ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»

Кафедра аптечной технологии лекарств

**Курсовая работа на тему:**

**«Лекарственные формы пролонгированного действия»**

Санкт-Петербург

2011

**Введение**

В последние десятилетия получили широкое развитие работы по пролонгированию действия лекарственных препаратов.

Пролонгированные лекарственные формы (от лат. prolongare - удлинять, longus - длинный, длительный) - лекарственные формы с модифицированным высвобождением, обеспечивающие увеличение продолжительности действия лекарственного вещества путем замедления его высвобождения. [2]

Применение лекарственных препаратов пролонгированного действия не только создает возможность уменьшить за счет лучшего использования общее количество лекарственного препарата, вводимого в организм в течение всего курса лечения, и число приемов или инъекций, но имеет и ряд других существенных преимуществ. Благодаря применению лекарственных соединений пролонгированного действия уменьшаются или устраняются колебания концентрации активного вещества в крови и тканях, неизбежные при периодически повторяющихся приемах обычных лекарственных препаратов; при использовании лекарственного соединения пролонгированного действия в крови и тканях может поддерживаться постоянная концентрация активного вещества, не превышающая терапевтической дозы, как это часто бывает при применении обычных лекарственных препаратов. Применение лекарственных средств пролонгированного действия обеспечивает возможность снижения частоты проявления побочных эффектов (в том числе за счет устранения раздражающего действия ЛВ на желудочно-кишечный тракт) уменьшает вероятность нежелательных последствий, в случае если больной пропустит назначенное время приема лекарства. Кроме того, применение лекарственных препаратов пролонгированного действия дает значительную экономию времени, затрачиваемого на процедуры (вместо 4-5 приемов или инъекций- 1), что имеет большое практическое значение при лечении в клиниках. [1, 2]

Продление времени действия лекарственных средств является важной проблемой фармацевтической технологии, так как во многих случаях необходимо длительное поддержание строго определенной концентрации препаратов в биологических жидкостях и тканях организма. Это требование фармакотерапии особенно важно соблюдать при приеме антибиотиков, сульфаниламидов и других антибактериальных лекарств, при снижении концентрации которых падает эффективность лечения и вырабатываются резистентные штаммы микроорганизмов, для уничтожения которых требуются более высокие дозы лекарства, а это, в свою очередь, ведет к увеличению побочного действия. Всё это еще раз подчеркивает важность и актуальность проблемы пролонгирования действия лекарственных веществ. Способы разрешения этой проблемы являются предметом рассмотрения данной работы.[2]

**1. Классификация пролонгированных лекарственных форм**

В зависимости от путей введения:

Лекарственные формы депо (от франц. depot - склад, лат. depono - откладывать; синоним: лекарственные формы депонируемые) - 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. [2]

Лекарственные формы ретард (от лат. retardo - замедлять, tardus - тихий, медленный; синоним: ретардеты, лекарственные формы ретардированные) - энтеральные пролонгированные лекарственные формы, обеспечивающие создание в организме запаса лекарственного средства и его последующее медленное высвобождение. Применяются преимущественно перорально, но имеются и ректальные формы ретард. В зависимости от технологии получения различают лекарственные формы ретард двух принципиальных типов - резервуарного и матричного. Формы резервуарного типа представляют собой ядро, содержащее лекарственное вещество, и полимерную (мембранную) оболочку, которой определяется скорость высвобождения. Резервуаром может быть единичная лекарственная форма (таблетка, капсула) или лекарственная микроформа, множество которых образует конечную форму (микрокапсулы и др.). Формы ретард матричного типа содержат полимерную матрицу, в которой распределено лекарственное вещество, и часто имеют вид обычной таблетки.[2]

В зависимости от кинетики процесса:

Лекарственные формы с периодическим высвобождением (синоним: лекарственные формы с многократным высвобождением, лекарственные формы с прерывистым высвобождением) - пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм действующее вещество высвобождается порциями, что по существу напоминает плазматические концентрации, создаваемые обычным приемом таблеток каждые 4 часа. Обеспечивают повторное действие лекарственного средства.[2]

Лекарственные формы с непрерывным высвобождением (синоним: лекарственные формы с длительным высвобождением) - пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм высвобождается начальная доза вещества, а остальные (поддерживающие) дозы высвобождаются с постоянной скоростью, соответствующей скорости элиминации и обеспечивающей постоянство желаемой терапевтической концентрации. Обеспечивают поддерживающее действие лекарственного средства.[2]

Лекарственные формы с отсроченным высвобождением - пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм высвобождение лекарственного вещества начинается позже и длится дольше, чем из обычной лекарственной формы. Обеспечивают замедленное начало действия лекарственного препарата.[2]

**1.1 Требования к лекарственным формам пролонгированного действия**

К пролонгированным лекарственным формам предъявляются следующие требования:

