

УДК 615.45

ФЛОТИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ: РАФТ-ТЕХНОЛОГИЯ**М.В. Макаренко, С.А. Усанов***Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь,
e-mail: makarenko@iboch.bas-net.by***Введение**

На протяжении последних десятилетий большое внимание уделяется созданию лекарств нового поколения на основе разработки адресных систем доставки лекарств (СДЛ). Метод доставки лекарственного средства (ЛС) может иметь существенное влияние на его эффективность. От пути введения зависят скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность, а в отдельных случаях и характер действия препарата. Пероральный путь приема ЛС является преобладающим и наиболее предпочтительным, однако имеются некоторые ограничения, например: нестабильность ЛС в условиях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), локальная токсичность, низкая биодоступность. Обычные пероральные лекарственные формы (ЛФ) в виде таблеток или капсул обеспечивают единичную и кратковременную поставку препарата, не позволяя осуществлять контроль доставки ЛС. Устранение этих недостатков и повышение потенциала используемых лекарств сосредоточены на разработке альтернативных путей введения ЛС. Флотирующие системы доставки лекарств (ФСДЛ, *англ.* Floating Drug Delivery Systems) были разработаны из-за их значительных терапевтических преимуществ, таких как адресная доставка ЛС, пролонгированность действия, увеличение их эффективности, простота использования [1]. Эта новая стратегия основана на междисциплинарном подходе, комбинирующем фармацевтику, химию полимеров и биоконъюгатов, молекулярную биологию. Специализированные системы доставки учитывают желудочно-кишечную физиологию и особенности лекарственной формы, позволяют осуществлять пространственный и временной контроль высвобождения ЛС. У ЛС с очень низкой водной растворимостью в случае перорального попадания в организм часто возникают проблемы, связанные с ограниченным временем транзита нерастворенных частиц препарата и его ограниченной растворимостью на участке поглощения. Следовательно, система доставки препарата должна обеспечивать сохранение препарата в желудке и его постепенное высвобождение в двенадцатиперстную кишку и в тонкий кишечник. Для повышения всасывания ЛС, имеющих узкое “окно всасывания” (absorption window), создаются специальные задерживающиеся в желудке ЛФ, которые обеспечивают продление фазы всасывания с контролируемым или замедленным высвобождением ЛВ в желудке [2]. Разработки этих систем направлены на повышение безопасности, увеличение продолжительности действия и уменьшение побочных эффектов препаратов. Что позволяет не только в значительной степени увеличить эффективность используемого ЛС, но и существенным образом улучшить его потребительские характеристики.

Целью настоящей работы является рассмотрение особенностей современных ФСДЛ, используемых материалов и технологии создания контролируемых СДЛ, методов оценки в условиях модели *in vitro* для прогноза эффективности их терапевтического действия. Существующие СДЛ можно классифицировать по технологии создания, по механизму высвобождения, по используемым носителям, по фармакокинетическим и терапевтическим характеристикам, а также по месту применения: гастроинтестициальные (пероральные), трансдермальные, глазные, внутриматочные. Для создания систем доставки используются физические (использование физических процессов и сил – диффузионных, осмотических, газообразующих, гидростатических), химические (образование комплексов с веществом-носителем, создание предлекарств) и технологические методы (создание резервуаров, микросфер, пеллет, липосом, микрогранулирование и микрокапсулирование).

При разработке ФСДЛ учитывают свойства ЛС: место, скорость и механизм всасывания в ЖКТ, растворимость в желудочно-кишечной среде, особенности фармакокинетики (наличие пресистемного метаболизма, связь скорости всасывания с концентрацией в плазме крови), особенности фармакодинамики [3]. Среди систем доставки можно выделить по используемым подходам их создания биоадгезивные системы, системы низкой или высокой плотности, гидродинамически сбалансированные системы, рафтообразующие системы. Системы разработаны в различных лекарственных формах (ЛФ): в виде гранул, порошков, капсул, таблеток, пленок, ламинированных и полых микросфер.

