

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Комарова Н.С., Николашкин А.Н., 2013
УДК: 615.453.4/6

**ПЛАВАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ХАРАКТЕРИСТИКА,
ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ**

Н.С. КОМАРОВА, А.Н. НИКОЛАШКИН

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань

**AFLOAT OFFICINAL FORMS: CHARACTERISTIC FEATURES
OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY**

N.S. KOMAROVA, A.N. NIKOLASHKIN

Ryazan State I.P. Pavlov University, Ryazan

В статье рассматриваются вопросы разработки состава и технологии плавающих лекарственных форм. Рассмотрены факторы, влияющие на их эффективность. Приведены примеры используемых в настоящее время лекарственных препаратов в виде плавающих лекарственных форм.

Ключевые слова: плавающие лекарственные формы, состав, технология.

Annotation: the questions of the issues of development of composition and technology of a float officinal forms are discussed in the article. The factors affecting their efficiency are observed in the article. The examples of used officinal forms nowadays such as afloat officinal forms are given.

Key words: floating officinal forms, technology.

Пероральный путь введения лекарств наиболее естественен, прост и удобен для больного, не требует стерилизации лекарств и специально

обученного персонала. Однако при всех своих достоинствах, данный способ введения имеет определенные недостатки. Так, проглатывание таблет-

ки в положении сидя или стоя ведет к тому, что она всегда попадает на слизистую оболочку пилорического отдела желудка, вызывая её раздражение и химический ожог. К тому же прием нескольких таблеток друг за другом повышает вероятность и степень повреждения слизистой оболочки именно пилорического отдела и даже формирования язвы. После полного распада и растворения таблеток освободившееся из них лекарственное средство в виде концентрированного раствора на длительный период времени остается в нижнем отделе желудка, также вызывая высокую вероятность образования язвы [4].

Для увеличения продолжительности нахождения таблетки в желудке и, соответственно, пролонгирования действия лекарственного средства возникает необходимость в разработке такой лекарственной формы, которая длительное время находилась бы в желудке и не подвергалась воздействию перистальтических сокращений, то есть плавающей лекарственной формы [1, 19].

Плавающие лекарственные формы – гидродинамически сбалансированные системы, имеющие плотность меньше, чем желудочный сок.

Разработка лекарственных препаратов в виде плавающих лекарственных форм является особенно актуальным для:

- лекарственных средств, имеющих ограниченное всасывание вне желудочно-кишечного тракта (леводопа, фуросемид, рибофлавин и др.) [10];

- лекарственных средств, оказывающих местное действие в желудке (антацидные средства) [17];

- лекарственных средств, нестабильных в кишечнике (каптоприл, ранитидина гидрохлорид, метронидазол и т.д.) [8];

- лекарственных средств, которые медленно растворяются при высоком значении pH (диазепам, верапамил и др.) [20];

При разработке плавающих лекарственных форм следует учитывать факторы, влияющие на гидродинамическую стабильность лекарственной формы (плотность и геометрические параметры формы).

Плотность содержимого желудка находится в пределах от 1,001 до 1,004 г/см³. Следовательно, при применении лекарственной формы меньшей плотности, она будет находиться на поверхности желудочного сока. Оптимальными геометрическими формами для создания гидродинамически сбалансированной лекарственной формы является сферическая или в виде куба, так как они способны удерживаться на плаву вплоть до 24 часов.

Характер питания пациента также влияет на возможность применения гидродинамических лекарственных форм. Известно, что наличие в пище большого содержания жиров и белков, увеличивает её время нахождения в желудке с 4 до 10 часов. Установлено, что наличие в рационе питания жирных кислот и их солей уменьшает скорость опорожнения желудка, пролонгируя тем самым действие лекарственного препарата из гидродинамической лекарственной формы. Увеличение частоты питания по сравнению с одноразовым приемом увеличивает более чем на 400 минут время нахождения пла-

вающей лекарственной формы в желудке [22, 24].

В основе технологии получения гидродинамически сбалансированных систем лежат два основных механизма обеспечения плавучести: использование вспомогательных веществ, обеспечивающих плавучесть и применение газообразующих компонентов (шипучих систем) [6,22].

Действие вспомогательных веществ основано на набухании лекарственной формы или её биоадгезии слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта. Большинство вспомогательных веществ – набухающие гидроколлоиды целлюлозы, полисахариды и матрицеобразующие материалы, например, поликарбонат, некоторые высоко биоадгезивные полимеры (хитозан и карбопол). Данные материалы имеют плотность меньше чем желудочный сок и низкую смачиваемость, увеличивая тем самым плавучесть лекарственной формы [21].

