

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

КАФЕДА: ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСВЕННЫХ
СРЕДСТВ

ПРЕДМЕТ: ТЕХНОЛОГИЯ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РЕФЕРАТ

ТЕМА: Таблетки пролонгированного действия промышленного производства

Руководитель: ф.к.н., Абдижалилова З.Х.

Выполнила: 6/1 гр. Зияева Дилбар

Таблетки пролонгированного действия промышленного производства

Данные лекарственные формы применяются преимущественно перорально однако иногда используются и для ректального введения.

Для получения лекарственных форм ретард используют физические и химические методы.

К физическим относят методы покрытия оболочкой кристаллических частиц гранул таблеток капсул; смешивание лекарственных веществ с веществами замедляющими всасывание биотрансформацию и выделение; использование нерастворимых основ (матриц) и др.

Основными химическими методами являются адсорбция на ионитах и образование комплексов. Вещества связанные с ионнообменной смолой становятся нерастворимыми и их высвобождение из лекарственных форм в пищеварительном тракте основано исключительно на обмене ионов. Скорость высвобождения лекарственного вещества изменяется в зависимости от степени измельчения ионита и от количества его разветвлённых цепей.

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 которая определяет скорость высвобождения. Резервуаром может быть единичная лекарственная форма (таблетка капсула) или лекарственная микроформа множество которых образуют конечную форму (пеллеты микрокапсулы).

Формы ретард матричного типа содержат полимерную матрицу в которой распределено лекарственное вещество и очень часто имеет вид простой 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 двухслойные таблетки кишечнорастворимые таблетки каркасные таблетки многослойные таблетки ретард рапид ретард ретард форте ретард мите и ультраретард таблетки с покрытием многофазным таблетки с покрытием плёночным и т.д.

С учётом кинетики процесса различают лекарственные формы с периодическим высвобождением с непрерывным высвобождением и отсроченным высвобождением.

Лекарственные формы с периодическим высвобождением (синоним - лекарственные формы с прерывистым высвобождением) - это пролонгированные лекарственные формы при введении которых в организм лекарственное вещество высвобождается порциями что по существу напоминает плазматические концентрации создаваемые обычным приёмом в течение каждых четырёх часов. Они обеспечивают повторное действие лекарственного средства. [2]

В этих лекарственных формах одна доза отделяется от другой барьерным слоем который может быть плёночным прессованным или дражированным. В зависимости от его состава доза лекарственного вещества может высвобождаться либо через заданное время независимо от локализации препарата в желудочно-кишечном тракте либо в определённое время в необходимом отделе пищеварительного тракта.

Так при использовании кислотоустойчивых покрытий одна часть лекарственного вещества может высвобождаться в желудке а другая в кишечнике. При этом период общего действия препарата может продлеваться в зависимости от числа доз лекарственного вещества находящегося в нём то есть от числа слоёв таблетки. К лекарственным формам с периодическим высвобождением относятся таблетки двухслойные и таблетки многослойные.

Лекарственные формы с непрерывным высвобождением - это пролонгированные лекарственные формы при введении в организм которых высвобождается начальная доза лекарственного вещества а остальные (поддерживающие) дозы высвобождаются с

постоянной скоростью соответствующей скорости элиминации и обеспечивающей постоянство желаемой терапевтической концентрации. Лекарственные формы с непрерывным равномерно продлённым высвобождением обеспечивают поддерживающее действие лекарственного средства. Они являются более эффективными по сравнению с формами с периодическим высвобождением так как обеспечивают постоянную концентрацию лекарственного вещества в организме 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 другие.

Лекарственные формы с отсроченным высвобождением - это пролонгированные лекарственные формы при введении которых в организм высвобождение лекарственного вещества начинается позже и длится дольше чем из обычной лекарственной формы. Они обеспечивают замедленное начало действия лекарственного вещества. Примером данных форм могут служить суспензии ультралонг ультраленте с инсулином.

Номенклатура таблеток пролонгированных включает следующие таблетки:

имплантируемые или депо;

таблетки ретард;

каркасные;

многослойные (репетабс);

многофазные;

таблетки с ионитами;

"просверленные" таблетки;

таблетки построенные на принципе гидродинамического баланса

таблетки пролонгированного действия с покрытием;

таблетки гранулы и драже действие которых обуславливается матрицей или наполнителем; имплантируемые таблетки с регулируемым высвобождением лекарственного вещества и др.