Пероральные биоадгезивные системы

Представляют интерес пероральные био/мукоадгезивные (связывающиеся с эпителием слизистой оболочки) системы доставки, позволяющие задерживать ЛФ в ЖКТ, увеличивать “окно всасывания” и биодоступность, а также обеспечивают целенаправленную доставку и всасывание ЛС в разных отделах ЖКТ благодаря использованию специфических механизмов. Адгезия таких систем доставки может осуществляться с помощью специальных биоадгезивных материалов (желатин, хитозан, полимеры) непосредственно к слизистой оболочке ЖКТ или к слою слизи, выстилающему ее поверхность [4]. Биоадгезивные полимеры классифицируют по их заряду: катионные (полилизин, поливинилметилимидазол), анионные (карбоксиметилцеллюлоза, полиакриловая кислота, поливинилсульфат, гепарин, хондроитин сульфат), нейтральные (полиэтиленгликоль, бычий сывороточный альбумин, полиэтилен пирролидон, декстран). Для получения лекарственной формы в виде мукоадгезивных микросфер, состоящих из лекарственного средства и карбопол 934Р, их диспергируют в восковую матрицу сложного эфира полиглицерина и жирных кислот. Адгезия осуществляется благодаря гидратации и набуханию молекул карбопола, которые в виде якоря связывают микросферы и слизистую оболочку [5]. Один из подходов базируется на использовании микрочастиц с биоадгезивными свойствами, способными плавать на поверхности содержимого желудка. Микрочастицы покрыты хитозаном, который за счет положительного заряда связывается с элементами слизистой оболочки. Капсула, содержащая биоадгезивные микросферы, принимается внутрь вместе сводой, выделившиеся микросферы плавают на поверхности в полости желудка. По мере опорожнения желудка часть микросфер прилипает к стенке и продолжает выделять препарат в полости желудка [6]. Для обеспечения целенаправленной мукоадгезии в определенных отделах ЖКТ используются лигандоподобные вещества, избирательно взаимодействующие с рецепторами мембран клеток (лектины). Известно применение водонерастворимых сшитых полимеров, которые, тем не менее, являются гидрофильными и способными набухать в водной среде [7]. К этой категории принадлежит поликарбофил, полимер полиакриловой кислоты, сшитый с дивинилгликолем, который известен своим применением при производстве фармацевтических форм с контролируемым высвобождением в форме таблеток, пластинок или пленок, обладающих биоадгезивными свойствами [8]. Пероральные мукоадгезивные ЛФ имеют разное строение (пленки, пластыри и т.п.), они могут состоять из микрочастиц или микросфер для увеличения площади мукоадгезии и всасывания ЛС. Недостатком биоадгезивных систем доставки лекарственных средств является высокая текучесть и в результате ограниченное время удерживания, способность полимеров контактировать и с другими поверхностями, что вызывает некоторые проблемы в аспекте безопасности.

Системы низкой или высокой плотности

Системы низкой или высокой плотности созданы для достижения пространственного регулирования доставки ЛС в желудок. Разработана технология получения препаратов различной плотности: системы низкой плотности (флотирующие) и высокой плотности (осаждающиеся). Плаваемость таких систем обусловлена их низкой плотностью (<1 г/мл), позволяющей ЛС плавать на поверхности, избегая приближения к привратнику и эвакуации из желудка [9]. Большинство из них являются мультимодальными системами, их также

называют "микробаллончики" из-за низкой плотности ядра. Низкая плотность обеспечивает достаточную плавучесть над содержимым желудка практически сразу после попадания в желудок, ЛС высвобождается медленно, что приводит к снижению колебаний в плазме концентрации препарата [10]. Для получения полых микросфер используют метод испарения растворителя. Поликарбонат, ацетат целлюлозы, альгинат кальция, агар и пектин обычно используются в качестве полимеров. Плавучесть и высвобождение лекарственного средства зависит от выбора матрикса полимера и его химических и физических свойств, соотношения пластификатора и полимера. [11]. Чем больше гидрофильных областей, тем быстрее осуществляется вход растворителя и тем быстрее высвобождается препарат. В настоящее время полые микросферы считаются одним из перспективных плавучих систем, потому что они сочетают в себе преимущества мультимембранной системы и обладают хорошей плавучестью [12]. Системы с плотностью 1,3 г/мл или выше действуют в нижней части желудка, имеющие плотность ~3г/мл удерживаются в складках слизистой оболочки желудка и способны выдерживать его перистальтическое движение. Главным недостатком таких систем является техническая трудность изготовления их с большим количеством активных ингредиентов (50%) и достижения требуемой плотности 2,4-2,8 г/мл [13].