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

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

3) способы пролонгирования должны быть простыми и доступными в исполнении и не должны оказывать отрицательного воздействия на организм. [2]

**1.2 Методы продления действия лекарственных веществ**

В настоящее время установлено, что пролонгирование действия лекарственных веществ может быть обеспечено за счёт уменьшения скорости высвобождения их из лекарственной формы, депонирования лекарственного вещества в органах и тканях, снижения степени и скорости инактивации лекарственных веществ ферментами и скорости выведения из организма. Известно, что максимум концентрации лекарственного вещества в крови прямо пропорционален введенной дозе, скорости всасывания и обратно пропорционален скорости выделения вещества из организма. [1, 3]

Пролонгированного действия лекарств можно достигнуть использованием различных методов, среди которых можно выделить группы физиологических, химических и технологических методов. [3]

Физиологические методы

Физиологические методы – это методы, которые обеспечивают изменение скорости всасывания или выведения вещества под воздействием различных факторов (физических факторов, химических веществ) на организм.

Наиболее часто это достигается следующими путями:

- охлаждение тканей в месте инъекции лекарства;

-- использование кровососной банки;

- введение гипертонических растворов;

- введение вазоконстрикторов (сосудосуживающих средств);

- подавление выделительной функции почек (например, применение этамида для замедления выведения пенициллина) и др.[3, 4]

Однако необходимо отметить, что эти методы могут быть довольно не безопасными для пациента, в связи с чем мало используются. В качестве примера можно привести совместное применение в стоматологии местных анестетиков и вазоконстрикторов для продления местноанестезирующего действия первых за счёт сокращение просвета кровеносных сосудов. Побочно при этом развивается ишемия тканей, что приводит к снижению поступления кислорода и развитию гипоксии вплоть до некроза ткани.[4]

Химические методы

Химические методы - методы пролонгирования, посредством изменения химической структуры лекарственного вещества путем комплексообразования, замены одних функциональных групп на другие, полимеризации, этерификации, образования труднорастворимых солей и пр.

При этом лекарственные вещества основного характера присоединяют к катионитам с сульфогруппами - О-SO2 (создающимися при контакте с жидкостью рН 2,0) или с кар-боксиловыми группами (рН 5,0-6,0). Последние отдают катионы в желудочном соке очень быстро, в то время как сульфокатиониты - значительно медленнее. Процесс ионного обмена в желудочно-кишечном тракте продолжается значительное время, а скорость освобождения лекарственного вещества на всем протяжении желудочно-кишечного тракта остается приблизительно одинаковой и в случае присоединения лекарственного вещества к сильным ионитам (например, сульфоионитам) зависит от ионной силы пищеварительных соков и почти не зависит от рН. Освобождение лекарственного вещества замедляется в результате свободной диффузии молекул этого вещества сквозь сеть полимерных цепей, образующих ионит. При этом скорость освобождения изменяется, в зависимости от размера частиц ионита, а также от количества разветвлений полимерных цепочек.[2, 3]

Вещества кислого характера, например производные барбитуровой кислоты, с целью пролонгирования присоединяют к анионитам. Однако в желудочно-кишечном тракте такие вещества освобождаются не более чем на 80 %. [3]

Иониты с адсорбированными на них лекарственными веществами выпускаются в форме твердых желатиновых капсул с крышечками или в форме таблеток. Препаратами указанного типа являются таблетки, содержащие лекарственные вещества, связанные с катионитами (например, алкалоиды: эфедрин, атропин, гиосциамин, гиосцин, резерпин) или с анионитами (барбитураты). [3]

Лекарственные вещества, содержащие свободные аминогруппы, для продления их терапевтического действия связывают с танином. Аминотаниновый комплекс образуется в результате реакции спиртового раствора лекарственного вещества с избытком танина. Затем комплекс осаждают водой с йодом и подвергают вакуумной сушке. Комплекс нерастворим, но в присутствии электролитов или при понижении рН способен постепенно освобождать лекарственное вещество. Выпускается в виде таблеток. [3,10]

Образование комплексных соединений с лекарственными веществами может быть осуществлено при помощи полигалактуроновых кислот (полигалактуроновый хинидин), карбоксиметилцеллюлозы (дигитоксин) или декстрана (например, препарат «Изодекс», который представляет собой комплекс изониазида и радиационно-активированного декстрана). [8, 10]

Технологические методы

Технологические методы пролонгирования действия лекарственных веществ получили наибольшее распространение, чаще всего используются на практике. [3] В этом случае продление действия достигается следующими приемами:

1. Повышение вязкости дисперсионной среды. Этот способ обусловлен тем, что при увеличении вязкости растворов замедляется процесс всасывания лекарственного вещества из лекарственной формы. На данном принципе основано применение в инъекционных формах в качестве растворителей жирных масел (оливкового, перскового), этилолеата. В случае инъекционных форм возможно применение как истинных масляных растворов, так и масляных суспензий (в том числе микронизированных). В данных лекарственных формах выпускаются препараты гормонов и их аналогов, антибиотиков и иных веществ (к примеру, «Синэстрол» – масляный раствор синтетического эстрогена гексэстрола, масляная суспензия амоксициллина).