Таблетки имплантируемые (син. - имплант-таблетки, таблетки депо, таблетки для имплантации) - это стерильные тритурационные таблетки с пролонгированным высвобождением высокоочищенных лекарственных веществ для введения под кожу. Имеет форму очень маленького диска или цилиндра. Данные таблетки изготавливаются без наполнителей. Данная лекарственная форма является очень распространённой для введения стероидных гормонов. В зарубежной литературе также используется термин "пеллеты". Примеры - Дисульфирам, Долтард, Эспераль. [15]

Таблетки ретард - это пероральные таблетки с пролонгированным (в основном с периодическим) высвобождением лекарственных веществ. Обычно представляют собой микрогранулы лекарственного вещества окружённые биополимерной матрицей (основой). Они послойно растворяются высвобождая очередную порцию лекарственного вещества. Их получают прессованием микрокапсул с твёрдым ядром на таблеточных машинах. В качестве вспомогательных веществ применяют мягкие жиры, которые способны предотвратить разрушение оболочки микрокапсулы в процессе прессования.

Существуют также таблетки ретард с другими механизмами высвобождения - отсроченным непрерывным и равномерно продлённым высвобождением. Разновидностями таблеток ретард являются таблетки "дуплекс", таблетки структурные. К ним относят Калий-нормин, Кетонал, Кордафлекс, Трамал, Претард.

Репетабс - это таблетки с **многослойным покрытием** обеспечивающие повторное действие лекарственного вещества. Они состоят из наружного слоя с лекарственным веществом, который предназначен для быстрого высвобождения, и внутренней оболочки с ограниченной проницаемостью, и ядра, которое содержит ещё одну дозу лекарственного вещества.

Многослойные (слоистые) таблетки 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.

Таблетки каркасные (син. Дурулы таблетки дурулес таблетки матричные таблетки пористые таблетки скелетные таблетки с нерастворимым каркасом) - это таблетки с непрерывным равномерно продлённым высвобождением и поддерживающим действием лекарственных веществ. [2]

Для их получения используют вспомогательные вещества образующие сетчатую структуру (матрицу) в которую включено лекарственное вещество. Такая таблетка напоминает губку поры которой заполнены растворимой субстанцией (смесью лекарственного вещества с растворимым наполнителем - сахаром лактозой полиэтиленоксидом и т.д.).

Эти таблетки 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. Таким образом лекарственное вещество высвобождается путём вымывания.

Лекарственные формы могут быть многослойными. Важно что лекарственное вещество находится преимущественно в среднем слое. Растворение его начинается с боковой поверхности таблетки в то время как с верхней и нижней поверхностями вначале диффундируют только вспомогательные вещества из среднего слоя через капилляры образовавшиеся в наружных слоях. Перспективной в настоящее время является технология получения каркасных таблеток с использованием твёрдых дисперсных систем (Кинидин дурулес).

Скорость высвобождения лекарственного вещества определяют такие факторы как природа вспомогательных и растворимость лекарственных веществ соотношение лекарств и образующего матрицу веществ пористость таблетки и способ ее получения. Вспомогательные вещества для образования матриц подразделяют на гидрофильные гидрофобные инертные и неорганические.

Гидрофильные матрицы - из набухающих полимеров (гидроколлоидов): гидроксипропилЦ гидроксипропилметилЦ гидроксипропилметилЦ метилметакрилата и др.

Гидрофобные матрицы - (липидные) - из натуральных восков или из синтетических моно ди - и триглицеридов гидрированных растительных масел жирных высших спиртов и др.

Инертные матрицы - из нерастворимых полимеров: этилЦ полиэтилен полиметилметакрилат и др. Для создания каналов в слое полимера нерастворимого в воде добавляют водорастворимые вещества (ПЭГ ПВП лактоза пектин и др.). Вымываясь из каркаса таблетки они создают условия для постепенного выделения молекул лекарственного вещества.

Для получения неорганических матриц используют нетоксичные нерастворимые вещества: Ca_2HPO_4 CaSO_4 BaSO_4 аэросил и др.

Спейстабс - это таблетки с лекарственным веществом включённым в твёрдую жировую матрицу которая не распадается а медленно диспергируется с поверхности.

Лонтабс - это таблетки с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ. Ядро этих таблеток представляет собой смесь лекарственного вещества с высокомолекулярными восками. В желудочно-кишечном тракте не распадаются а медленно растворяются с поверхности.

