются специальные технологии получения лекарственной формы, а также различные модификации структуры ЛВ, изменяющие его фармакокинетические свойства, и т.д. Так, например, ускорение всасывания ЛВ из места введения может достигаться 3 способами: путем создания растворимых солей ЛВ, повышения растворимости труднорастворимых веществ иммобилизацией их в виде твердых дисперсных систем или путем применения обычной лекарственной формы с параллельным введением гиалуронидазы (при подкожном и внутримышечном введении).

Модификация продолжительности действия, как правило, бывает обусловлена модификацией высвобождения ЛВ. К формам с модифицированным временем наступления эффекта относятся лекарственные формы рапид, максирапид, регуляр, а также формы с замедленным (отсроченным) действием; к формам с модифицированной выраженностью действия - лекарственные формы форте, семи, мите; к формам с модифицированной продолжительностью действия - лекарственные формы с продленным действием, с повторным действием, с поддерживающим действием. Для лекарственных форм инсулина модификация продолжительности действия обозначается терминами лонг, семилонг, ультралонг; сочетание модификации скорости наступления эффекта и продолжительности действия - ленте, семиленте, ультраленте[12].

Лекарственные формы рапид - лекарственные формы с модифицированным (ускоренным) наступлением действия лекарственного средства.

Лекарственные формы форте - лекарственные формы с модифицированным действием, характеризующиеся максимальной дозировкой ЛВ и максимально выраженным терапевтическим действием.

Лекарственные формы семи - лекарственные формы с модифицированным действием, характеризующиеся средней дозировкой ЛВ и средне выраженным терапевтическим действием.

Лекарственные формы мите - лекарственные формы с модифицированным действием, характеризующиеся минимальной дозировкой ЛВ и минимально выраженным терапевтическим действием.

2.5 Другие виды модификации действия

Лекарственные формы с продленным действием - лекарственные формы с модифицированной продолжительностью действия лекарственного средства, обусловленной пролонгированным высвобождением ЛВ. Продолжительность действия лекарственного средства - от 12 часов до нескольких суток, недель, месяцев. Современная номенклатура лекарственных форм с продленным действием включает как энтеральные (в основном пероральные), так и парентеральные (в основном инъекционные и имплантационные) формы.

Лекарственные формы с повторным действием - лекарственные формы с модифицированной продолжительностью действия лекарственного средства, обусловленной периодическим высвобождением ЛВ.

Лекарственные формы с поддерживающим действием - лекарственные формы с модифицированной продолжительностью действия лекарственного средства, обусловленной непрерывным и равномерно продленным высвобождением ЛВ.

2.6 Лекарственные формы иммобилизированные

Лекарственные формы, в которых ЛВ физически или химически связано с твердым носителем - матрицей с целью стабилизации или пролонгирования действия ЛВ. Иммобилизация ЛВ на синтетических и природных матрицах позволяет уменьшить дозы и частоту введения лекарственного препарата, защищает ткани от его раздражающего воздействия. Препараты в иммобилизированных лекарственных формах способны благодаря наличию сополимерной матрицы адсорбировать токсические вещества. Сополимеры, используемые в качестве матриц при иммобилизации ЛВ, должны отвечать ряду требований:

) строго определенная молекулярная масса;

) отсутствие остаточных мономеров с высокой токсичностью;

) узкое молекулярно-массовое распределение и высокая степень композиционной однородности, т.к. распределение функциональных групп, участвующих в образовании связей при иммобилизации, должно быть равномерным.

Физическая иммобилизация ЛВ приводит к созданию твердых дисперсных систем (ТДС); лекарственные формы с химически иммобилизированным ЛВ относят к системам терапевтическим химическим. В настоящее время в медицинской практике используют иммобилизированные формы некоторых ферментов, гормонов, аминокислот, поли- и моносахаридов, нуклеозидов, антибиотиков, стероидов[10].

Ферменты иммобилизированные - пролонгированные лекарственные формы, полученные путем химической иммобилизации ферментов на полимерных матрицах. Иммобилизированные ферменты сохраняют свою активность в десятки и сотни раз дольше, при этом их терапевтическая доза снижается в сотни раз. Могут применяться непосредственно или как полуфабрикат для получения конечной лекарственной формы. Например, для лечения гнойных ран применяются салфетки лечебные с трипсином, иммобилизированным на полимерном полотне салфеток, размером от 10х7,5 см до 30х30 см. Ферменты террилитин и стрептокиназа, иммобилизированные на водорастворимых полисахаридных матрицах, выпускаются в форме порошка для приготовления растворов аппликационных или инъекционных.

Системы твердые дисперсные (ТДС) - системы доставки, представляющие собой ЛВ, физически иммобилизированные путем сплавления или растворения в твердой матрице. В твердых дисперсных системах ЛВ является дисперсной фазой, а матрица - дисперсионной средой. ЛВ находится в этих системах в молекулярно-дисперсном состоянии, что способствует значительному увеличению скорости растворения плохо растворимых в воде веществ. Изменяя физико-химические свойства полимеров матриц (молекулярную массу, растворимость), можно регулировать поступление ЛВ в организм. Достоинства:

) повышение биодоступности плохорастворимых ЛВ;

) более быстрое начало терапевтического действия;

) снижение доз ЛВ при сохранении интенсивности лечебного эффекта;

) уменьшение возможности возникновения побочных явлений благодаря образованию солюбилизированных, быстро выводящихся из организма комплексов полимеров с ЛВ;

) пролонгация действия легкорастворимых ЛВ за счет сочетания их с полимерами, ограниченно растворимыми в биологических жидкостях организма.

В фармацевтической литературе характеристики и свойства твердых дисперсных систем отражены в терминах "процесс соосаждения", "процесс молекулярного захватывания", "процесс получения соединений-включений", "процесс матричной изоляции". Твердые дисперсные системы обычно используют для получения других лекарственных форм.  
Системы терапевтические - класс лекарственных форм с контролируемым (пролонгированным) высвобождением ЛВ со скоростью, установленной заранее, через определенное время, в определенном месте, в соответствии с реальной потребностью организма. Терапевтические системы относятся к особому типу лекарственных форм, получаемых с применением не только технологических (физических, химических и пр.), но и технических (инженерных) методов. Как правило, основными элементами системы являются:

) лекарственное вещество;

) элемент, контролирующий высвобождение ЛВ;

) платформа, на которой размещена система;

) терапевтическая программа.

В зависимости от конструкции и механизма высвобождения различают системы терапевтические: физические (диффузионные, осмотические, гидростатические), химические (иммобилизированные, химически модифицированные), биоинженерные; в зависимости от места применения: гастроинтестинальные (пероральные), глазные, внутриматочные, накожные (трансдермальные)[19].

Пролекарство - химическая терапевтическая система, представляющая собой химически модифицированное ЛВ, которое проявляет фармакологическое действие только после биотрансформации в организме. Неэффективная форма ЛВ превращается в биологически активную форму под воздействием химических реакций, протекающих в организме, обеспечивая отсроченное действие лекарственного средства.

Глава 3. Современные вспомогательные вещества в производстве Таблеток

Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования таблеток и оптимизации технологического.

В современных условиях конкурентоспособность лекарственных препаратов определяется не только направлением их действия, актуальностью, но и уровнем качества, соотношением качество-цена. В создании условий для производства конкурентоспособных твердых дозированных лекарственных форм, в частности, таблеток, существенное значение имеет научно обоснованный подбор качественных вспомогательные веществ. В разработке и совершенствовании производства современных твердых дозированных лекарственных форм ведущую роль играют высокомолекулярные соединения, позволяющие создавать лекарственные препараты с прогнозируемыми биофармацевтичсскими и технологическими параметрами. В отечественном фармацевтическом производстве все более широко начинает внедряться новое поколение высокомолекулярных вспомогательных веществ, выпускаемых зарубежными фирмами. Широкий спектр новых синтетических полимеров, создающих условия для контролируемого высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы, позволяет создавать оптимальные условия для реализации активности лекарственных веществ различной химической структуры и направления действия. Внедрение в практику супердезинтеграторов дает возможность существенно улучшить биодоступность плохо растворимых лекарственных веществ и сохранить высокий уровень качества, твердости, прочности таблеток. Использование новых, универсальных высокомолекулярных вспомогательных веществ, сочетающих несколько функций, создаст предпосылки для оптимизации технологического процесса. Таким образом, расширение ассортимента вспомогательных средств за счет нового поколения высокомолекулярных соединений создает новые возможности для совершенствования процесса таблетирования и качества таблеток[2].

