



## ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АФОБАЗОЛА (ОБЗОР)

**Ю.А. Полковникова**  
**З.Ф. Степанова**

*Пятигорская  
государственная  
фармацевтическая  
академия*

*e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru*

Наибольший эффект при лечении тревожно-фобических расстройств наблюдается при использовании транквилизаторов, в частности селективного анксиолитика – афобазола. Статья посвящена рассмотрению разновидностей современных лекарственных форм с модифицированным высвобождением и возможности создания пролонгированных лекарственных форм афобазола.

Ключевые слова: транквилизаторы, афобазол.

Чувство тревоги знакомо каждому человеку. Ее физиологическое значение состоит в мобилизации организма для быстрого достижения адаптации [1].

Распространенность тревожных расстройств в популяции достигает 15%.

Эффективная терапия тревожных расстройств должна быть длительной. Важно не только уменьшить тревогу, но и повысить стрессоустойчивость и активизировать собственные противотревожные механизмы.

Важнейшее свойство используемых в этих случаях транквилизаторов — устранение беспокойства, чувства тревоги и страха, уменьшение внутреннего напряжения, повышенной раздражительности, бессонницы и других проявлений невротических, невротоподобных, психопатических и психопатоподобных состояний, вегетативных дисфункций. Поэтому главной мишенью применения транквилизаторов являются различные тревожно-фобические синдромы непсихотического уровня — как острые, так и хронические, развивающиеся в рамках так называемых пограничных состояний. В НИИ фармакологии РАМН Т. А. Ворониной и С. Б. Середениным разработана наиболее полная классификация транквилизаторов по механизму действия [3]. Данная классификация приведена в табл. 1.

Как видно из таблицы, в связи с влиянием на различные нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез тревожных состояний, транквилизирующее действие присуще не только «классическим» анксиолитикам, но и средствам, относящимся к разным клинико-фармакологическим группам.

В. И. Бородин выделяет следующие основные побочные эффекты, встречающиеся при использовании транквилизаторов: гиперседация, миорелаксация, «поведенческая токсичность», «парадоксальные» реакции — усиление агрессивности и ажитации (возбужденное состояние), нарушения сна, психическая и физическая зависимость, возникающая при длительном применении (6–12 месяцев непрерывно) [2].

Эти проявления побочных эффектов наиболее характерны для бензодиазепинов.

В настоящее время благодаря многолетним разработкам российских фармакологов НИИ фармакологии РАМН им. В.В. Закусова в семействе специфических анксиолитиков появился препарат — селективный анксиолитик афобазол. Анксиолитический эффект этого лекарственного препарата является комплексным и проявляется в редукции психических и соматических (вегетативных) симптомов тревоги в сочетании с легким психостимулирующим [3].

Для продления действия и поддержания постоянной концентрации афобазола в крови необходимо принимать его многократно или увеличивать дозу. Для поддержания терапевтической концентрации ЛВ в крови интервалы между приемами лекарственного препарата периодического действия подбирают с учетом периода биологического полураспада так, чтобы вновь принятая доза начала действовать на фоне предыдущей.



Таблица

**Классификация важнейших транквилизаторов**

Представители	Механизм действия
<b>Традиционные анксиолитики</b>	
Производные бензодиазепина: с преобладанием собственно анксиолитического действия (хлордиазепоксид, диазепам, феназепам, оксазепам, лоразепам и др.) с преобладанием снотворного действия (нитразепам, флунитразепам) с преобладанием противосудорожного действия (клоназепам)	Прямые агонисты ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса (ГАМК – γ-аминомасляная кислота)
Препараты разного строения – мебикар, мепробамат, бенактизин,.	Препараты разного механизма действия
<b>Новые анксиолитики</b>	
Абекарнил, имидазопиридины (алпидем, золпидем), имидазобензодиазепины (имидазенил, бретазенил), дивалон, гизазапам	Частичные агонисты бензодиазепинового рецептора (БДР), вещества с различной тропностью к субъединицам БДР и ГАМКА-рецептора
Фрагменты эндозепинов (в частности DBI – Diazepam binding inhibitor, т. е. ингибитора связывания диазепама), производные β-карболина (амбокарб, карбацетам), никотинамид	Эндогенные регуляторы (модуляторы) ГАМКА-бензодиазепинового рецепторного комплекса
Фенибут, ГАМК (аминалон), баклофен	Агонисты ГАМКВ-рецепторного комплекса
Мексидол, афобазол, ладастен	Мембранные модуляторы ГАМКА-бензодиазепинового рецепторного комплекса
Антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин, фенциклидин, циклазоцин)	Глутаматергические анксиолитики

Многokrатный прием лекарственного препарата и периодические колебания концентрации биологически активного вещества в крови приводят к ряду нежелательных последствий: повышению его содержания в крови до токсического в начальный период введения, аллергических реакций и др.

Кроме того, многократный прием представляет определенные трудности для больного и медицинского персонала. Все это стало причиной интенсивных исследований в области создания лекарственных форм афобазола с модифицированным высвобождением (ЛФМВ) [4].

ЛФМВ – это современное поколение лекарственных препаратов, характеризующееся измененным механизмом и характером высвобождения ЛВ. Использование таких ЛФ представляет реальную возможность воздействовать на фармакокинетику ЛВ с целью изменения параметров эффективности и переносимости в соответствии с клиническими потребностями.

Для модификации высвобождения применяют методы:

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

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

3) технологические (покрытие специальными оболочками, использование в единой лекарственной форме компонентов с разной скоростью высвобождения, инкорпорирование в матрицу и т.д.) [5].

