

## ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ КАК СПОСОБ СНИЖЕНИЯ НЕГАТИВНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ НА ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ОРГАНИЗМ

© 2009 Э.А. Хананов, П.Г. Мизина, А.А. Симакина  
Самарский государственный медицинский университет  
Статья получена 29.09.2009 г.

Вспомогательные вещества (ВВ) в фармацевтической технологии играют важную роль в создании новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. Они являются одним из важных биофармацевтических факторов, способных изменять (усиливать, ослаблять, искажать) действие основного (лекарственного) вещества. Однако с помощью вспомогательных веществ можно создавать и лекарственные препараты, которые способны в меньшей дозе и при меньшем количестве приемов оказывать высокий терапевтический эффект, т.е. пролонгировать его действие. Такое свойство особенно важно для таблетированных лекарственных форм, занимающих более 80% от всех лекарственных средств массового выпуска. С этой целью нами изучена композиция природных полимеров-пленкообразователей из группы полисахаридов: метилцеллюлоза и хитозан.

Ключевые слова: *лекарственные формы, негативное воздействие на организм, фармацевтические технологии*

Важным и актуальным для фармации является процесс создания не только эффективных и безопасных, но и пролонгированных лекарственных средств [3]. Это связано с тем, что пролонгирование действия лекарственного препарата является одним из требований современной медицинской практики, так как позволяет при сокращении числа приемов и уменьшенной дозе лекарственного средства уменьшить и возможные негативные воздействия на организм, что в свою очередь позволяет повысить эффективность лечения и снизить его себестоимость. Пролонгирование лечебного действия лекарственного средства достигается, как правило, с помощью вспомогательных веществ (ВВ). В связи с этим, поиск современных природных соединений для использования их в качестве вспомогательных веществ в производстве пролонгированных лекарственных средств является весьма актуальным, так как из всего арсенала ВВ (более 400 наименований) практически ни одно из них полностью не отвечает требованиям нормативной документации. Поэтому выбор ВВ строго индивидуален и определяется на основе полных и тщательных биофармацевтических исследований.

Важным в практическом отношении для разработки и создания пролонгированных лекарственных средств являются природные полисахариды. Этот класс биополимеров

относится к числу наиболее распространенных в природе органических соединений. И в этом плане особого внимания заслуживает метилцеллюлоза (МЦ растворимая) [6] и хитозан [1, 4, 5]. Указанные полимеры сами не растворяются в биологических жидкостях, и в то же время пленки, полученные из их растворов медленно набухают и постепенно растворяясь, высвобождают лекарственные вещества, введенные в них, что позволяет создавать пролонгированный эффект.

Способы пролонгирования с помощью полимеров различны. Такой эффект можно обеспечить, вводя полимер непосредственно в лекарственную форму, либо использовать его для покрытий (оболочек), при этом можно варьировать его толщиной, либо выливать пленки из полимеров, высушивать, измельчать, а далее получать различные пролонгированные лекарственные формы: порошки, гранулы, таблетки и др.

**Цель работы:** расширение ассортимента вспомогательных веществ из группы природных полимеров-пленкообразователей для создания таблетированных лекарственных форм с пролонгированным эффектом. Объектами исследования выбраны хитозан крабовый – ТУ 9289-003-49857769-2003 и метилцеллюлоза – ТУ 2231-107-05742755-96. В качестве методов исследования выбраны световая и РЭ микроскопия.

**Результаты и их обсуждение.** При таблетировании исходного материала важным показателем таблетмассы является ее гранулометрический состав. По требованию нормативной

*Хананов Эльдар Ахтамович, клинический интерн.  
E-mail: fast.box@mail.ru*

*Мизина Прасковья Георгиевна, доктор  
фармацевтических наук, профессор кафедры  
фармацевтической технологии. E-mail: mizina-  
rg@yandex.ru*

*Симакина Анна Александровна, аспирант*

документации размер частиц в исходном материале от 0,5 мм до 2 мм должен составлять не менее 60%. При проведении эксперимента нами для достижения требуемых размеров частиц вспомогательных веществ было использовано механическое диспергирование исходного порошка хитозана и метилцеллюлозы при комнатной температуре. Однако такой способ оказался неэффективным. В связи с этим, нами предварительно был изготовлен 3% раствор хитозана. Для его растворения использовали 2% уксусную кислоту [7]. Из приготовленного раствора получили тонкие пленки методом полива с дальнейшей их сушкой при комнатной температуре. Полученные пленки также подвергали механическому измельчению. Размер частиц при этом составил 30 мкм, что превышает нормативы. Поэтому нами применен дополнительный технологический прием, сущность которого заключалась в высушивании пленочной массы при различных температурных режимах: 40<sup>0</sup>С, 60<sup>0</sup>С, 70<sup>0</sup>С, 80<sup>0</sup>С и 100<sup>0</sup>С.