Отечественный фармацевтический рынок характеризуется в настоящее время высокой насыщенностью и большой долей аналогов, дженериков. В этих условиях конкурентоспособность лекарственного препарата определяется не только его актуальностью, востребованностью, но и уровнем качества, а также соотношением качества и цены.

Все параметры качества лекарственного средства в той или иной степени зависят от используемых вспомогательных веществ, поэтому их оптимальному подбору уделяется все большее внимание.

Состав используемых вспомогательных веществ существенно влияет также на условия проведения технологического процесса, структурно-механические показатели и потребительские свойства готового продукта, а следовательно, - на его стоимость.

В настоящее время имеется большой ассортимент (около 6000 наименований) вспомогательных веществ, используемых в производстве твердых дозированных лекарственных форм, в частности, таблеток. В зависимости от физико-химических свойств действующих (лекарственных) веществ, метода их получения, рекомендуемых дозировок и целого ряда других факторов, применяют вспомогательные вещества, играющие различную роль: наполнителей (разбавители), разрыхлителей (дезинтегранты), антифрикционных (скользящие, смазывающие) средств, корректоров вкуса, регуляторов динамики высвобождения действующего вещества, красителей и ряд других. Однако четкого разделения вспомогательных веществ по их роли в лекарственной форме нет. Одно и то же вещество, в зависимости от способа его применения, может использоваться с разными целями.

В качестве наполнителей (применяют для получения таблеток с дозировкой действующего вещества до 10 мг) наиболее часто используют картофельный крахмал, вводимый внутрь гранулята, а также сахарозу, лактозу, глюкозу, магния карбонат, кальция карбонат, мочевину, маннит и другие.

Разрыхляющие субстанции вводятся в таблетки с целью улучшения их распадаемости в желудочно-кишечном тракте, что необходимо для высвобождения и последующего всасывания действующего вещества. В качестве разрыхлителей используются вещества различной химической природы: картофельный крахмал, применяемый на стадии опудривания таблетной массы, а также метилцеллюлоза, натрий карбоксимстил-целлюлоза, кислота альгиновая и ее натриевые соли, амилопектин (улучшает распадаемость за счет набухания), твины (улучшают смачиваемость частиц), смесь лимонной или винной кислоты с натрия гидрокарбонатом (разрушает таблетку в водной среде за счет газообразования). Дезинтегранты обычно подбираются индивидуально, так как одно и то же вещество способно улучшать растворимость одних лекарственных средств и затруднять - других.

С целью улучшения текучести, повышения точности дозирования порошкообразного материала, обеспечения необходимых технологических свойств грану-лята и таблеток используются связывающие вещества, увлажнители: вода, этанол, сахарный сироп различной концентрации, 5-10% раствор крахмального клейстера, 5-20 % растворы поливинилпирролидона. 1-10% растворы желатина и гуммиарабика, 1 -2 % водные растворы метилцеллюлозы и оксипропилметилцеллюлозы, 4 - 8 % спиртовые растворы этилцеллюлозы, гели альгиновой кислоты, альгинаты и другие. Их состав и количественное соотношение подбираются индивидуально в каждом конкретном случае[13].

Антифрикционные (уменьшающие трение) вещества увеличивают сыпучесть гранулята, предотвращают прилипание таблетируемой массы к рабочим частям, облегчают выталкивание таблетки из матрицы. Их подразделяют на 3 подгруппы: 1 - скользящие (крахмал, тальк, каолин, аэросил, обезжиренный молочный порошок, полиэтиленоксид-4000); II - смазывающие (стеариновая кислота и ее соли, вазелиновое масло, твин, полиэтилсноксид-400, кремнийуглероды); 111 - вещества, препятствующие прилипанию (тальк, крахмал, кислота стеариновая, ее кальциевая и натриевая соли).

Красители и пигменты в производстве твердых дозированных лекарственных форм, в том числе таблеток, используются с целью улучшения товарного вида готового продукта, а также в качестве маркеров, указывающих на особые свойства данного препарата: его принадлежность к определенной фармакотерапевтической группе (снотворные, наркотические средства); высокий уровень токсичности (ядовитые) и другие. Из отечественных фармацевтических красителей используются индигокармин (синий); тропеолин 0 (желтый); кислотный красный 2С (красный); диоксид титана (белый) и другие. В Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ХНИХ-ФИ) созданы новые красящие материалы (церулезум, руберозум, флаварозум, оранжерозум), которые можно использовать в производстве дражированных таблеток. Исследуется возможность применения новых природных красителей, в частности, хлорофилла и каротиноидов. За рубежом для окрашивания твердых дозированных лекарственных форм используют красящие вещества, относимые к группе пигментов.

Важная роль вспомогательных веществ в реализации потенциальной активности действующего вещества лекарственной формы, а также в технологическом процессе обусловливают ряд предъявляемых к ним требований. Они должны обладать необходимой химической чистотой, стабильностью физических показателей, фармакологической индифферентностью. В совокупности они должны обеспечивать оптимальность технологического процесса, иметь достаточную производственную базу, доступную стоимость.

Значительное количество используемых в настоящее время отечественной фармацевтической промышленностью вспомогательных веществ включено в Государственный реестр лекарственных средств; на эти вещества оформлены фармакопейные статьи, регламентирующие их качество[9].

При разработке таблетированных лекарственных форм, подборе вспомогательных веществ, большое значение имеет использование накопленного опыта их применения и экспериментального изучения. Анализ данных, приведенных в публикациях последних лет, свидетельствует о том, что многие вещества, считавшиеся ранее индифферентными, не вполне соответствуют такой характеристике. Так, было установлено, что лактоза, считавшаяся долгое время одним из наиболее индифферентных разбавителей, может активно влиять на фармакокинетику и активность некоторых лекарственных веществ. В результате комплексообразования она снижает терапевтический эффект изониазида. В присутствии лактозы увеличивается скорость всасывания тестостерона, а также высвобождение фенобарбитала из твердых дозированных лекарственных форм. Лактоза, а также сахароза и глюкоза, существенно снижают всасывание кофеина из желудочно-кишечного тракта. Такие вещества основного характера, как карбонат магния, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы снижают устойчивость солей алкалоидов в таблетках.

Многие лекарственные вещества в присутствии определенных вспомогательных компонентов становятся неустойчивыми и претерпевают химические изменения. А. И. Тенцова установила, что резобция фторацизина из таблеток, содержащих лактозу и сахарозу, на 15 - 20 % ниже, чем из таблеток, содержащих кристаллическую целлюлозу и кальция фосфат двухзамещенный. Тальк в больших количествах может вызывать раздражение слизистой оболочки желудка и образование гранулем.

Таким образом, вспомогательные компоненты не являются пассивной составляющей лекарственной формы. Препараты, содержащие одну и ту же действующую субстанцию, но разный состав вспомогательных веществ, могут различаться по эффективности и другим характеристикам.

Особое значение имеет научно обоснованный подбор вспомогательных веществ для создания пероральных лекарственных форм препаратов, действие которых может осуществляться только в определенных, специально создаваемых с помощью вспомогательных веществ, условиях. Это, в частности, относится к препаратам, активная субстанция которых разрушается в кислой среде желудка, а также лекарственным формам пролонгированного действия, требующим определенного, строго дозированного выхода активного начала из лекарственной формы, и ряду других. В лекарственных формах такого рода вспомогательные вещества фактически являются неотъемлемой частью препарата.

Многообразие химической структуры, физико-химических свойств, направленности действия и фармакокинетического поведения лекарственных веществ, а также производственно-экономические и коммерческие задачи обусловливают необходимость постоянного поиска новых соединений для разработки и совершенствования лекарственных форм.

В производстве таблеток в качестве вспомогательных веществ широко используются различные высокомолекулярные соединения, как природные, так и синтетические. В последние годы наряду с ними начали применяться и новые[15].

Ряд зарубежных фирм производят в настоящее время новые полимерные материалы, которые позволяют прогнозировать определенные технологические и биофармацевтические параметры лекарственных препаратов.