Данный тип плавающих систем представлен следующими основными лекарственными формами:

- простыми однослойными таблетками;
- многослойными таблетками;
- полыми микросферами.

Состав простых однослойных таблеток разрабатывают таким образом, чтобы плотность лекарственной формы была меньше плотности желудочного сока. В ряде случаев таблетки могут иметь внутренние полости, состоящие из изолированных ячеек и уменьшающие плотность данной таблетки [5].

Во внешнем слое двуслойных плавающих таблеток содержится

начальная доза лекарственного вещества, высвобождаемая непосредственно после применения. Второй слой состоит из коллоида, поглощающего желудочный сок и поддерживающего плавучесть таблетки. Лекарственное средство из данного коллоида высвобождается уже пролонгировано.

Лекарственное средство на полых микросферах адсорбировано с внешней стороны. Микросферы могут постоянно находиться на поверхности желудочного содержимого более чем 12 часов. Для их получения используют метод эмульсионной диффузии [13, 16].

Вторым направлением получения плавающих систем является создание «шипучих» композиций.

В состав некоторых лекарственных форм входит сжиженный газ. При приеме такого лекарственного препарата газ испаряется при температуре тела, в частности в желудке.

Более традиционными являются лекарства, плавающую способность которых поддерживает реакция образования углекислого газа непосредственно в желудке, благодаря взаимодействию натрия гидрокарбоната или натрия карбоната с лимонной или винной кислотой. Образующийся газ попадает в гидроколлоид, снижая его вес и обеспечивая плавучесть данной терапевтической системы. Кроме того, выделение углекислого газа позволяет ускорить гидратацию плавающей лекарственной формы. Газообразующие вещества могут включаться в состав матрикса в виде пузырьков, которые заполняются газом, или в специальной газообразующей камере в системах резервуарного типа. Кар-

бонаты имеют дополнительное значение в таких системах: они способствуют созданию локальной щелочной среды в полимерах, необходимых в образовании геля. Снаружи флотирующие системы покрывают нерастворимыми, но водонепроницаемыми оболочками, через которые кислое желудочное содержимое поступает внутрь системы и запускает газообразование [3, 7, 11, 15, 23, 24].

Плавающие таблетки получают методом прямого прессования как с покрытием, так и без нанесения оболочки, а также экструзией. Для прямого прессования чаще всего используют набухающие полимеры, такие, как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, а также порошки с низкой плотностью – полипропилен, коллидон СР.

Плавающие таблетки, полученные методом горячей экструзии расплава, имеют пористую структуру из-за выделения углекислого газа, образующегося во время экструзии при термическом разложении натрия бикарбоната, и задержки его в расплавленном полимере [12].

В плавающих системах, содержащих множественные пеллеты, последние представляют микрокапсулы, ядром которых является газообразующее вещество, покрытое полимерной оболочкой, что обеспечивает плавающий эффект таких пеллет.

Микросферы получают модифицированным методом удаления эмульсионного растворителя. Плавающая способность микросфер обусловлена наличием пор, заполненных

воздухом после удаления органического растворителя [14, 16, 18, 25].

Плавающие гранулы получают методом влажной грануляции, а так же экструдированием в растворе кальция хлорида растворов пектина, альгината и других веществ, способных взаимодействовать с ионами кальция [9].

Для обеспечения плавучести таких гранул необходимо введение либо газообразующего компонента, либо веществ липидной природы (масла и воски), обладающих низкой плотностью. Липидоподобные вещества можно также использовать в качестве связующего вещества при влажном гранулировании для получения гранул.

Для создания плавающих систем с модифицированной скоростью высвобождения используются наполнители, полученные из смеси моно-, ди-, триглицеридов с полиэтиленгликолем и эфирами жирных кислот [6].

В настоящее время из ацетилсалициловой кислоты, гризеофульвина, ибупрофена, верапамила получают плавающие микросферы; из диклофенака натрия, преднизолона, индометацина – плавающие гранулы; из диазепамы, фурсемида, хлордиазепоксида мизопростола, пропранолола – плавающие капсулы; из атенолола, теофилина, дилтиазема, каптоприла – плавающие таблетки. На фармацевтическом рынке на настоящий момент зарегистрировано в виде плавающих лекарственных форм только 5 препаратов: диазепам, мизопростол, леводопа, гевискон и альмагель [3].