Пролонгирующий эффект можно получить и при использовании в качестве дисперсионной среды других неводных растворителей, таких как полиэтиленоксиды, пропиленгликоль. [2, 3]

Кроме использования неводных сред, можно применять и водные растворы с добавлением к ним веществ, увеличивающих вязкость – природных, полусинтетических и синтетических полимеров: производных целлюлозы (метилцеллюлозы (0,5-2%), натрий-карбоксиметилцеллюлозы (0,5-1%)), поливинилового спирта (1,5%), аубазидана (0,1-0,3%) , поливинилпирролидона, желатина, декстрана, коллагена, альгинатов и др. Например, глазные капли с пилокарпина гидрохлоридом, приготовленные на дистиллированной воде, вымываются с поверхности роговицы глаза через 6-8 мин. Эти же капли, приготовленные на 1% растворе метилцеллюлозы и имеющие большую вязкость, а значит, и адгезию к поверхности всасывания, удерживаются на ней в течение 1 ч. [3, 9]

В последнее время широкое распространение в фармацевтической практике получило заключение действующих веществ в гели и гидроли высокомолекулярных соединений. Они применяются в качестве пролонгаторов в мягких лекарственных формах (мазях, линиментах, пластырях), а также могут служить компонентами (резервуарами) макромолекулярных систем как матричного, так и мембранного типа.[3]

2. Иммобилизация лекарственных веществ.

Лекарственные формы иммобилизированные - лекарственные формы, в которых лекарственное вещество физически или химически связано с твердым носителем - матрицей с целью стабилизации и пролонгирования действия. Это может обеспечиваться за счет неспецифических ван-дер-ваальсовых взаимодействий, водородных связей, электростатических и гидрофобных взаимодействий между носителем и поверхностными группами лекарственного вещества. Вклад каждого из типов связывания зависит от химической природы носителя и функциональных групп на поверхности молекулы лекарственного соединения. Иммобилизация лекарственного вещества 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. [2, 5]

Сополимеры, используемые в качестве матриц при иммобилизации ЛВ, должны отвечать ряду требований:

1) строго определенная молекулярная масса;

2) отсутствие остаточных мономеров с высокой токсичностью;

3) узкое молекулярно-массовое распределение и высокая степень композиционной однородности, т.к. распределение функциональных групп, участвующих в образовании связей при иммобилизации, должно быть равномерным. [5]

Физическая иммобилизация лекарственных веществ приводит к созданию твердых дисперсных систем (ТДС); лекарственные формы с химически иммобилизированными лекарственными веществами относят к системам терапевтическим химическим. В настоящее время в медицинской практике используют иммобилизированные формы некоторых ферментов, гормонов, аминокислот, поли- и моносахаридов, нуклеозидов, антибиотиков, стероидов.[2]

**2. Иммобилизация ферментов**

Среди биологически активных полимеров можно отметить несколько групп высокомолекулярных соединений, в которых БАВ или группировка, определяющие наличие активности, связаны с полимерным носителем химической связью, разрушение которой не предусматривается во время функционирования системы. [5]

В частности, это относится к так называемым иммобилизованным ферментам, применяемым в составе водорастворимых лекарственных препаратов. Связывание фермента с полимерным носителем или модификатором позволяет повысить его устойчивость к денатурации, приводящей к потере активности. Другим важным качеством модифицированного полимером белка является его большее время циркуляции в кровеносном русле, что позволяет значительно повысить эффективность препарата. [5]

Наиболее исследованными в этом отношении оказались препараты модифицированного декстраном фермента стрептокиназы (препарат "стрептодеказа"), используемого для растворения липидных образований внутри кровеносных сосудов, и препараты модифицированного гемоглобина - переносчика кислорода, рассматриваемого в качестве кровезаменителя. Принцип создания водорастворимых иммобилизованных ферментов основан на том, что часть функциональных групп белка не участвует в формировании его активного центра и может вступать в различные взаимодействия, в том числе и химические реакции, с функциональными группами полимерного модификатора. Кроме стрептокиназы в медицине применяются и иммобилизованные формы таких ферментов как лизосомальная β-D-N-ацетилгексозаминидаза (иммобилизованная на поливинилпирролидоне для лечения болезни Тея - Сакса), трипсин (иммобилизированный на полимерном полотне салфеток для лечения гнойных ран), а также химотрипсин, террилитин, уриказа, β-галактозидаза, различные виды нуклеаз с иммобилизации на декстране, поливинилпирролидоне, поливиниловом спирте, полиэтиленгликоле и их производных. [5, 6]