В качестве материала для оболочек таблеток за рубежом применяются сополимеры акриловой и метакриловой кислот. Особое место среди них занимают субстанции. Они представляют собой органические растворы или водные дисперсии синтетических сополимеров метакриловой кислоты и ее сложных эфиров. В зависимости от соотношения карбоксильных и эфирных групп, эти полимеры растворяются при различных значениях рН. Наряду с чувствительностью к рН среды они могут различаться и скоростью растворения. Их используют для получения оболочек таблеток, позволяющих регулировать место выхода или скорость выхода действующего вещества из лекарственной формы, или одновременно - место и скорость выхода. Широкий спектр модификаций сополимеров, выпускаемых фирмой, позволяет создавать оптимальные условия для реализации активности веществ различной химической структуры и направления действия.

Ряд синтетических полимеров, создающих условия контролируемого высвобождения действующих веществ из твердых дозируемых лекарственных форм, выпускаются также фирмой ВА8Р под общим названием "Колликоут". Среди них - вещества для создания оболочек, устойчивых или растворимых в кислой среде желудочного сока, а также покрытий, обеспечивающих пролонгированное или, наоборот, моментальное высвобождение действующего вещества из лекарственной формы. Некоторые из полимеров (Колликоут УАС) могут быть использованы и для создания оболочки таблеток, и в качестве матрицы для контролируемого высвобождения действующего вещества.

На основе поливинилпирролидона (ПВО) создан ряд продуктов, нашедших применение в современной фармацевтической технологии. Фирма ВАЗР выпускает большой ассортимент модификаций ПВП различного назначения под общей маркой "Коллидон".

Важное место в технологии твердых дозированных лекарственных форм занимают различные модификации и производные целлюлозы. Они используются на разных стадиях технологического процесса и, в зависимости от особенностей структуры и способа применения, могут играть различную роль.

С 1962 года в производстве таблеток используется микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ). Ее получают путем частичного гидролиза хлопковой целлюлозы кислотой хлористоводородной. Существующие марки МКЦ различаются по степени полимеризации; наиболее часто используются марки МКЦ "Авицел" и "Вивапур" с размером частиц 50 - 160 мкм. МКЦ описана в Британской, Европейской фармакопеях и в фармакопее США. Одним из достоинств МКЦ является невысокая стоимость. МКЦ не растворяется в воде, кислотах, органических растворителях. Кристаллиты МКЦ используют как сухое связывающее средство, как разбавитель, а также для улучшения распадаемости таблеток. Рядом авторов показана возможность использования кристаллитов и в качестве каркасообразующего вещества для растворимых и не растворимых в воде субстанций. МКЦ совместима с различными лекарственными веществами, особенно влагочувствительными. Как дезинтсгрант МКЦ эффективна в смеси с крахмалом и продуктами его модификации. Несмотря на относительную химическую инертность, МКЦ при определенных условиях может взаимодействовать с компонентами лекарственной формы.

Как известно, первичным механизмом высвобождения растворимых действующих веществ из таблетки является диффузия через слой геля, а нерастворимых - поверхностная эрозия (деструкция) таблетки. Универсальным материалом для производства растворимых матричных таблеток является инертный фармацевтический наполнитель гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), описанная во всех специализированных справочниках. Широкий диапазон молекулярных масс этого соединения позволяет легко обеспечить гелсобразование с заданным значением относительной вязкости[17].

В качестве каркасообразующих субстанций для получения инертных матриц используют различные, не растворимые в воде полимеры, наиболее широко - этилцеллюлозу. Этот не растворимый в жидкостях желудочно-кишечного тракта полимер создает барьер, регулирующий диффузию действующих веществ таблеток; он может применяться и в качестве матрицы в скелетных таблетках, и в качестве оболочки таблеток, драже, пеллет, микрокапсул.

Набухающие в воде производные целлюлозы (гидроколлоиды), такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилпропилцеллюлоза, гидроксиэтил метил-целлюлоза, оксипропилметилцеллюлоза, метилцеллю-лоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ, мето-цель марки "Премиум") могут играть различную роль. Их используют для получения гидрофильных матричных систем, в качестве связующих компонентов в грануляте и в качестве загустителей.

Для создания кишечнорастворимых лекарственных форм часто используют ацетилфталилцеллюлозу (АФЦ), представляющую собой смешанный эфир целлюлозы, уксусной и фталевой кислот. В зависимости от содержания фталильных и ацетильных групп, ряда других условий, она имеет разную скорость растворения. В фармацевтическом производстве наиболее часто используется АФЦ с содержанием фталильных групп 30-38%, ацетильных групп - 18-23%.

В качестве покрытий, растворимых в желудке, используют полимеры, содержащие аминогруппы: диэтиламиноцеллюлозу, бензиламиноцеллюлозу и другие. Для нанесения водорастворимых покрытий на поверхность таблеток применяют растворы поли-винилпирролидона, метилцеллюлозы, натриевой и алюминиевой солей карбоксиметилцеллюлозы, оксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленоксида, шеллака и другие материалы[20].

Натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na СМС) используется в качестве эмульгирующего, гельобразующего и связывающего агента. Используемый в виде оболочки таблетки, этот полимер может играть также роль регулятора высвобождения действующего (лекарственного) вещества.

Как известно, из двух существующих методов таблетирования экономически существенно более выгоден метод прямого прессования. Однако этот метод может быть использован лишь в том случае, если таблетируемый материал имеет определенные свойства: хорошую сыпучесть, прессуемость, хорошее адгезионное взаимодействие лекарственных и вспомогательных веществ и ряд других. Кроме того, этот метод не всегда может обеспечить однородность дозирования лекарственных веществ и необходимые качества таблеток. Лишь 10% лекарственных порошков, обладающих необходимыми свойствами, могут подвергаться прямому прессованию. В качестве вещее обеспечивающих возможность прямою прессования, применяются МКЦ, поливинилпирролидон в сочетании с лактозой, модифицированный поливинилнирролидон (пласдон 5630), модифицированный крахмал, аэросил, кальция дифосфат, декстроза и другие.

Основная масса лекарственных порошков требует специальной подготовки перед таблетированием. С этой целью используется метод получения таблеток, предусматривающий гранулирование порошка перед таблетированием. Задачей гранулирования является формирование частиц определенных размеров, формы, структуры и физических свойств. Гранулирование позволяет корректировать технологические свойства порошков, обеспечивает более равномерное распределение активного компонента, более точную массу таблетки и дозу действующего вещества, снижает влияние температуры и влажности на качество таблеток[7].

Связывающие компоненты, используемые при влажном гранулировании, неодинаково влияют на распадаемость таблеток. Многие из них ухудшают распадаемость. При сравнительном изучении установлены существенные различия но степени влияния на распадаемость таблеток между этилцеллюлозой, поливинилпирролидоном, карбоксиметил целлюлозой, метилцеллюлозой и желатином. Не ухудшает, а, наоборот, улучшает распадаемость таблеток декстрин, который может одновременно играть роль наполнителя и связывающего средства. Исследование влияния на распадаемость таблеток различных модификаций СМС показало, что наилучшими свойствами в этом отношении обладает продукт с высокой степенью полимеризации и небольшим числом карбоксильных групп.

С целью ускорения дезинтеграции таблеток используются различные разрыхлители (перечислены выше, в начале статьи). Наряду с ними в последние годы все более широко применяются гак называемые "супердезинтегранты". Они представляют собой поперечно сшитые полимеры, получаемые на основе картофельного крахмала, карбоксиметил целлюлозы или поливипилпирролидона. Набухая в воде, но не растворяясь, они создают условия для ускоренного распада таблетки. По сравнению с обычными дезинтеграторами, они действуют значительно сильнее, используются в меньших количествах. Как показала практика, введение супердезинтеграторов существенно повышает распадаемость таблеток и высвобождение мало растворимых в воде лекарственных веществ, в частности, флавоноидов. Использование слишком большого количества супердезинтегранта, с целью повышения растворимости гидрофобных лекарственных веществ, может приводить к противоположному результату.

Супердезинтегранты различаются между собой по степени набухания в воде и выраженности капиллярного действия, т.е. по механизму действия. Так, натриевые соли поперечно сшитого частично модифицированного крахмала обладают высокой способностью к набуханию в воде и низким капиллярным (капиллярообразующим) действием; натриевая соль поперечносшитой каробксиметилцеллюлозы средней степенью набухания и высокой степенью капиллярного действия; поперечносшитый поливинилпирролидон (кросповидон) - низкой степенью набухания и выраженным капиллярным действием. Обычный крахмал обладает низкой степенью набухания и низким капиллярным действием. Поэтому, в зависимости от химической структуры, физико-химических свойств лекарственного вещества, используемых вспомогательных компонентов, более выраженным может быть эффект того или другого супердезинтегранта. Так, растворимость нифедипина в таблетках, содержащих гликолят крахмала или натрия кроскармелозу, была значительно выше, чем в таблетках, содержащих кросповидон[14].