Одним из современных методов пролонгирования действия таблеток является **покрытие их оболочками** в частности покрытиями Aqua Polish. Эти покрытия обеспечивают пролонгированное высвобождение субстанции. Они обладают алкалофильными свойствами благодаря которым таблетка способна проходить через кислую среду желудка в неизменном состоянии.

Солюбилизация покрытия и высвобождение активных субстанций происходит в кишечнике. Время высвобождения субстанции можно контролировать путём подбора вязкости покрытия. Также возможно задать время высвобождения различных субстанций в комбинированных препаратах. [18]

Примеры составов данных покрытий:

Aqua Polish

Метакриловая кислота/ Этилацетат

Карбоксиметилцеллюлоза натрия

Тальк

Диоксид титана.

В другом варианте покрытия карбоксиметилцеллюлоза натрия заменяется на полиэтиленгликоль.

Большой интерес представляют **таблетки пролонгированное действие которых обуславливается 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 биodeградирующие 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.

Таблетки с ионитами - продление действия лекарственного вещества возможно путем увеличения молекулы его за счет осаждения на ионообменной смоле. Вещества связанные с ионообменной смолой становятся нерастворимыми и освобождение лекарственного вещества в пищеварительном тракте основано только 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 барбитуратовой 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 действия лекарственного вещества в течение 12 часов.

Некоторыми зарубежными фирмами в настоящее время разрабатываются так называемые **"просверленные"** таблетки 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 обуславливает 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.

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.

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.

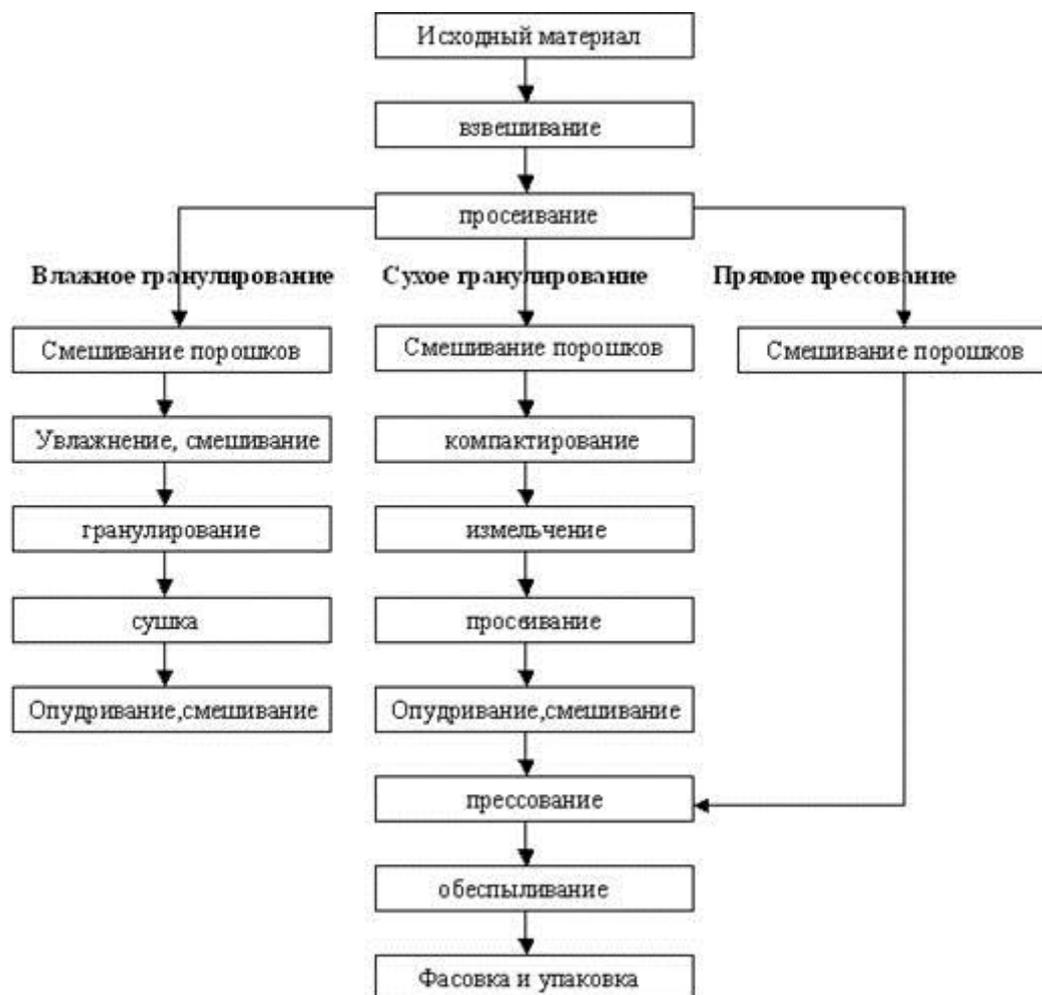
Одним из основных методов получения матричных носителей для таблеток является прессование. При этом в качестве материалов матриц используются самые различные полимерные материалы со временем распадающиеся в организме на мономеры то есть практически полностью разлагающиеся.