Перспективным методом является применение микрокапсулирования для производства препаратов ферментов. [6]

Исторически первым подходом к проблеме микрокапсулирования ферментов было их включение в полимерные микрокапсулы, обеспечивающие надежное удержание и защиту фермента и свободное проникновение относительно низкомолекулярных субстратов и продуктов ферментативной реакции. [6]

Основные преимущества микрокапсулирования следующие:

1) микрокапсула исключает контакт фермента с биологическими жидкостями;

2) в микрокапсулу могут быть включены относительно высокие концентрации фермента, достижение которых в кровотоке при использовании фермента в нативном виде невозможно;

3) в микрокапсулу могут включаться различные ферменты одновременно;

4) фермент в микрокапсулах может быть дополнительно стабилизирован внутри- или межмолекулярным сшиванием или модификацией растворимыми полимерами. [6]

Учитывая к тому же, что сейчас имеются подходы к получению микрокапсул не только из синтетических полимеров (полиамидов, полиуретанов и т.п.), но и из природных или их аналогов (полимолочной кислоты и т.п.), т. е. снимается проблема утилизации материала оболочек микрокапсул в организме, подобного рода ферментные препараты представляются в высшей степени перспективными. Следует подчеркнуть, однако, что их применение ограничено случаем, когда терапевтический фермент должен действовать на растворимый субстрат относительно невысокого молекулярного веса. [6]

Первые успешные эксперименты по применению микрокапсулированных ферментов на животных были проведены с использованием уреазы (для понижения содержания мочевины в крови), каталазы (для лечения животных с каталазной недостаточностью) и аспарагиназы (для подавления роста аспарагинзависимых опухолей). Первым примером использования микрокапсулированных ферментов в клинической практике является описанное в работах исследователей применение микрокапсулированной каталазы для лечения в ротовой полости человека ран, образующихся при акаталаземии в результате накопления выделяемой бактериями перекиси водорода. [6]

**2.1 Иммобилизация гаптенов**

Другим примером систем с постоянным связыванием (иммобилизацией) являются иммуноактивные полимеры, представляющие собой конъюгат полимерного носителя и активной, обычно низкомолекулярной группировки (так называемого гаптена), вызывающей раздражение рецепторов иммунокомпетентных клеток. Гаптеновой активностью обладают различные вещества, как аналогичные детерминантной группе антингенов, так и отличные от нее, например: витамины, пептиды, коферменты, ароматические нитросоединения и др. Гаптены используют для выявления строения активной детерминанты антигенов и при создании искусственных вакцин, в которых полимерный модификатор обеспечивает взаимодействие системы с поверхностью иммунокомпетентных клеток. При создании искусственных вакцин большую роль могут играть полимерные, чаще полиэлектролитные модификаторы антигенов (адъюванты), которые усиливают действие последних. [5]

**2.2 Иммобилизация живых клеток**

Необходимо отметить, что иммобилизации могут подвергаться не только молекулы лекарственных веществ, но и целые клетки. Такие разработки существуют, к примеру, для производства препаратов из группы пробиотиков. Преимуществами таких препаратов являются большая стабильность и эффективность действия за счёт предохраняющего (защитного) влияния полимерных агентов на клетки.[7]

Для иммобилизации клеток микроорганизмов могут быть использованы вещества органической (хитин, древесина, целлюлоза) или неорганической (глины, песок, кремнеземы, угли) природы, искусственные неорганические носители (углеродные материалы, металлические сплавы, керамика) и синтетические полимеры (полиэтилен, нейлон, полиуретаны), а также природные биодеградируемые полимеры (пектин, альгинат, хитозан, каррагинан, фукоидан). [7]

При этом распространенные методы иммобилизации клеток можно разделить на три группы: связывание на твердом носителе, включение в пространственную структуру носителя и иммобилизация с использованием мембранной технологии. [7]

В случае иммобилизации живых клеток следует принимать во внимание возможное вредное влияние используемых агентов на жизнеспособность клеток, а также создание всех условий для поддержания этой жизнеспособности и метаболической активности. Помимо этого, химическая модификация, которой подвергаются клетки в процессе иммобилизации, может нежелательным образом изменять их свойства. Таким образом, положительные стороны при использовании мягких условий иммобилизации, говорят о целесообразности практического применения. [7]

Иммобилизация путем адсорбции и включение в пространственную структуру биодеградируемых полимеров наиболее мягкий и предпочтительный для живых клеток способ фиксации. Клетки можно включать в полимерную сетку путем проведения полимеризации или реакции поперечного сшивания геля в присутствии клеток. Поскольку размеры клеток относительно велики, то имеет смысл использование носителей с низкой степенью сшивки для сохранения нужных диффузионных свойств. Также представляется возможным проведение модификации иммобилизованных форм природными полимерами, создающими защиту от разрушающих факторов среды. [7]