Супердезинтегранты могут использоваться как самостоятельно, так и в различных комбинациях друг с другом или с обычными разрыхлителями, в зависимости от конкретных условий (степень гидрофобно-активного ингредиента, рН среды и др.).

Особую роль играют супердезинтегранты в тех случаях, когда есть необходимость использования в технологическом процессе любриканта - антифрикционного вещества, добавляемого для предотвращения нагревания таблетной массы в прессовальной машине. В этих случаях добавление любриканта в достаточной дозе существенно снижает распадаемость таблетки, а применение обычных разрыхлителей в эффективных дозах может существенно снизить прочность (твердость) таблетки. Использование супердезинтегранта позволяет в десятки раз ускорить распадаемость и в то же время сохранить необходимую твердость таблетки.

При сравнительном изучении супердезинтегрантов установлено, что более стабильный эффект наблюдается у разных партий натрия гликолята (модифицированный поперечносшитый крахмал), по сравнению с разными партиями натрия кроскармелозы (поперчносшитая натрий карбоксиметилцеллюлоза).

В России официально зарегистрированы супердезинтегранты, выпускаемые фирмой AVEBE (Нидерланды) - натриевый гликолят крахмала (Примогель, НД 42-11282-00) (Нидерланды) и натрия кроскармелоза (Примелоза, НД 42-11281-00). Под общим названием "Primojel" фирма выпускает несколько модификаций натриевой соли поперечносшитого, частично окисленного О-карбоксиметилированного картофельного крахмала. В зависимости от содержания в молекуле ионов натрия (нормируется от 2 до 5 %), они подразделяются, согласно Фармакопее США [27], на 3 типа (А, В, С), различающиеся по степени вязкости образуемых ими гелей, рН и ряду других свойств. В отличие от обычного крахмала, Primojel в оптимальной дозе не уменьшает твердость таблетки.

Важным моментом является тот факт, что фирма AVEBE производит также ряд связывающих веществ, наполнителей и других вспомогательных материалов, хорошо совмещающихся с супердезинтегрантами. Так, хорошие результаты были получены по тестам "Распадаемость" и "Растворение" таблеток метронидазола и ацетаминофена, в состав которых были введены такие вспомогательные вещества, выпускаемые этой фирмой, как Prejel (Преджель крахмала - наполнитель), картофельный крахмал нативный (разрыхлитель, зарегистрирован в РФ - НД 42-10337-99, фирма AVEBE, Нидерланды), Primogel (натриевая соль модифицированного поперечно сшитого крахмала - супердезинтегрант).

Приход на отечественный ранок зарубежных фирм, производящих качественные традиционные вспомогательные вещества и вспомогательные вещества нового поколения, создает условия конкуренции различных производителей этой продукции и возможность у потребителя выбрать оптимальные варианты вспомогательных веществ, которые могут обеспечить необходимый уровень качества лекарственных препаратов и рентабельность их производства.

Глава 4. Гастроретентивные лекарственные формы с контролируемым высвобождением

Использование оральных лекарственных форм в большинстве случаев является предпочтительным путем медикаментозного лечения. Известно, что постоянная скорость высвобождения препарата способствует поддержанию терапевтического уровня и предотвращает колебания его концентрации в крови и тканях, связанные с приемом препарата пациентом. Гастроретентивные лекарственные формы пролонгированного действия способны облегчить лечебный процесс и повысить качество жизни пациента. Такие лекарственные формы (ЛФ) могут значительно повысить эффективность лечения препаратами, рассчитанными на длительный курс приема, в случаях хронических заболеваний, гормональной терапии, а также упростить лечебный процесс, сочетающий применение нескольких препаратов.

В процессе развития фармацевтической технологии было разработано множество технических решений для достижения гастроретентивного эффекта. Тем не менее только малая их часть дошла до клинических испытаний, увенчавшихся успехом, и их применение все еще наталкивается на существенные препятствия и вызывает большие сомнения. Одна из основных трудностей в разработке препаратов контролируемого высвобождения заключается в низкой воспроизводимости и предсказуемости составов для достижения оптимального уровня концентрации препарата в плазме крови.

Гастроретентивные лекарственные формы (ГРЛФ)

Многие лекарственные вещества эффективно сорбируются только в верхней части желудочно-кишечного тракта, а именно, в желудке и проксимальной области тонкого кишечника, тогда как в ободочной кишке сорбция либо незначительна, либо невозможна. Короткий период прохождения лекарственной формы из желудка в кишечник (обычно 1-2 ч) существенно ограничивает биологическую доступность препарата. Поскольку время пребывания препарата в области оптимальной сорбции значительно определяет его биологическую доступность, продление времени пребывания в верхней части желудочно-кишечного тракта является одной из важнейших задач[23].

Принципиальные функции желудка - это ожижение пищи (пищеварение) и подача ожиженной массы в кишечник со скоростью, соответствующей скорости процессов кишечника (дозирование). Принято считать, что желудок делится на два основных отдела, обособленных по функциональному назначению. Проксимальный отдел желудка и верхнее тело желудка представляют собой депо, модулирующее сокращения мускульных стенок и уплотнение его содержимого. В противоположность этому дистальный отдел совершает перистальтические фазовые сокращения, измельчающие твердые частицы. Твердые частицы пережеванной пищи измельчаются до размеров (2 мм), позволяющих прохождение в двенадцатиперстную кишку. Двигательная активность дистального отдела желудка характеризуется перистальтическими волнообразными движениями от средней части к двенадцатиперстной кишке. Источник шаговых электрических импульсов, вызывающих перистальтическое движение, локализован в мускульной стенке проксимального отдела желудка и модулирует электрический сигнал с частотой 3 импульса в минуту, распространяющийся концентрическими волнами. Растяжение стенки пищей, или вследствие другой причины, приводит к изменению мускульной деятельности, выражающемуся в сокращении, противодействующем растяжению. Перистальтическая волна вызывает сужение просвета полости дистального отдела на участке шириною 2 см. Твердая пища задерживается здесь для дальнейшего измельчения. Миграционный комплекс (МК) - это мощные перистальтические сокращения, иигпбируемые приемом пищи и стимулируемые голоданием, происходящие с периодичностью 60- 120 мин.

Продвижение ЛФ по желудочно-кишечному тракту в большой степени зависит от физиологических факторов, обуславливаемых наличием пищи в желудке или её отсутствием, а также физическими и химическими свойствами самой ЛФ, такими как геометрические размеры, гидрофильность и прочность. Не менее важным фактором является также рецепторная чувствительность слизистой оболочки тонкого кишечника к калорийным, осмотическим или кислотно-основным нагрузкам. В зависимости от этих факторов скорость процесса опорожнения колеблется от нескольких минут до нескольких часов и, следовательно, является основным лимитирующим условием.

Принято считать, что только частицы, имеющие размеры менее 2 мм, способны пройти через привратник и затем через закрытый сфинктер при достижении перистальтической волной преддверия привратника, а более крупные частицы останутся в желудке для дальнейшего измельчения. В то же время нет единого мнения по поводу геометрических размеров частицы, дающих ей возможность пребывания в желудке вне зависимости от МК. Многие авторы полагают, что ЛФ, способная задержаться в желудке в состоянии голодания, должна иметь размер не менее 15 мм. Сложность разработки ЛФ таких размеров повышается вследствие неопределенности времени действия МК.

4.1 Возможности применения ГРЛФ

Целью применения ГРЛФ является контролируемое внутрижелудочное высвобождение лекарственного препарата в течение относительно продолжительного временного периода.

Используемый препарат должен соответствовать следующим критериям:

. Широкая терапевтическая амплитуда (отклонение от номинальной дозы, зависящее от профиля высвобождения из дозированной формы, не вызывающее значительного изменения самочувствия пациента).

. Передозировка, не влекущая за собой опасность для пациента.

Лекарственные препараты большинства фармакологических групп соответствуют данным требованиям и являются потенциальными кандидатами для гастроретентивного применения. Среди них анальгетики, транквилизаторы, антидепрессанты, диуретики, витамины, антибиотики, антимигреневые, антацидные, седативные, противопаркинсонические, противоастматиче-ские профилактические препараты, слабительные, противовоспалительные, антигельминтные, антианги-нальные препараты, гормональные препараты и другие ЛС.