Гидродинамически сбалансированные системы

Одним из вариантов разработки флотирующих систем с контролируемым выделением ЛС является гидродинамически сбалансированная система [14]. Система эффективна для ЛС, действующих на местном уровне в проксимальном отделе пищеварительного тракта или для лекарств, которые деградируют в кишечной жидкости. Гидродинамически сбалансированные системы содержат один или более гелеобразующих гидрофильных полимеров, образующих поперечно-связанную сеть. Гидрогели способны поглощать большое количество воды и содержащего растворенный или дисперсно-рассеянный ЛС. ЛС может высвобождаться из матрикса путем диффузии или вымыванием из деградируемого матрикса. Гидрофобные матриксы нерастворимы в воде, но способны к набуханию в присутствии жидкости или биodeградации путем гидролиза или химических превращений, при этом в них появляются микропоры, эрозии и микроканалы, через которые высвобождается ЛС. Большинство коммерческих систем доставки регулируют высвобождение лекарственных препаратов с помощью полимерных матриц [15]. Выбор полимера в качестве носителя определяется требуемой скоростью высвобождения ЛС, в значительной мере зависящей от физических свойств полимера [16]. Преимущественно используют биологически совместимые полимеры, применение которых не оказывает вредного воздействия на людей/животных вследствие их полного выведения, постепенного растворения или деструкции в организме. В матричных системах наиболее часто используют производные целлюлозы, агар, каррагенан или альгиновая кислота. Диффузия ЛС через растворимый матрикс не может обеспечить кинетику "нулевого порядка", т.е. постоянную скорость высвобождения и стабильную концентрацию в крови. Если же высвобождение контролируется не только диффузией ЛС, но и биodeградацией матрикса, то кинетика "нулевого порядка" может быть достигнута. Для достижения этой цели прибегают также к использованию смешанных систем, сочетающих свойства систем матричного и резервуарного типа. Полисахариды и матрицеобразующие полимеры (полиакрилаты, полистирол) используют для получения таблеток и капсул. При контакте с желудочной жидкости они образуют коллоидный гель. Воздух, находящийся в набухших полимерах придает плавучесть этим ЛФ [17,18]. Матричные системы получают способом гранулирования или таблетирования, что позволяет добиться улучшения гомогенизации компонентов и избежать явления расслоения при смешивании порошков и во время их прессования. Получение проводят во влажных условиях (влажное гранулирование, распылительная сушка) или сухих условиях (сухое гранулирование или вальцевание и экструзия горячего расплава) [19].

Широко известно, что время пребывания в желудке является одним из важных факторов, влияющих на биодоступность ЛФ [20]. Для повышения удерживания в желудке

регулируемой доставки ЛС используют системы, содержащие сильно набухающие полимеры. Вещества, имеющие размер меньше чем 5–7 мм могут все же выходить из желудка вследствие того, что их размер меньше, чем сфинктер привратника. Перспективным методом доставки является использование капсул, разбухающих в желудке до 15–20 мм в диаметре и постепенно выделяющих ЛС. Система должна сохранять указанный размер в желудочной жидкости в течение продолжительных периодов времени в условиях перемешивания, создаваемого двигательной функцией желудка. Такие болюсы не покидают желудок даже после окончания желудочной фазы пищеварения, т. к. диаметр отверстия пилорического сфинктера не превышает 15 мм. Комбинация увеличения в размере и плавучести ЛФ приводит к пролонгированному удерживанию указанной системы в желудке. Баланс между степенью и продолжительностью набухания зависит от степени сшивки между полимерными цепями. Высокая степень сшивки задерживает степень набухания системы и поддерживает ее физическую целостность в течение длительного периода [21].

Используются две различные технологии создания флотирующих систем доставки: на основе газообразующих веществ или гидрогелей. По строению это могут быть матричные и резервуарные (оболочечные) системы, представляющие единичную ЛФ, или множество микрочастиц (пеллет). Такие СДЛ содержат матричные системы из набухающих полимеров, таких как производные целлюлозы, полисахариды (хитозан и его производные, пектин). Возможно применение следующих веществ: сополимера винилпирролидона и винилацетата (Kollidon VA64), поливинилового спирта, поливинилацетатфталата, циклодекстринов, различных видов метакрилатных полимеров, поставляемых под наименованием Eudragit, гуаровой смолы, ксантановой камеди, карбомера, полиэтилена, сложных глицериновых эфиров и эфиров полиэтиленгликоля (Gelucire 44/14) и др. В качестве газообразующих компонентов используется карбонаты и бикарбонаты, лимонная кислота и винная кислота. Оптимальное стехиометрическое соотношение лимонной кислоты и бикарбоната натрия для генерации газа, как сообщается, 0,76:1. Образующийся диоксид углерода обеспечивает плавучесть в желудке. В качестве вспомогательных веществ в этих системах используют полиакрилат, карбопол, агар, хлорид кальция, полиэтиленоксид и поликарбонаты [22].