Примерами данных лекарственных средств являются: группа препаратов Примадофилус (Примадофилус, Примадофилус Бифидус, Примадофилус Джуниор), представляющих собой клетки культур микроорганизмов, включенные в структуру биодеградируемого полимера мальтодекстрана, заключенные в желатиновую капсулу, покрытую дополнительной ацидорезистентной оболочкой. [7]

Перспективным направлением является иммобилизация инсулин-продуцирующих клеток для использования при лечении сахарного диабета. Так, в США были разработаны альгинат-хитиновые капсулы, через поры которых идет выделение инсулина, они могут быть трансплантированы человеку и не подвергаются отторжению в отличие от не иммобилизованных клеток. [11]



Рис. 1 - Иммобилизация клеток, производящих инсулин, в геле альгината

**3. Создание других лекарственных форм**

Под созданием других лекарственных форм подразумевается замена обычных лекарственных форм формами с медленным высвобождением (например, медленно растворяющихся).

**3.1 Глазные плёнки**

Одним из ярких примеров является использование в офтальмологии глазных пленок вместо глазных капель с целью уменьшения количества инстилляций и пролонгирования действия лекарственных веществ за счет удлинения времени контакта пленки с поверхностью тканей конъюнктивального мешка. [9]

Пленки глазные – это стерильные полимерные пленки, содержащие лекарственные вещества в определенных дозах и растворимые в слезной жидкости. [9]

Глазные пленки имеют ряд преимуществ перед другими глазными лекарственными формами: с их помощью удается продлить действие и повысить концентрацию лекарственного вещества в тканях глаза, уменьшить число введений с 5 – 8 до 1 – 2 раз в сутки. Глазные пленки закладывают в конъюнктивальный мешок, за 10 – 15 секунд они смачиваются слезной жидкостью и становятся эластичными. Через 20 – 30 минут пленка превращается в вязкий сгусток полимера, который через приблизительно 90 минут полностью растворяется, создавая тонкую равномерную пленку. [3, 9]

Они, в отличие от капель, которые быстро портятся и легко вымываются слезами, обеспечивают длительное действие лекарств на глаза больного. Основа таких пленок – те же водорастворимые полимеры. Полимерная основа пленки растворяется в слезной жидкости, постепенно освобождая лекарство, и обеспечивает пролонгированное действие в течение суток.[3]

В качестве пленкообразователя используют:

- природные вещества животного и растительного происхождения (желатин, коллаген, хитин, пектин, трагакант, агар, камеди и др.);

- крахмалосодержащие производные (ацетилкрахмал, оксиэтилкрахмал, оксипропилкрахмал);

- производные целлюлозы (МЦ, NaКМЦ, оксиэтил- и оксипропилметилцеллюлоза);

- производные акриловой кислоты, поливиниловые производные, полимеры оксиэтилена и его производные.

Предложена основа для глазных пленок: 60 частей сополимера акриламид, 20 частей винилпирролидона, 20 частей этилакрилата и 50 частей пластификатора – полиэтиленгликольсукцината. [3]

Предложена также оригинальная глазная форма длительного действия – глазная терапевтическая система “Ocusert”, содержащая пилокарпин. Это мембранная система с наружной матрицей из инертного пластика политетрафторэтилена. Такие мембраны способны выделять пилокарпин дозированно и равномерно на протяжении от пяти дней до недели.[9]

**3.2 Твердые лекарственные формы пролонгированного действия**

Большие успехи достигнуты в области получения твердых лекарственных форм пролонгированного действия. В настоящее время они многообразны, создаются на основании различных технологических принципов, а также с применением широкой гаммы новых вспомогательных веществ.[10]

К твердым лекарственным формам пролонгированного действия следует отнести следующие:

- слоистые (многослойные) таблетки и драже;

- таблетки с нерастворимым скелетом;

- таблетки с ионитами;

- "просверленные" таблетки и драже;

- таблетки, построенные на принципе гидродинамического баланса и "осмотического насоса";

- таблетки пролонгированного действия с покрытием;

- таблетки, гранулы и драже, действие которых обусловливается матрицей или наполнителем;

- имплантируемые таблетки с регулируемым высвобождением лекарственного вещества и др. [2, 10]

Многослойные (слоистые) таблетки и драже дают возможность сочетать лекарственные вещества, несовместимые по физико-химическим свойствам, пролонгировать действие лекарственных веществ, регулировать последовательность всасывания лекарственных веществ в определенные промежутки времени. Популярность многослойных таблеток возрастает по мере совершенствования оборудования и накопления опыта в их приготовлении и применении. [10]