Подходы к достижению гастроретентивного эффекта

4.1.1 Внутрнжелудочные флотационные системы

Эти системы с гастроретентивным эффектом базируются на явлении флотации в содержимом желудка. Известны три технических решения для придания лекарственной форме плавучести.

. Газосодержащие флотационные системы, обычно генерирующие углекислый газ посредством химической реакции между бикарбонатом натрия и соляной кислотой желудочного сока (или другой кислотой, находящейся в системе). Газ удерживается в системе, придавая ей плавучесть и, тем самым, продлевая её присутствие в желудке.

. Системы, включающие ядро из материалов с низкой плотностью, неподверженных каким-либо химическим или физическим изменениям, что обеспечивает плавучесть системы. Ядро заключено в гелевую или другую полимерную оболочку, из которой осуществляется контролируемое высвобождение препарата.

. Гидродинамически сбалансированные системы из гидрофильных гелеобразующих полимеров, заключённых в желатиновые оболочки, которые, растворяясь при контакте с желудочным соком, инициируют тем самым гелеобразование и постепенное высвобождение препарата. Их плавучесть обеспечивается сухой гидрофильной или гидрофобной сердцевиной с низкой плотностью.

Основным недостатком флотационных систем является их непродолжительное пребывание в желудке (менее нескольких часов). Эти системы улучшают сорбцию различных лекарственных веществ в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, но не обеспечивают продолжительной гастроретентивности. Кроме того, их действие зависит от количества пищи и жидкости в желудке, что является причиной нестабильного поведения таких систем[25].

4.1.2 Системы высокой плотности

Действие таких систем основано на погружении ЛФ на дно желудка. Эти системы часто выполняются из стали или других тяжёлых материалов. Изначально такое решение выглядело многообещающе, но при испытаниях во многих случаях эффект гастроретентивности не наблюдался. Основными его недостатками являются зависимость времени пребывания от состояния желудка и необходимость применения крупных и тяжёлых систем для получения желаемого эффекта.

Комбинация этого решения с системами, увеличивающимися в размерах, была предложена как компромисс, позволяющий увеличить геометрические размеры ГРЛФ с сохранением высокой плотности.

4.1.3 Системы, прикрепляющиеся к слизистой оболочке

Это биоадгезивные системы, принцип удерживания которых базируется на способности прилипать и оставаться на поверхности слизистой оболочки желудка.

Тем не менее, результаты испытаний не показали существенного гастроретентивного эффекта. Основным недостатком этих систем является тенденция прикрепляться к частицам содержимого желудка (пищи, слизи и т.д.). Другим препятствием является рН-зависимость биоадгезивных материалов. Пониженная кислотность желудочного сока может стать причиной значительного снижения адгезионных свойств системы и, следовательно, её эффективности.

Прогресс в обеспечении избирательной адгезивности материалов к поверхности стенки желудка может сделать подобные системы реально применимыми.

4.1.4 Магнитные системы

Это небольшие магнитсодержащие таблетки, включённые в гастроретентивную систему, предотвращающие вывод из желудка посредством взаимодействия с мощным магнитом, приложенным к поверхности тела в области желудка.

При множестве публикаций об успешности испытаний реальная возможность применения подобных систем вызывает сомнения, поскольку наложение внешнего магнита на поверхность тела, для достижения желаемого результата, должно быть особо точным. Новые, более удобные источники магнитного поля, смогут помочь усовершенствовать эту концепцию[24].

4.1.5 Развёртывающиеся системы

Развёртывающиеся системы являются механическими устройствами, которые увеличиваются в габарите относительно начальных малых размеров. Увеличение размеров предотвращает их прохождение через привратник желудка, что обеспечивает длительное пребывание в желудке. Лекарственное вещество может быть включено в полимерную композицию гастроретентивной системы или присоединено к ней как отдельный компонент. Было предложено несколько методов достижения такого эффекта.

Гидрогели, набухающие при контакте с желудочным соком.

Осмотические системы, содержащие осмонат, заключённые в полупроницаемую мембрану.

Системы, содержащие низкокипящие жидкости, превращающиеся в газ при температуре тела, который придает системе желаемый объём с одновременным высвобождением препарата.

Несколько общих проблем объединяют эти системы, включая низкую скорость набухания некоторых из них (до нескольких часов), недостаточную для удерживания системы в желудке. Вдобавок необходимость сохранения способности к набуханию до желаемых размеров независимо от процесса разрушения ЛФ в желудке до сих пор ставит под сомнение осуществимость идеи создания набухающих систем. Системы, включающие низкокипящие жидкости, имеют чрезвычайную чувствительность к колебаниям температуры, выражающуюся в преждевременном раскрытии в пищеводе.

Хотя эксперимент, проведённый на собаках породы бигль, дал обнадёживающие результаты, в эксперименте на людях наблюдалось более быстрое, чем предполагалось, прохождение через ЖКТ. Другой проблемой подобных устройств являются условия хранения этих компактных форм, имеющих тенденцию утрачивать эластичность, что серьёзно лимитирует скорость их раскрытия в желудке. Дополнительные трудности возникают в связи с многокомпонентной природой этих устройств, сложной формой, необходимостью компактирования укладки и сохранения размера и формы при хранении.

Суперпористым гидрогелям также свойственны некоторые из этих проблем, но их создание сопровождается большей степенью успеха.

4.1.6 Суперпористые биоразрушаемые гидрогелевые системы

Этот подход к решению проблемы базируется на применении уникальных гидрогелевых систем. Суперпористые гидрогели были синтезированы посредством кроссполимеризации различных винилсодержащих мономеров при барботировании углекислого газа. Отличие этих систем от описанных ранее заключается в достижении более высокой степени набухания и скорости набухания (несколько минут вместо нескольких часов). Однако их недостатком является низкая механическая прочность и, как результат, короткий период удерживания в желудке. При добавлении усиливающих прочность компонентов система все-таки не достигала удовлетворительной прочности. Таким образом подобные системы требуют серьезной модернизации прежде чем получат клиническое применение[18].

4.1.7 Матричные системы

Матричные системы могут быть отнесены к дисперсионным и пористым системам, в которых формирующий матрицу материал не подвержен изменению габарита при контакте с желудочным соком. Преимущество неразрушаемых матричных систем перед разрушаемыми заключается в независимости скорости выделения лекарственного вещества от внешних механических воздействий, поскольку единственным параметром, лимитирующим его высвобождение, является скорость диффузии. Недостатком обычных дисперсионных систем является нелинейная зависимость концентрации препарата от времени высвобождения вследствие длинной дистанции, которую должно преодолеть лекарственное вещество из глубоких слоев матрицы на пути к выходу из лекарственной формы. В процессе растворения лекарственного вещества и его диффузии пограничный слой продвигается вглубь матрицы при сохранении постоянной поверхности контакта.

Для преодоления нелинейного высвобождения и обеспечения профиля высвобождения нулевого порядка исследовались дисперсионные матрицы с повышенным содержанием препарата, что обеспечило частичное решение проблемы.

Процесс высвобождения лекарственных веществ из систем состоит в том, что жидкость, окружающая матричную систему, растворяет и вымывает его с поверхности ГРЛФ. Этот процесс продолжителен по времени, затем жидкость проникает вглубь мафпцы. и лекарственное вещество, растворяясь в ней. покидает матрицу посредством диффузии через поры, заполнение жидкостью и образованные постепенным её продвижением к центру матрицы. Следовательно, для ускорения процесса высвобождения, прежде чем поместить такую систему в жидкость, необходимо проделать несколько пор (отверстий) в матрице. Скорость высвобождения меняется также с изменением растворимости лекарственного вещества и его количества в лекарственной форме.

Основные трудности и возможные пути их решения

ГРЛФ, существующие в настоящее время, способны удерживаться в полости человеческого желудка только до тех пор, пока желудок не опорожняется от пищи и не вступает в действие МК. Очевидно, что значительный прогресс может быть достигнут в случае преодоления эффекта МК п. тем самым, продления периода удерживания в желудке.

Представляется несколько путей решения проблемы: - Активизация рецепторов тонкого кишечника, задерживающих опорожнение желудка. Жиры и некоторые аминокислоты, натуральные пищевые компоненты задерживают опорожнение желудка. Некоторые компоненты, такие как L-триптофан, могут быть введены отдельно или в составе той же ГРЛФ.

Симуляция наполнения и задержка двигательной активности желудка как одна из функций суперпористых гидрогелей в комбинированных системах.

Комбинированные системы, обладающие достоинствами нескольких систем.