Пленки, высушенные при комнатной температуре, 40<sup>0</sup>С и 70<sup>0</sup>С подвергали охлаждению при -8<sup>0</sup>С в течение 24 часов. Все полученные образцы измельчали механическим способом. Измельчение полученных таким образом пленок хитозана не привело к необходимому результату. Поэтому в дополнение к раствору хитозана был использован 2% раствор полусинтетического полисахарида – метилцеллюлозы (МЦ), так как известно, что ее пленки обладают высокой хрупкостью. Растворы полимеров готовили отдельно. Хитозан растворяется в кислоте уксусной через стадию набухания в течение 24 часов. Метилцеллюлоза набухает в половинном объеме воды очищенной при температуре 95<sup>0</sup>С, а растворяется при температуре 5-8<sup>0</sup>С. Приготовленные растворы обоих полимеров смешивали при комнатной температуре в различных соотношениях 1:0,5; 1:1; 1:2 и 1:3, высушивали при 70<sup>0</sup>С и снова подвергали механическому измельчению путем изрезывания и дальнейшего истирания в ступке до частиц заданного размера. На базе ГУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» с помощью микроскопа, снабженного объектом-микрометром МОВ 1 16х, нами были проанализированы полученные частицы при разных режимах сушки, различном соотношении растворов хитозана и метилцеллюлозы, а также способах измельчения. Полученные данные представлены в табл. 1 и 2.

**Таблица 1.** Зависимость размеров частиц измельченной пленки хитозана от температурных режимов ее сушки

№ п/п	Температура, °С	Размер частиц, мкм
1	20	≈30 000±50
2	40	14 500±50
3	60	11 000±50
4	70	9 000±50
5	80	9 500±50
6	100	9 500±50

**Таблица 2.** Зависимость размеров частиц измельченной пленки комплексного состава от соотношения полимеров

№ п/п	Температура, °С	Соотношение хитозана и метилцеллюлозы	Размер частиц, мкм
1	70	1 : 0,5	4 580±50
2	70	1 : 1	1 950±50
3	70	1 : 2	2 110±50
4	70	1 : 3	2 350±50

Таким образом, измельчение комбинированной полимерной пленки, высушенной при 70<sup>0</sup>С и состоящей из хитозана и МЦ в соотношении 1:1 позволяет получать оптимальные размеры частиц для прессования.

Для изучения особенности прессования данных природных полимеров нами были получены таблетки. Для этого порошок смеси хитозана и метилцеллюлозы подвергали прямому прессованию. Приготовленные таблетки анализировали по стандартным методикам по прочности на сжатие и истирание, а также на распадаемость по ГФХ [2]. Результаты, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что выбранные нами ВВ позволяют получать из них таблетки прямым прессованием.

**Таблица 3.** Показатели качества таблеток из вспомогательных веществ

№ п/п	Наименование показателя	Значения	Единицы измерения
1	прочность на сжатие	32,6±0,475	Н
2	прочность на истирание	98,1±0,2	%
3	распадаемость по ГФХ	14,7±0,25	мин

**Выводы:** прямым прессованием из смеси хитозана и МЦ возможно получение таблеток, отвечающих требованиям нормативной документации. Это экономичный, менее трудоемкий и перспективный способ прессования по сравнению с прессованием через стадию гранулирования. Полученные таблетки из исследованных полимеров могут быть использованы в фармацевтической технологии как носители лекарственных веществ для оказания пролонгированного действия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Агеев, Е.П. Транспортные свойства хитозановых пленок. М.: Сер. А. 1999. – Т. 45, № 3. – С. 113-120.
2. Государственная фармакопея X изд. М.: Медицина, 1968. – 1078 с.
3. Мизина, П.Г. Пути совершенствования пролонгированных лекарственных форм / П.Г. Мизина, Е.В. Авдеева, А.И. Мисетов и др. // Современное состояние и перспективы научных исследований в области фармации: Тез. докл. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию фармацевтического факультета СамГМУ. – 1996. – С. 54-55.
4. Михайлов, Г.М. Композиционные волокна на основе хитина и целлюлозы / Г.М. Михайлов, М.Ф. Лебедева, Л. А. Нудьга, В.А. Петрова // Журн. прикл. химии. – 2001. – Т. 74, № 9. – С. 1526-1529.
5. Никонов, Б.А. Применение хитозана в системах доставки лекарственных препаратов. М.: «Медицина», 1997. – 176 с.
6. Панкрушева, Т.А. К вопросу о более широком использовании производных целлюлозы в производстве лекарственных препаратов / Т.А. Панкрушева, Л.Н. Ерофеева // II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М.: РЦ «Фармединфо», 1995. – С. 33.
7. Вихорева, Г.А. Фазовое состояние и реологические свойства системы хитозан – уксусная кислота – вода // Томск, 2001. – Т. 43Б, №6. – С. 1079-1084.

## THE PROLONGED MEDICINAL FORMS AS A WAY OF DECREASING THE NEGATIVE INFLUENCES ON A HUMAN BODY

© 2009 E.A. Hananov, P.G. Mizina, A.A. Simakina  
Samara State Medical University  
Article is received 2009/09/29

Aid substances (AS) in pharmaceutical technology play the important role in creation of new highly effective and safe medical products. They are one of the important biopharmaceutical factors, capable to change (to strengthen, weaken, deform) action of the basic (medicinal) substance. However by means of aid substances it is possible to create medical products which are capable in a smaller doze and at smaller quantity of receptions to render high therapeutic effect, i.e. to prolong its action. Such property is especially important for tablet medicinal forms borrowing more of 80% from all medical products of mass release. With this purpose we study a composition of natural polymers-filmformers from group полисарф polysaccharides: methyl cellulose and chytozan.

Key words: *medicinal forms, negative influence on an organism, pharmaceutical technologies*