Сухое напрессование позволило также разделить несовместимые вещества, поместив одно лекарственное вещество в ядро, а другое в оболочку (например, витамины группы В от витамина С). Устойчивость к действию желудочного сока можно придать добавляя к грануляту, образующему оболочку, 20% раствор ацетилфталлилцеллюлозы. В этих таблетках слои лекарственного вещества чередуются со слоями вспомогательного вещества, которые препятствуют высвобождению действующего вещества до своего разрушения под действием различных факторов ЖКТ (рН, ферментов, температуры и др.).[10]

Разновидностью многослойных таблеток пролонгированного действия являются таблетки, которые прессуют из гранул, имеющих покрытие различной толщины, что и обусловливает их пролонгирующий эффект. Такие таблетки могут прессоваться из частиц лекарственного вещества, покрытых оболочкой из полимерных материалов, или же из гранул, покрытие которых отличается не своей толщиной, а временем и степенью разрушения под влиянием различных факторов ЖКТ. В таких случаях используют покрытия из жирных кислот с различной температурой плавления. [10]

Весьма оригинальными являются многослойные таблетки, содержащие в медиальном слое микрокапсулы с лекарственным веществом, а во внешнем слое, защищающем микрокапсулы от повреждения при прессовании, - альгинаты, метилкарбоксицеллюлозу, крахмал. [10]

С помощью многослойных таблеток можно добиться пролонгирования действия лекарственного вещества. Если в слоях таблетки будут находиться разные лекарственные вещества, то их действие проявится дифференцированно, последовательно, в порядке растворения слоев. [10]

Перспективны также таблетки с нерастворимым скелетом, из которого лекарственное вещество постепенно высвобождается вымыванием. Такую таблетку сравнивают с губкой, поры которой заполнены растворимой субстанцией (смесью лекарственного вещества с растворимым наполнителем - сахаром, лактозой, полиэтиленоксидом и т.д.). Эти таблетки не распадаются в пищеварительным тракте и сохраняют геометрическую форму. Материалом для скелета служат некоторые неорганические (сульфат бария, гипс, двух- и трехзамещенный фосфат кальция, титана диоксид) и органические (полиэтилен, полихлорвинил, трудноплавкие воски и др.) вещества. [2, 10]

Скелетные таблетки могут быть получены путем простого прессования лекарственных веществ, образующих скелет. Они могут быть также многослойными, например, трехслойными, причем лекарственное вещество находится преимущественно в среднем слое. Растворение его начинается с боковой поверхности таблетки, в то время, как с больших поверхностей (верхней и нижней) вначале диффундируют только вспомогательные вещества (например, лактоза, натрия хлорид). По истечении определенного времени начинается диффузия лекарственного вещества из среднего слоя через капилляры, образовавшиеся в наружных слоях. Примерами таких препаратов являются: Сустак (форте и мите), где одна часть препарата всасывается сразу же, и действие наблюдается уже через 10 мин после его приёма, а дальнейшая абсорбция проходит медленно, и действие длится 10 ч, а также Цифран ОД (антибиотик нового поколения) - покрытые оболочкой таблетки 500 и 1000 мг, состоящие из слоев быстрого и замедленного высвобождения действующего вещества. [2, 10]

Большой интерес представляют таблетки, гранулы и драже, пролонгированное действие которых обусловливается матрицей или наполнителем. Пролонгированное высвобождение лекарственного вещества из таких таблеток достигается путем использования техники литья под давлением, при которой лекарственное вещество заключается в матрицу, например, при использовании в качестве матрицы катионо- или анионозависимых пластмасс. Начальная доза заключается в растворимый в желудочном соке термопласт из эпоксидной смолы, а запаздывающая доза - в нерастворимый в желудочном соке сополимер. В случае же использования инертной, нерастворимой матрицы (например, полиэтиленовой) высвобождение лекарства из нее происходит путем диффузии. Используются биодеградирующие сополимеры: воск, ионообменные смолы; оригинальным матричным препаратом является система, состоящая из компактного материала, не всасываемого организмом, в котором находятся полости, связанные с поверхностью каналами. Диаметр каналов, по крайней мере, в два раза меньше диаметра молекулы полимера, в котором расположено активное вещество. [10]

Продление действия лекарства в форме таблеток возможно путем увеличения молекулы лекарственного вещества, например, осаждением его на ионообменной смоле. Вещества, связанные с ионообменной смолой, становятся нерастворимыми и высвобождение их в пищеварительном тракте основано исключительно на обмене ионов. Скорость высвобождения лекарственного вещества изменяется в зависимости от степени измельчения ионита (чаще используют зерна размером 300-400 мкм), а также от количества его разветвленных цепей. Вещества, дающие кислую реакцию (анионную), например, производные барбитуровой кислоты, связываются с анионитами, а в таблетках с алкалоидами (эфедрина гидрохлорид, атропина сульфат, резерпин и др.) используются катиониты (вещества со щелочной реакцией). Таблетки с ионитами поддерживают уровень лекарственного вещества в крови обычно в течение 12 ч. [3, 10]