По технологии создания ЛФМВ выделяют два принципиально отличающихся вида:



1) резервуарные ЛФ, содержащие ядро из ЛВ и полимерную оболочку, обеспечивающую замедленное высвобождение. Резервуаром могут быть вся ЛФ, покрытая общей оболочкой, или микроформы (микрогранулы, микрокапсулы, пеллеты, покрытые отдельными оболочками), множество которых объединено в одну ЛФ;

2) матриксные ЛФ, имеющие вид таблетки, содержащей гидрофильную биополимерную матрицу, в которой распределено ЛВ и которая обеспечивает замедленное действие [6].

В зависимости от степени управления процессом высвобождения различают ЛФ с контролируемым высвобождением и пролонгированные (ретардные, от *retard* – замедляющий).

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением (син.: лекарственные формы с управляемым высвобождением, лекарственные формы с программируемым высвобождением) – группа лекарственных форм с модифицированным высвобождением, характеризующихся удлинением времени поступления ЛВ в биофазу и его высвобождением, соответствующем реальной потребности организма. Высвобождение называют контролируемым, если соблюдаются следующие три условия: 1) известен вид математической зависимости количества высвободившегося ЛВ от параметров, влияющих на процесс высвобождения (отличие от пролонгированных лекарственных форм); 2) ЛВ высвобождается согласно фармакокинетически рациональной скорости или скоростной программе; 3) 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. Если какое-либо из этих условий не выполняется, то лекарственную форму относят к пролонгированным формам [4]. Современная номенклатура форм с контролируемым высвобождением включает системы терапевтические, капсулы с контролируемым высвобождением, спансулы, таблетки с контролируемым высвобождением.

Лекарственные формы пролонгированные (от лат. *prolongare* – удлинять, *longus* – длинный, длительный) – лекарственные формы с модифицированным высвобождением, обеспечивающие увеличение продолжительности действия ЛВ путем замедления его высвобождения. Достоинства: 1) возможность уменьшения частоты приема; 2) возможность уменьшения курсовой дозы; 3) возможность устранения раздражающего действия ЛВ на желудочно-кишечный тракт; 4) возможность уменьшения частоты проявления побочных эффектов. [7].

В последние годы при решении проблем пролонгирования исследователи стали проявлять большой интерес к созданию капсулированных лекарственных форм, содержащих мельчайшие дозы лекарственных веществ в тонкой оболочке микрокапсул или гранул. Терапевтическая эффективность микрокапсул возрастает в связи с тем, что с помощью относительно несложных технологических приемов удается не только получать микрокапсулы с оболочкой равной толщины, но и регулировать толщину оболочки в зависимости от целей и стратегии медикаментозной терапии. Именно это обстоятельство привело к необычайно бурному росту производства микрокапсулированных лекарственных средств в последние годы. Поскольку еще ни одной лекарственной форме не удалось со столь большой степенью надежности придавать заранее заданные свойства. Весьма перспективной представляется технология получения гранул афобазола, окруженных полимерной матрицей, которая послойно растворяется, высвобождая очередную порцию ЛВ. Поэтому одним из перспективных направлений развития и совершенствования лекарственных форм афобазола является, прежде всего, эффективное пролонгирование, которое в свою очередь может быть обеспечено такими лекарственными формами, как спансулы, или капсулы пролонгированного действия.

Основными, определяющими перспективы использования этой лекарственной формы, особенностями являются такие показатели как эффективность и безопасность, комфортность при приеме, рациональная технология, удобство при хранении и транспортировке.



Поэтому, мы и остановили свой выбор на этой лекарственной форме, подтвердив его рядом предварительных фармакотехнологических исследований [8].

### Литература

1. Аведисова, А.С. Новый анксиолитик афобазол при терапии ГТР (результаты сравнительного исследования с диазепамом) / А.С. Аведисова // Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина Экстривыпуск. – 2006. – С.13-16.
2. Алексеев, К.В. Вспомогательные вещества в технологии таблеток с модифицированным высвобождением / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.А. Сизяков // Фармация. – 2009. – №6. – С.49-54.
3. Воронина, Т. А. Перспективы поиска анксиолитиков / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Эксперим. и клин. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 4-17.
4. Коржавых, Э. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и действием / Э. Коржавых, А. Румянцев // Российские аптеки. – 2003. – № 4. – С. 6.
5. Леонова, М.В. Пероральные лекарственные формы с модифицированным высвобождением / М.В. Леонова // Фарматека. – 2006. – №11. – С. 32-37.
6. Полковникова, Ю.А. Биофармацевтические исследования спансул афобазола in vitro / Ю.А. Полковникова, Э.Ф. Степанова, И.Я. Куль // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Медицина. Фармация. – 2010. – № 10. – С. 89-92.
7. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазол / Г.Г. Незнамов [и др.] // Эксперим. и клин фармакология. – 2001. – Т 64, №2. – С.9-15.
8. Степанова, Э.Ф. Разработка и исследование твердых лекарственных форм с повышенной биодоступностью / Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – №1. – С.68-69.

## POSSIBILITES OF APPLICATION OF THE AFOBAZOLE PROLONGED DOSAGE FORMS

**Y.A. Polkovnikova**  
**E.F. Stepanova**

*Pyatigorsk State  
Pharmaceutical Academy*

*e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru*

The greatest effect in the treatment of anxiety-phobic disorders observed in the use of anxiolytics, in particular, a selective anxiolytic – afobazole. The article deals with the varieties modern dosage forms with modified release and the possibility of formulation the afobazole prolonged dosage forms

Key words: anxiolytics, afobazole.