Литература

1. Алексеев К.В. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы / К.В. Алексеев [и др.]. – М., 2011. – 611 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств: [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.http://grls.rosminzdrav.ru/>.
3. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств: практическое руководство / М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов. – М.: Изд-во «Литтера», 2011. – С. 136-141.
4. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров: учеб. пособие / А.И. Венгеровский. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ИФ "Физико-математическая литература", 2007. – 704 с.
5. Плавающая таблетка (патент РФ №225121): [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents/2254121>.
6. Получение плавающих лекарственных форм / К.В. Алексеев [и др.] // Фармация. – 2012. – №6. – С. 35-38.
7. Rubinstein A. Specific delivery to the gastro-intestinal tract, in: A.J. Domb (Ed.), polymeric site-specific / A. Rubinstein, D.R. Friend // Pharmacotherapy, Wiley, Chichesre. – 1994. – P. 282-283.
8. Dave B.S. Gastroentive drug delivery system of ranitidine HCl formulation and in vitroevaluation / B.S. Dave, A.F. Amin, M. Patel // AAPS PharmaSci Tech. – 2004. – № 5. – P. 1-10.
9. Dasharath M. Patel Floating Granulesof Ranitidine Hydrochloride-Gelucire 43/01: Formulation Optimization Using Facrtorial Design / Dasharath M. Patel [et al.] // AAPS Pharm Sci Tech. – 2007. – №8(2). – Article 30/
10. Garg R. Progress in controlled gastroretentive delivery systems / R. Garg, G.D. Gupta // Trop J Pharm Res. – 2008. – №7(3). – P. 1055-1066.
11. Gard S. Gastroretentive drug delivery systems / Gard S., Sharma S. // Drug delivery oral. – 2003. – P. 160-167.
12. Gutierrez-Rocca J. Progress in gastroretentive drug delivery systems / J. Gutierrez-Rocca, K. Shah // Drug delivery oral. – 2003. – P. 153-157.
13. Jain N.K. Progress in Controlled and Novel Drug Delivery Systems/ – First Ed. – New Delhi, Bangalore: CBS Publishers and Distributors, 2004. – P. 84-85.
14. Lee J.H. Development of oral drug delivery system using floating microspheres / J.H. Lee, T.G. Park, H.K. Choi // J. Microencaps. – 1999. – №16. – P. 175-729.
15. Joao F. Pinto Site-specific drug delivery systems within the gastrointestinal tract: From the mouth to the colon / Joao F. Pinto // International Journal of Pharmaceutics. – 2010. – №395. – P. 44-52.
16. Microspheres as floating drug-delivery systems to increase gastric retention of drug / K.S. Soppimath [et al.] // Drug Metab Rev. – 2002. – № 33. – P. 149-160.
17. Nayak A.K. Gastroretentive drug delivery systems: a review / A.K. Nayak, R. Maji, B. Das // Asian J. Pharm. Clin. Res. – 2010. – №3(1). – P. 2-10.
18. Joseph N.J. A floating type oral dosage form for piroxicam based on hollow microspheres: in vitro and in vivo evaluation in rabbits / N.J. Joseph, S. Laxmi, A. Jayakrishnan // J. Control. Release. – 2002. – №79. – P. 71-79.

19. Sanjay Garg, Shringi Sharma Gastroretentive Drug Delivery Systems // Business Briefing: Pharmtech. – 2003; pp. 160-166.

20. Sawicki W. Pharmacokinetics of verapamil and nor verapamil from controlled release floating pellets in humans / W. Sawicki // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2001. – №53. – P. 29-35.

21. Shweta Arora Floating Drug Delivery Systems: A Review / Shweta Arora [et al.] // AAPS Pharm Sci Tech. – 2005. – №6(3). – Article 47.

22. Shaha S.H. An overview of a gastro-retentive floating drug delivery system / S.H. Shaha [et al.] // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2009. – №4. – P. 65-80.

23. Singh B.N. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention / B.N. Singh, K.H. Kim // J Control Release. – 2000. – №63. – P. 235-259.

24. Sangekar S. Evaluation of the effect of food and specific gravity of tablets on gastric retention time / S. Sangekar [et al.] // Int. J. Pharm. – 1987. – №35. – P. 187-191.

25. Sato Y. Physicochemical properties to determine the buoyancy of hollow microspheres (microballoons) prepared by the emulsion solvent diffusion method / Y. Sato, Y. Rawashima // Eur. J. Pharm. Sci. – 2003. – №55. – P. 297-304.

Сведения об авторах

Комарова Наталья Сергеевна – студентка 5 курса фармацевтического факультета ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Николашкин Александр Николаевич – канд. фарм. наук, ст. преп. кафедры фармацевтической технологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: nikolashkin@ya.ru.