Для производства таблеток и гранул пролонгированного действия используют различные наполнители, которые по мере своего разрушения освобождают лекарственное вещество. Так, в качестве наполнителя для гранул пролонгированного действия предложена смесь субстрата с ферментом. Ядро содержит активный компонент, который покрывается оболочкой. Оболочка препарата содержит фармакологически приемлемый, водонерастворимый, пленкообразующий микромолекулярный компонент и водорастворимый порообразователь (эфиры целлюлозы, акриловые смолы и другие материалы). Создание таблеток такого типа дает возможность высвобождать из них макромолекулы действующих веществ в течение недели.[10]

Некоторыми зарубежными фирмами в настоящее время разрабатываются так называемые "просверленные" таблетки и драже пролонгированного действия. Такие таблетки формируются с одной или двумя плоскостями на ее поверхности и содержат растворимый в воде ингредиент. "Просверливание" плоскостей в таблетках создает дополнительную поверхность раздела между таблетками и средой. Это в свою очередь обусловливает постоянную скорость высвобождения лекарственного вещества, так как по мере растворения действующего вещества скорость высвобождения уменьшается пропорционально уменьшению площади поверхности таблетки. Создание таких отверстий и увеличение их по мере растворения таблетки компенсирует уменьшение площади таблетки по мере ее растворения и поддерживает скорость растворения постоянной. На такую таблетку наносится покрытие из вещества, которое не растворяется в воде, но пропускает ее. [10]

По мере продвижения таблеток по ЖКТ всасываемость лекарственного вещества уменьшается, поэтому для достижения постоянной скорости поступления вещества в организм для препаратов, которые подвергаются резорбции на протяжении всего ЖКТ, скорость высвобождения лекарственного вещества необходимо сделать возрастающей. Этого можно достигнуть варьированием глубины и поперечника в "просверленных" таблетках, а также изменением их формы. [10]

Созданы таблетки пролонгированного действия, основанного на принципе гидродинамического баланса, действие которых проявляется в желудке. Эти таблетки гидродинамически сбалансированы так, что они обладают плавучестью в желудочном соке и сохраняют это свойство вплоть до полного высвобождения из них лекарственного вещества. Например, за рубежом выпускают таблетки, понижающие кислотность желудочного сока. Данные таблетки двухслойные, причем гидродинамически сбалансированы таким образом, что при контакте с желудочным соком второй слой приобретает и сохраняет такую плотность, при которой он плавает в желудочном соке и сохраняется в нем до полного высвобождения из таблетки всех антикислотных соединений. [10]

Одним из основных методов получения матричных носителей для таблеток является прессование. При этом в качестве материалов матриц используются самые различные полимерные материалы, со временем распадающиеся в организме на мономеры, т.е. практически полностью разлагающиеся. По режиму высвобождения лекарственного вещества все эти таблетки можно подразделить на три основные категории:

1) формы с замедленным выделением, когда процесс высвобождения лекарственного вещества из таблетки начинается по истечении определенного времени с момента ее введения в организм;

2) формы с пролонгированным выделением, когда постепенное высвобождение действующего вещества начинается с момента приема таблетки;

3) формы повторного действия, когда в соответствии с диагнозом введение лекарства в организм показано производить двухкратно. К таким таблеткам пролонгированного действия можно отнести такие импортные препараты, как Ферроградумет, Пекто-рекс, Фористарлонтаб, Полярамин и др. В Украине методом прессования приготавливаются таблетки пролонгированного действия, которые содержат сальбутамол, а в качестве вспомогательного вещества - акриловую смолу. [10]

Часто высвобождение лекарственного вещества из таблеток пролонгируют покрытием их полимерной оболочкой. Для этой цели применяют различные акриловые смолы вместе с нитроцеллюлозой, полисилоксан, винилпирролидон, винилацетат, карбоксиметилцеллюлозу с карбоксиметилкрахмалом, поливинилацетат и этилцеллюлозу. Используя для покрытия пролонгированных таблеток полимер и пластификатор, можно так подобрать их количество, что из данной лекарственной формы будет осуществляться высвобождение лекарственного вещества с запрограмированной скоростью. [10]

Однако при их использовании необходимо помнить, что при этом возможны проявления биологической несовместимости имплантантов, явления токсичности; при их введении или удалении необходимо хирургическое вмешательство, связанное с болевыми ощущениями. Немаловажны также их значительная стоимость и сложность процесса изготовления. Кроме этого, необходимо применять специальные меры безопасности для исключения утечки лекарственных веществ при введении этих систем. [10]