Приведенные данные демонстрируют огромную важность гастроретентивных систем для фармацевтической индустрии. Поэтому нами проводятся исследования для разработки ГРЛФ, сочетающей достоинства различных подходов к решению проблемы.

Глава 5. Использование современных технологий в создании пероральных пролонгированных препаратов на примере изосорбида динитрата ацилпроизводных фенотиазина

Среди основных проблем фармации ведущими являются расширение ассортимента лекарственных препаратов и улучшение биофармацевтических свойств существующих. При ряде заболеваний особенно важно поддержание строго определенной концентрации действующего вещества в крови на определенном уровне в течение длительного времени. Это требование фармакотерапии особенно важно соблюдать при приеме антиангинальных и антиаритмических препаратов, к каким относятся изосорбида динитрат, этмо-зин и этацизин. Для большинства лекарственных веществ, являющихся низкомолекулярными соединениями, фармакологический эффект однократно принятого препарата сохраняется в среднем в течение 3 - 6 ч. Продление терапевтического эффекта препарата достигается увеличением дозы лекарственного вещества или кратности его введения, что, естественно, повышает вероятность развития побочных эффектов, вызванных колебаниями концентрации действующего вещества в крови. Одним из наиболее рациональных путей повышения терапевтической эффективности лекарственных препаратов является применение их в пролонгированных формах, имеющих ряд преимуществ перед обычными препаратами. Применение пролонгированных лекарственных форм приводит к достижению терапевтического эффекта при снижении кратности приемов, позволяет избежать колебаний концентрации действующего вещества в крови, уменьшает токсичность и вероятность возникновения побочных реакций. Кроме того, сокращение частоты приема препаратов улучшает выполнение больными режима лечения.

Цель настоящего обзора - изучение существующих пероральных лекарственных форм изосорбида динитрата (ИСДН) и ацилпроизводных фенотиазина, а также современных технологических приемов, используемых для достижения желаемой длительности действия этих препаратов.

5.1 Технологии пролонгирования

Прежде чем перейти к изучению существующих пролонгированных форм ИСДН и ацилпроизводных фенотиазина для пе-рорального применения, рационально было бы рассмотреть возможные способы пролонгирования, применяемые в фармацевтической практике. В настоящее время в зависимости от принципов воздействия на фармакокинетику, биодоступность и метаболизм лекарственных средств принято выделять три основных подхода к созданию пролонгированных лекарственных препаратов: физиологический, химический и технологический.

Физиологические способы пролонгирования основаны на введении в лекарственную форму веществ, либо замедляющих всасывание, инактивацию и выведение биологически активного соединения из организма, либо сенсибилизирующих биологические структуры органов-мишеней. Однако эти способы пролонгирования не всегда применимы в медицинской практике из-за их активного вмешательства в физиологические процессы организма. Так, например, использование средств, угнетающих канальцевую секрецию, с целью замедления выведения активного компонента противопоказано у больных с почечными заболеваниями.

Химические способы пролонгирования осуществляются посредством изменения химической структуры лекарственного вещества путем введения в его молекулу новых химических групп, комплексообразованием, полимеризацией, заменой радикалов, получением труднорастворимых солей, созданием неактивного пролекарства, биотрансформирующегося в организме до активного соединения, сочетанием с ионообменными смолами и др. Зачастую химическая модификация лекарственного вещества может привести к искажению фармакологического эффекта, что обосновывает необходимость тщательных предварительных испытаний[23].

Технологические способы пролонгирования осуществляются путем создания особых лекарственных форм, при получении которых используют специальные технологические приемы, направленные на замедление высвобождения действующего вещества, а также введением в состав таких лекарственных форм вспомогательных веществ, модифицирующих параметры высвобождения. Технологические приемы пролонгирования в наименьшей степени затрагивают физиологические процессы организма и практически не влияют на фармакологический спектр лекарственного средства, что является их несомненным преимуществом.

Наиболее распространенными пероральными лекарственными формами являются таблетки и желатиновые капсулы. Они удобны в применении, стабильны в современных видах упаковки, технологии их разработаны и автоматизированы. В настоящее время разработаны и используются различные способы модификации высвобождения, в том числе и пролонгирования, лекарственных средств из этих лекарственных форм.

Одним из таких способов является создание матричных таблеток, получивших свое название в связи с тем, что лекарственное вещество равномерно распределено в непрерывной сетчатой структуре (матрице), образованной вспомогательными веществами. При этом компоненты матрицы могут быть растворимы или нерастворимы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В последнем случае матрица выводится из организма неизменной в виде пористой губки. В обоих случаях матрица является барьером, ограничивающим контакт ЛВ с внутренней средой ЖКТ и контролирующим высвобождение активного компонента. Однако если в первом случае высвобождение действующего вещества осуществляется за счет медленного растворения, как лекарственного вещества, так и компонентов матрицы, то во втором случае - за счет диффузии через поры матрицы [25]. Пористость матрицы, зависящая от величины давления прессования, измельченности компонентов матрицы и наличия или отсутствия вспомогательных легкорастворимых веществ (порообразователей), оказывает значительное влияние на скорость высвобождения ЛВ.

По физико-химическим свойствам матрицы можно классифицировать на гидрофильные, гидрофобные и инертные. Для получения гидрофильных матриц используют набухающие полимеры: производные целлюлозы (гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу), альгиновую кислоту и ее натриевую соль, хитозан, агар-агар, полимеры акриловой кислоты (карбопол), винилпирролидон и др. [21]. Гидрофобные матрицы получают из натуральных восков, синтетических моно-, ди- и триглицеридов, гидрированных растительных масел, высших жирных спиртов. Поливинилхлорид, полиэтилен, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, сополимеры винилацетата, винилхлорида и др. образуют инертные матрицы, нерастворимые в ЖКТ. Помимо высокомолекулярных органических соединений при создании инертных матриц могут быть использованы также неорганические нетоксичные вещества, такие как двузамещенный фосфат кальция, сульфат кальция, аэросил, сульфат бария. Для регулирования времени высвобождения лекарственного вещества из таблеток, как правило, в матрицу включают смеси растворимых и нерастворимых полимеров. Так, в при разработке пролонгированных таблеток Дифетура было показано, что независимо от технологии производства (грануляция в псевдокипящем слое или прямое прессование), матрица, содержащая микрокристаллическую целлюлозу и Метоцель К100М (аналог гидроксипропилметилцеллюлозы) в определенном соотношении, обеспечивает постепенное высвобождение действующего вещества в течение более 8 ч.

Широкое распространение за рубежом в качестве основ для матриц получили сополимеры метакриловой и акриловой кислот. Среди них особое место занимает "Eudragit" (эудрагит) производства фирмы "Rohm Pharma", Германия. Эудрагит выпускается в различных модификациях, имеющих различные назначения. Так, на основе анионных сополимеров (эудрагита S и L) разработан способ получения пролонгированных таблеток, содержащих два вида гранулятов. Один из гранулятов, условно названный "удерживающим", состоит из вышеуказанных сополимеров, а другой, названный "основной" представляет собой физическую смесь карбопола и полиэтиленгликоля. Авторы патента показали, что при изменении соотношения "удерживающей" и "основной" фаз изменяется скорость высвобождения действующего вещества. Важной характеристикой эудрагита S и L является их способность оставаться нерастворимыми в кислой и медленно растворяться в нейтральной и слабощелочной средах, что позволяет использовать их также при создании кишечнорастворимых покрытий. Для пероральных форм с замедленным по времени и зависимым от рН высвобождением активных веществ применяются также эудрагит RL и RS, представляющие собой катионные сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот с небольшим содержанием аммониевых групп. Данные сополимеры могут быть смешаны в любых соотношениях, что широко используется для достижения равномерного высвобождения лекарственного вещества при прохождении таблетки по ЖКТ.

Среди отечественных полимеров, используемых в качестве матрицеобразующих компонентов, особый интерес представляют интерполимерные комплексы (ИПК), являющиеся продуктами взаимодействия химически комплементарных макромолекул - полианионов и поликатионов или доноров и акцепторов протонов [8]. В настоящее время на основе композиционного полимерного носителя (КПП-1), представляющего собой интерполимерный комплекс полиметак-риловой кислоты и полиэтиленгликоля, разработаны матричные таблетки пролонгированного действия: противоастматические препараты "Теопэк" и "Комбипэк", противовоспалительный препарат "Ортопэк", антиаритмический препарат "Хинипэк" и др. Были опубликованы работы, подтверждающие возможность использования ИПК в качестве полимерных покрытий на кишечно-растворимые таблетки. Как было показано, покрытие на основе КПН-1 эффективно тормозит транспорт лекарственных веществ в раствор в условиях, моделирующих желудок, и практически не препятствует высвобождению ЛВ в условиях, эквивалентных пребыванию в кишечнике. Такое покрытие может быть использовано при таблетировании веществ, обладающих раздражающим действием на ЖКТ, разрушающихся под действием агрессивной среды желудка или активное всасывание которых происходит преимущественно в кишечнике.