Преимуществами ФСДЛ являются увеличение времени всасывания ЛС с узким “окном всасывания”, обеспечение целенаправленного высвобождения ЛС непосредственно в желудке для локального действия и уменьшения нежелательных эффектов в других отделах ЖКТ. Использование технологий пролонгированного высвобождения способствует не только повышению биодоступности, но и обеспечению контролируемого высвобождения (кинетики “нулевого порядка”). Флотирующие системы, имеющие длительный период задержки в желудке, могут способствовать уменьшению кратности назначения ЛС [23]. Системы доставки могут быть полезны для введения аспирина и других веществ, вызывающих раздражение слизистой желудка. Принципы создания ФСДЛ могут быть использованы для различных классов лекарственных веществ. Для обеспечения максимального потенциала терапевтических возможностей разработаны и используются различные желудочно-удерживающие лекарственные формы: плавающие микросферы (аспирин, гизофульвин, п-нитроанилин, ибупрофен, терфинадин), плавающие гранулы (диклофенак натрия, индометацин, преднизолон), плавающие капсулы (диазепам, фуросемид, мизопростол, пепстатин), плавающие таблетки и пилюли (ацетаминофен, ацетилсалициловая кислота, ампициллин, атенолол, дилтиазем, фторурацил, теофиллин) [3].

Рафтообразующие системы

Рафтообразующие (raft – плот) системы получили большое внимание для доставки антацидов и лекарственных средств для лечения инфекционных заболеваний ЖКТ и других заболеваний. Система содержит гелеобразующие полимеры и газогенерирующие агенты (бикарбонат натрия/калия и карбонаты кальция/магния), образующие пузырьки углекислого газа при контакте с желудочным соком и обеспечивающие плавучесть образующегося рафта. Рафт формируется и плавает в верхней части желудка и имеет почти нейтральное значение

pH (рисунок 1) [3]. В кислой желудочной среде происходит упрочнение альгинатнорафта: катионы кальция и магния «сшивают» полимеры альгиновой кислоты, образуя надмолекулярную матричную структуру. Плавающий на поверхности желудочного сока рафт предотвращает заброс желудочного содержимого в пищевод, выступая в качестве барьера между желудком и пищеводом, а в случае регургитации или рефлюкса гель попадает в пищевод, где он оказывает нейтрализующее влияние на попадающие при рефлюксах соляную кислоту и пепсин и дополнительно защищает слизистую оболочку пищевода.

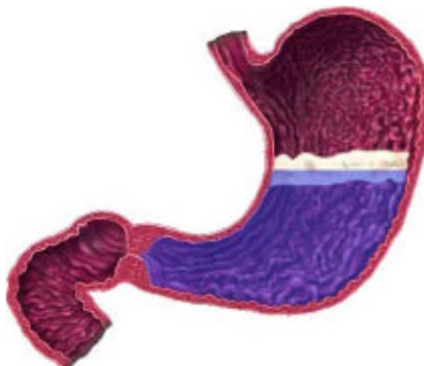


Рисунок 1 – Образование защитного барьера-рафта

Наиболее часто используемыми ингредиентами являются гелеобразующие или сильно набухающие гидроколлоиды типа целлюлозы и ее производных (гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза), полисахариды и матрицеобразующие полимеры: поливинилацетат, поликарбонат, полиакрилат, ПЭГ, карбопол, хитозан, альгинаты [24]. Эти набухающие в воде полимеры могут быть использованы по отдельности или в комбинации. Синтетические полимеры обычно используются в системах доставки препарата из-за широкого спектра их физико-химических свойств (молекулярная масса, степень кристалличности, вязкость, гидрофильность и др.), позволяющий сделать оптимальный выбор для конкретного типа доставки и свойств высвобождения препарата. Хитозан (аминополисахарид 2-амино-2-дезоксид-β-D-глюкан) получают при дезацетилировании хитина, выделяемого из панцирей ракообразных. Альгинаты являются анионными полисахаридами с (1–4)-связанными остатками гулурановых кислот, которые получают из бурых морских водорослей. Считается, что альгинаты не оказывают существенного влияния на внутрижелудочный pH и интрагастральный протеолиз. Лекарственные субстанции, полученные из растительного сырья обладают превосходной биологической совместимостью и имеют ряд преимуществ по сравнению с синтетическими веществами (более мягкое, часто пролонгированное действие), они, как правило, не вызывают аллергических осложнений [25].