Таким образом, в настоящее время у нас в стране и за рубежом разрабатываются и выпускаются различные виды твердых лекарственных форм пролонгированного действия от более простых таблеток, гранул, драже, спансул до более сложных имплантируемых таблеток, таблеток системы "Oros", терапевтических систем с саморегуляцией. При этом необходимо отметить, что развитие лекарственных форм пролонгированного действия связано с широким использованием новых вспомогательных веществ, в том числе полимерных соединений. [10]

Таблица 1 - Таблетки пролонгированного действия



**4. Суспендирование растворимых лекарственных веществ**

Этот метод также иногда используется для получения пролонгированных лекарственных препаратов. Примером может служить суспензия цинк-инсулина кристаллического для инъекций (Монотард МС), фармакологическое действие которой длится около 30 – 36 часов (в отличие от обычных форм короткого действия – 6 – 8 часов). При изготовлении этой суспензии к раствору инсулина добавляют раствор хлорида цинка, с которым инсулин образует малорастворимый комплекс. При соответствующей температуре и рН среды (ацетатный буфер) образующийся комплекс имеет стабильную кристаллическую структуру и действует длительно.

**5. Заключение веществ в пленочную оболочку**

Этот метод используется, прежде всего, для получения твердых лекарственных форм продленного действия. При этом таблетки покрываются различными оболочками, в частности покрытиями типа Aqua Polish. Эти покрытия обеспечивают пролонгированное высвобождение субстанции. Они обладают алкалифильными свойствами, благодаря которым таблетка способна проходить через кислую среду желудка в неизменном состоянии. Солюбилизация покрытия и высвобождение активных веществ происходит в кишечнике. Время высвобождения лекарственного вещества можно контролировать путём подбора вязкости покрытия. Также возможно задать время высвобождения различных субстанций в комбинированных препаратах.

Примеры составов данных покрытий Aqua Polish:

Метакриловая кислота/ Этилацетат

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза

Тальк

Диоксид титана

(В другом варианте покрытия натрий-карбоксиметилцеллюлоза заменяется на полиэтиленгликоль). [1, 10]

В качестве одного из примеров можно привести таблетки «Сульфасалазин» пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, в состав которой входят все вышеуказанные компоненты.

Необходимо отметить, что пленочное покрытие не только способствует пронгированию действия, но также предохраняет от разрушения вещества, неустойчивые в кислой среде желудка (что позволяет вводить их перорально), и устраняет раздражающее действие некоторых лекарств на слизистую желудка.

**Заключение**

Пролонгирование действия лекарственных веществ, несомненно, является одной из наиболее важных проблем фармацевтической технологии. Пролонгированные лекарственные формы по сравнению с обычными имеют целый ряд существенных преимуществ, о которых уже было упомянуто выше.

Исследования в данной области ведутся достаточно давно (на протяжении нескольких десятков лет), поэтому в настоящее время существует довольно большое количество разработанных и изученных способов продления эффекта действующих веществ. Некоторые из них уже нашли успешное применение в промышленном производстве лекарственных препаратов, другие – еще находятся на стадии разработки.

В любом случае лекарственные формы пролонгированного действия являются перспективным продуктом фармацевтической технологии, в связи с чем их ассортимент на рынке в будущем будет только увеличиваться и станет еще более разнообразным.

**Библиография**

1. Хомяков К.П., Вирник А.Д., Роговин З.А. Пролонгирование действия лекарственных препаратов путем использования их в смеси с полимерами или присоединения к полимерам. Успехи химии, 1964, Том 33, № 9.

2. Коржавых Э., Румянцев А. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и действием. Российские аптеки, №4, 2003.

3. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств/ под ред. Перцева И.М., Зупанца И.А. (в 2 томах). 1 том – Харьков: издательство УкрФА, 1999 – 464 с.

4. Рабинович С.А., Московец О.Н., Федосеева Т.Д. «Как выбрать местно-анестезирующие препараты» – «Клиническая стоматология» №1, 1999

5. Коршак В.В., Штильман М.И. Полимеры в процессах иммобилизации и модификации природных соединений. М.: Наука. 281 с.

6. Торчилин В.П. Иммобилизованные ферменты в медицине. М.: ВНТИЦ. 198 с.

7. Корочинский А.В., Верниковский В.В., Степанова Э.Ф. Исследование возможности создания иммобилизованных структур на базе пробиотиков // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 5 – С. 34-38.

8. Верещагин Е.И., Гуляева Е.П., Ауслендер В.Л., Коробейников В.М. Электронно-лучевые технологии в фармакологии (<http://medafarm.ru/php/content.php?id=2699>).

9. Рудницкий Л. Глаукома и катаракта излечимы. 2005 год, 128 с.

10. <http://drug-encyclopedia.ru/lekarstvennie-formi-prodlennogo-deistviya.php>

11. Усов А.И. Морские водоросли – источник необычных полисахаридов