В зависимости от соотношения комплементарных звеньев ИПК делят на две группы - стехиометричные интерполимерные комплексы (СИПК), в которых компоненты комплекса включены в эквимольном соотношении (1:1), и нестехиометричные интерполимерные комплексы (НИПК), содержащие избыток одного из компонентов. Стехиометрия выступает как одна из важнейших характеристик ИПК, определяющая заряд, структуру, растворимость и другие свойства, которые необходимо учитывать, применяя ИПК в технологии лекарственных форм. Таким образом, изменение стехиометрии комплексов можно рассматривать как один из способов регулирования скорости высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм.

Матричные таблетки получают либо прямым прессованием смеси лекарственных и вспомогательных веществ, либо таблетированием гранулята, приготовленного с использованием полимеров. В ряде работ таблетированию подвергают микрокапсулы или микрогранулы [22]. Таблетирование прямым прессованием имеет ряд преимуществ, к числу которых относятся высокая производительность труда, уменьшение производственной площади и энергозатрат. Однако ограничением широкого использования прямого прессования являются неудовлетворительные характеристики сыпучести и прессуемости таблетируемои массы. И если к началу 80-х годов приоритетным направлением в разработке технологий прямого прессования являлось внедрение в практику все более усовершенствованных устройств для принудительного заполнения матриц, при этом количество изобретений с применением прямого прессования было небольшим, то в последнее время основные усилия технологов направлены на разработку составов или полупродуктов, пригодных для прямого прессования. Так запатентовано вспомогательное средство для прямого таблетирования, которое представляет собой смесь целлюлозы и поливинилпирролидона (ПВП).

Для продления действия активного компонента или для предотвращения разложения препарата под действием агрессивной среды желудка как обычные, так и матричные таблетки могут быть покрыты растворимыми или нерастворимыми оболочками.

Еще одним из широко используемых подходов при получении пролонгированных лекарственных форм для перорального применения является микрокапсулирование и микрогранулирование. Помимо обеспечения пролонгирования, данный процесс используется также для маскировки вкуса и запаха лекарственных веществ, предохранения их от воздействия внешних факторов, увеличивая тем самым сроки хранения нестабильных веществ, предотвращения несовместимости и раздражающего действия на ЖКТ и др. [15]. Пролонгированный эффект микрокапсул достигается нанесением оболочек, которым в зависимости от назначения и физико-химических свойств капсулируемого вещества можно придать желаемые свойства, как например растворимость в определенном отделе ЖКТ и пр. В качестве материалов для оболочек используют натуральные и синтетические полимеры: желатин, гуммиарабик, крахмал, ПВП, КМЦ, спирт поливиниловый, силиконы, этилцеллюлозу, ацетатцеллюлозу, полиэтилен, полипропилен, полиметакрилат, полиамид, парафин, спермацет и др. Авторы работы показали возможность получения микрокапсул (микросфер) из силиконового каучука с добавлением вспомогательных веществ (лактоза, карбоксивиниловый полимер) и лекарственного вещества (дексаметазон). При этом дексаметазон и лактоза в виде кристаллов внедряются внутрь и в поверхность частиц силиконового полимера. Водорастворимая лактоза способствует лучшему увлажнению микросфер, увеличивает их пористость и, следовательно, изменяя ее содержание в носителе, можно варьировать скоростью высвобождения лекарственного вещества. При создании энтеросолюбильных оболочек наибольшее применение получили производные целлюлозы (ацетофталил-, ацетобутират-, метилфталилцеллюлоза). Для повышения эластичности оболочки к ацетилфталилцеллюлозе (АФЦ) добавляют в качестве пластификаторов диметилфталат, диэтилфталат, ди- и триацетин и дибутилтартрат. Японские исследователи использовали для создания кишечнорастворимых покрытий сополимер метакриловой кислоты, метакрилата и метилметакрилата с диальдегидкрахмалом. Изменяя толщину оболочки микрокапсул, получают препараты с замедленной скоростью высвобождения действующего агента. Микрокапсулы могут быть дозированы в твердые желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки [10]. При этом капсуле можно придать энтеросолюбильные свойства с помощью полимеров, обеспечивающих устойчивость к действию желудочного сока. Для этого полимеры наносят на готовые капсулы или вводят в желатиновую массу при их производстве. В работе показано, что таблетирование микрокапсул значительно замедляет скорость высвобождения теофиллина и эуфиллина в сравнении с отдельными микрокапсулами. Аналогичные результаты были получены в при таблетировании микрокапсул тримекаина, покрытых этилцеллюлозой.

Помимо вышеупомянутых лекарственных форм для достижения пролонгирования используют таблетки многослойные и драже. Особенностью многослойных таблеток и драже является возможность сочетать несовместимые по физико-химическим свойствам лекарственные вещества и пролонгировать их действие. Достоинством драже является возможность регулировать последовательность всасывания лекарственных веществ в определенные промежутки времени[21].

Из приведенных данных видно, что наиболее часто пролонгирование пероральных лекарственных форм с использованием технологических приемов достигается:

созданием матричных таблеток, имеющих ограниченную растворимость в ЖКТ;

получением таблеток из микрокапсул и микрогранул;

нанесением растворимых и нерастворимых покрытий на таблетки, гранулы, капсулы, микрокапсулы;

созданием многослойных таблеток и драже;

получением капсул, заполненных смесью лекарственных и вспомогательных веществ в виде порошка, гранул, микродраже и микрокапсул.

5.2 Пролонгированные формы ИСДН и ацилпроизводных фенотиазина

ИСДН относят уже более 40 лет к препарату выбора для лечения и профилактики больных стенокардией и в последнее время для лечения сердечной недостаточности. При пероральном применении ИСДН дозировка главным образом зависит от стадии заболевания и индивидуальной потребности в препарате. По мнению большинства исследователей, после приема обычных таблеток ИСДН внутрь в дозе 5 - 30 мг начало антиангинального эффекта наступает через 15-30 мин, а продолжительность эффекта сохраняется в течение 3 - 6 ч. Таким образом, для поддержания длительного эффекта их приходится назначать по 3 - 6 раз в сутки, что, безусловно, создает определенные неудобства. Вышесказанное явилось веским основанием для разработки лекарственных форм ИСДН пролонгированного действия, с помощью которого стала действительно возможна эффективная профилактика приступов стенокардии и поддерживающая терапия при хронической ИБС и после перенесенного инфаркта миокарда.

Пролонгированные препараты представляют собой матричные таблетки либо твердые желатиновые капсулы, заполненные гранулами (микрогранулами), длительность действия которых обусловлена содержанием различных полимеров. Ретардные формы ИСДН в виде таблеток и капсул для приема внутрь существенно отличаются между собой по длительности действия. В рекламных проспектах фирм-производителей указывается, что им удалось создать пролонгированные формы ИСДН с длительностью действия до 12 - 24 ч. Однако специальные фармакодинамические исследования, проведенные рядом исследователей, дают основания полагать, что продолжительность антиангинального и антиишемического эффектов ряда препаратов колеблется от 5 до 8 ч, а гемодинамического эффекта до 12 ч.

Кроме того, говоря о пролонгированных препаратах ИСДН, более корректно употреблять термин "препараты с замедленным высвобождением", поскольку высвобождение действующего вещества в раствор начинается позже, чем при приеме обычных лекарственных форм и соответственно начало эффекта наступает позднее.

Анализ патентной литературы показал, что в последнее время усилия разработчиков направлены на создание такой пролонгированной формы ИСДН, которая способна высвобождать действующее вещество с момента приема препарата и в течение, по меньшей мере, 12 ч.