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. [7]

Технология изготовления таблеток пролонгированного действия

Основная схема изготовления таблеток

Наиболее распространены три технологические схемы получения таблеток: с применением влажного или сухого гранулирования и прямое прессование.



Основные стадии процесса производства таблеток следующие:

взвешивание после которого сырье поступает на просеивание с помощью просеивателей вибрационного принципа действия;

гранулирование;

калибрация;

прессование с получением таблеток;

расфасовка в блистеры.

упаковка.

Подготовка исходных материалов к таблетированию сводится к их растворению и развешиванию.

Взвешивание сырья осуществляется в вытяжных шкафах с аспирацией. После взвешивания сырье поступает на просеивание с помощью просеивателей вибрационного принципа действие.

Смешивание. Составляющие таблеточную смесь лекарственные и вспомогательные вещества необходимо тщательно смешивать для равномерного распределения их в общей массе. Получение однородной по составу таблеточной смеси является очень важной и довольно сложной технологической операцией. В связи с тем что порошки обладают различными физико-химическими свойствами: дисперсностью насыпной плотностью влажностью текучестью и др. На этой стадии используют смесители периодического действия лопастного типа форма лопастей может быть различной но чаще всего червячная или зетобразной. Часто также смешение проводят в грануляторе. [5]

Гранулирование. Это процесс превращения порошкообразного материала в зерна определенной величины что необходимо для улучшения сыпучести таблетированной смеси и предотвращения ее расслаивания. Гранулирование может быть "влажным" и "сухим". Первый вид гранулирования связан с использованием жидкостей - растворов вспомогательных веществ; при сухом гранулировании к помощи смачивающих жидкостей или не прибегают или используют их только на одной определенной стадии подготовки материала к таблетированию.

Влажное гранулирование состоит из следующих операций:

измельчения веществ в тонкий порошок;

овлажнение порошка раствором связывающих веществ;

протираание полученной массы через сито;

высушивание и обработки гранулята.

Измельчение . Обычно операции смешивания и равномерного увлажнения порошкообразной смеси различными гранулирующими

растворами совмещают и проводят в одном смесителе. Иногда в одном аппарате совмещаются операции смешивания и гранулирования (высокоскоростные смесители - грануляторы). Смешивание обеспечивается за счет энергичного принудительного кругового перемешивания частиц и сталкивания их друг с другом. Процесс перемешивания для получения однородной по составу смеси длится 3 - 5 мин. Затем к предварительно смешиваемому порошку в смеситель подается гранулирующая жидкость и смесь перемешивается еще 3 - 10 мин. После завершения процесса гранулирования открывают разгрузочный клапан и при медленном вращении скребка готовый продукт высыпается. Применяется еще другая конструкция аппарата для совмещения операций смешивания и гранулирования - центробежный смеситель - гранулятор.

Овлажнение . В качестве связывающих веществ рекомендуют применять воду спирт сахарный сироп раствор желатина и 5% крахмальный клейстер. Необходимое количество связывающих веществ устанавливают опытным путем для каждой таблетированной массы. Для этого чтобы порошок вообще гранулировался он должен быть увлажнен до определенной степени. О достаточности увлажнения судят так: небольшое количество массы (0,5 - 1г) сжимают между большим и указательным пальцем: образовавшаяся "лепешка" не должна прилипать к пальцам (чрезмерное увлажнение) и рассыпаться при падении с высоты 15 - 20 см (недостаточное увлажнение). Овлажнение проводят в смесителе с S (сигма) - образными лопастями которые вращаются с различной скоростью: передняя - со скоростью 17 - 24 об/мин а задняя - 8 - 11 об/мин лопасти могут вращаться в обратную сторону. Для опорожнения смесителя корпус его опрокидывают и массу выталкивают с помощью лопастей.

Протирание (собственно гранулирование). Гранулирование производят путем протирания полученной массы через сито 3 - 5 мм (№ 20 40 и 50) Применяют пробивные сита из нержавеющей стали латуни или бронзы.