Так, запатентован препарат органического нитрата для перорального введения, представляющий собой сферические частицы с ядром из сахара, покрытые органическим нитратом. Ядро окружено пленкой из полимера в количестве, обеспечивающем высвобождение органического нитрата в течение 24 ч. В результате в течение, по меньшей мере, 16ч после введения препарат присутствует в крови в терапевтически эффективных концентрациях. Авторы патента считают, что за счет уменьшения частоты введения препарата не индуцируется толерантность к нитратам. Поскольку явление толерантности, зависящее от назначаемой дозы и продолжительности лечения, является основным фактором, ограничивающим длительность применения нитратов [12], разработка препаратов, не вызывающих развитие толерантности или хотя бы отдаляющих время ее наступления, является особенно актуальной.

Другим примером пролонгирования нитратов является комбинированный препарат для лечения ИБС, включающий лекарственные вещества с антиангинальным и антиагрегантным действием в виде капсулы, содержащей разовую дозу органического нитрата и ацетилсалициловую кислоту. Полимерное покрытие на органическом нитрате и/или ацетилсалициловой кислоте обеспечивает барьер между ними. Особенностью препарата является то, что часть органического нитрата в капсуле находится в форме способной к быстрому высвобождению, а часть - к медленному. Таким образом, лекарственная форма обладает пролонгированным эффектом, при котором постепенное высвобождение действующего вещества начинается с момента приема препарата.

Предложены также фармацевтические композиции в форме матричных таблеток с пролонгированным высвобождением действующего вещества/веществ. В состав матрицы входят гранулы высокомолекулярных полисахаридов, лактоза и двузамещенный фосфат кальция. Скорость высвобождения действующего вещества из матрицы зависит от соотношения компонентов матрицы и ЛВ. В качестве действующего агента могут быть использованы вещества, относящиеся к различным фармакотерапевтическим группам, в том числе нитраты, производные фенотиазина и др. Запатентованы также пролонгированные лекарственные формы, в которые в качестве вспомогательных веществ входят этилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, коллаген и другие природные и синтетические полимеры.

Ацилпроизводные фенотиазина - морацизина гидрохлорид (этмозин) и этацизин - зарекомендовали себя как высокоэффективные лекарственные вещества, обладающие антиаритмическим действием. В настоящее время зарегистрированные лекарственные формы этмозина и этацизина для перорального применения представлены только таблетками, покрытыми оболочкой, выпускаемыми "Олайнским химико-фармацевтическим заводом" (Латвия). Покрытие оболочкой в данном случае повышает стабильность препаратов при хранении и снижает раздражающее действие на слизистую ЖКТ. Однако в традиционных лекарственных формах они создают определенные неудобства больным (частые приемы) и не исключают приступов аритмии при нарушении режима приема. Разработан метод микрокапсулирования данных препаратов в оболочку из этил- и ацетилцеллюлозы путем испарения летучего растворителя. Микрокапсулирование позволяет продлить действие препаратов без снижения их биодоступности и создать дополнительную защиту от факторов внешней среды. На базе этмозина и этацизина в НИИ Фармакологии РАМН разработан комбинированный препарат метацизин (этмокор) при соотношении вышеуказанных компонентов 6:1. Сравнительное исследование экспериментальной и клинической фармакокинетики метацизина, этмозина и этацизина показало, что уровни концентрации этмозина и этацизина в крови собак и больных при их совместном введении выше, чем для индивидуальных препаратов. Кроме того, французскими исследователями была рассмотрена возможность получения матричных таблеток производных фенотиазина на основе высокомолекулярных полисахаридов.

Заключение

Проведя обзор доступной литературы, предоставив данные о различных способах классификации таблеток можно сделать несколько выводов.

На данный момент таблетки являются очень перспективной и активно развивающейся лекарственной формой. Причем путей совершенствования довольно много, например, как совершенствование технологии производства, расширения спектра вспомогательных веществ и другие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алюшин М. Т. Актуальные проблемы фармацевтической технологии, сб. Статей,/ М. Т. Алюшин, И. С. Грицаснко (ред.).// Науч. тр. НИИФ, 32, Москва (1994), с. 125.

. Алюшин, M. Т. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике / M. Т. Алюшин, А. И. Артемьев, Ю. Г. Тракман // Медицина, Москва (1974), с. 12 - 29.

. Белоусов, В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер, // Наука, Москва 1980.

. Вальтер, М. Б. Постадийный контроль в производстве таблеток./ М. Б. Вальтер, О. Л. Тютенков. Н. А. Филиппы // Медицина, Москва (1982).

. Государственная фармакопея СССР, XI изд., вып. 2, Медицина, Москва (1990).

. Кануцкий, Ф. Н. Лекарственные препараты на основе производных целлюлозы./ Ф. Н. Кануцкий, Е.В.Иванова, Т. А. Клочкова, Т. А. Ловчинкая // Изд. Университета. Минск (1989).

. Кариева Е. С., Юнусова Х. М., Зуфарова З. Х. Исследования в области разработки таблетированных лекарственных форм некоторых индукторов интерферона // Фармацевтический журнал. - 2004. - № 2. - С. 57-59.

. Кеменова, В. А. Тез. докл. первого Российского национал, конгресса "Человек и лекарство "12-16 апреля 1992 г.,/ В. А. Кеменова, А. Г. Чучалин, В. А. Кабанов // Москва (1992), с. 224.

. Крылов, Ю. Ф. Регистр лекарственных средств России - Энциклопедия лекарств, Издание восьмое, переработанное и дополненное, / Ю. Ф. Крылов, Г. Л. Вышковский, М. К. Евстигнеева и др. (ред.) // РЛС - 2001, Москва (2000).

. Манабу С. Полимеры медицинского назначения, / Сэноо Манабу (ред.), // Медицина, Москва (1981), с. 200 - 248.

. Машковский, М. Д. Лекарственные средства, Изд. 15-е / Машковский, М. Д. // Торсинг, Харьков (2004).

. Мошкова, Л. В. Сб. статей "Фармацевтическая наука в решении вопроса лекарственного обеспечения " / Л. В. Мошкова, И. С. Грицаенко, Л. Г. Кумина, Э. А. Коржавых // Москва (1998), ч. 1, се. 3-10.

. Муравьев И. А., Технология лекарств. / Муравьев И. А. // Медицина, Москва, с. 610. 1971.

. Пирниязов, А. Ж. Противовирусные препараты на основе полифенолов растительного происхождения. VIII Съезд Итало-Российского общества по инфекционным болезням: «Проблема инфекции в клинической медицине» / А. Ж.Пирниязов, Н. Г.Абдулладжанова, С. М. Мавлянов и др. //СПб, 2002. - С. 192.

. Сафронова, А. Сб. статей "Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечении", / А. Сафронова, М. Р. Закиров // Москва (1998), Ч. I, ее. 216 - 221.

. Тенцова, А. И. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность. Медицина, / А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин // Москва (1974).

. Тенцова, А. И. Оптимизация фармацевтической технологии методами планирования эксперимента / А. И. Тенцова, Т, А. Грошовый, В. А. Головкин и др., // Запорожье (1981).

. ТУ Уз 42-002-96, Целлюлоза микрокристаллическая "Интроцел-Т".

. Харенко, А. В. Тез. докл. первого Российского национал, конгресса "Человек и лекарство" 12-16 апреля 1992 г., /А. В. Харенко, В. А. Кеменова // Москва (1992), с. 237.

. Чепурная, А. П. Тез. докл. 2 Российского Национал, конгресса "Человек и лекарство " 10 - 15 апреля года /А. П. Чепурная, В. А. Кеменова, Е. В. Вакуленко// Фармединфо, Москва (1995), с. 117.

21. Aiache, J.-M. Initiation a la connaissance du medicament, 4e edition /Aiache J.-M., Aiache S., Renoux R., // Masson, Paris (1989), p. 152.

. British Pharmacopoeia (2002).

. European Pharmacopoeia, 4th Edition (2002).

. Kuiphuis, T. Binders in net granulation, A publication of the Pharmaceutical Department (BU-IFP) of AVEBE / Kuiphuis T., Arends Scholte A. W. // Veendem 1997 р. 132-136.

. Kuiphuis, Т. Filler binder in wet granulation, A publication of the Pharmaceutical Department of AVEBE / Kuiphuis Т., Arends Scholte A. W. and Gruben Rutgers К. L.// Veendem 1998 р. 32-33.

. Mavlyanov, S. M. Polyphenols of some plants of Uzbekistan and it activities / 23 th Int. Symposium of the Natural Products. 28 July - 2 August 2002/ Mavlyanov S. M., Abdullajanova N. G., Pirniyazov A. J. and others // Florence - Italy - Florence Excpo Congress. - Р. 324.

. Pharmacopoeia of the United States. The National Formulary.