Наряду с указанными, известны и другие способные к желированию и образованию рафта полисахариды, например, ЛФ на основе растительных экстрактов из *ConyzaLess* 40–50% и трикальцийфосфата 50–60% от общего веса [26]. В композиционных ЛФ используют полисахарид ксантан (*xanthanum*) с антацидами – кислый углекислый калий, магний углекислый, гекситол-стабилизированная гидроокись алюминия [27], пектин в композиции с кислым углекислым калием [28], полисахарид каррагинин из красных морских водорослей совместно с кислым углекислым натрием, винной кислотой, углекислым кальцием, гидратом окиси алюминия и гидроксидом магния [29], гидрогенированный полимер глюкозы и углекислый магний с гекситол-стабилизированной гидроокисью алюминия [30], описано образование гидрогелей на основе β-1,3-глюканполисахарида в присутствии углекислого газа [31], образование защитного слоя гуаровой смолы на комбинации известных антацидов [32].

В состав ЛФ обычно включают антациды, такие как гидроксид алюминия, гидроксид магния, карбонаты кальция или магния, чтобы уменьшить кислотность желудочного сока. В основном известные составы содержат относительно небольшие количества антацида. Препарат Algicon (содержит магниевый альгинат и достаточно эффективное количество

антацидов, чтобы нейтрализовать избыток желудочной кислоты [33]. Весовое соотношение антацидов к альгинату магния находится между 1:1–2:1. В качестве антацидов применяют гидроксид магния, гидроксид алюминия, карбонат магния, магниевый трисиликат, магальдрат и их смеси. Типичный пример фармацевтической композиции (мг/5 мл): альгината магния (в виде 5% р/в) – 250, карбоната магния – 160, сухого гидроксида алюминия – 180, натрия бикарбоната – 50. Фирма Glaxo запатентовала фармацевтический состав жевательной таблетки для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), включающий альгиновую кислоту или ее соль, водорастворимый предшественник карбоната, соль кальция, подслащающее вещество и связующее вещество [34]. Содержание альгиновой кислоты или ее соли составляет 70–500 мг на таблетку. При этом содержание антацида в таблетке 5–30% от общего веса, т.е. 100–250 мг на таблетку. Соли кальция могут быть представлены в виде карбонатов, цитратов, малеатов, лактатов, глицерилфосфата, фосфата и их смесей. Антирефлюксный препарат английской фирмы Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited имеет композиционный состав жевательной таблетки, содержащей альгинат, бикарбонат и карбонат [35]. Наряду с этим возможно включение в состав активных лекарственных ингредиентов: анальгетиков, супресантов, противоязвенных, антигрибковых, антисептиков и др. Рафтообразующие системы оптимально подходят для лечения ГЭРБ, доставки ЛС для экстракции *Helicobacter pylori* (антибиотики), неустойчивых в желудочно-кишечном тракте (каптоприл, ранитидин, метронидазол), имеющих низкую растворимость при щелочных значениях pH (фуросемид, верапамил).

ГЭРБ – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся морфологическим изменением слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса желудочного или желудочно-кишечного содержимого. Содержимое желудка содержит кислоту и ее соединения с другими веществами, такими как пепсины и желчь, которые вызывают повреждение слизистой оболочки пищевода [36, 37]. Кислотная среда, при которой значение pH в пищеводе <4, считается повреждающим условием, поскольку при этом желудочные протеазы (пепсины) становятся более активными. ГЭРБ – чрезвычайно распространенное заболевание, встречающееся у 20–50% населения развитых стран. Частая изжога (не реже раза в неделю) в странах Западной Европы и Турции составляет 10–20%, в других странах Азии – 5%. В США изжогу испытывают не реже раза в месяц более 60 млн. жителей, а 15 млн. из них – ежедневно [38]. Наиболее распространенным симптомом заболевания является ощущение жжения за грудиной (откуда и появился термин «изжога») или боли в области груди рядом с сердцем, вызванное рефлюксом кислого содержимого желудка в незащищенный пищевод [39]. Ввиду целого ряда обстоятельств (активизация темпа жизни, урбанизация, негативные воздействия стресс индуцирующего характера, загрязнение окружающей среды поллютантами, значимое ухудшения регулярности и качества питания) происходят изменения в частоте встречаемости и клинической картине заболеваний ГЭРБ. ГЭРБ как самостоятельная нозологическая единица получила официальный статус в 1997 г. на Международном конгрессе гастроэнтерологов и эндоскопистов в г. Генвале (Бельгия). С этого времени термин «ГЭРБ» заменил ранее существовавшие «рефлюкс-эзофагит» и «рефлюксная болезнь». Хроническое рецидивирующее течение и существенное отрицательное влияние на качество жизни пациентов, трудности диагностики и сложность лечения ГЭРБ выделяют ее среди других заболеваний органов пищеварения. Интерес к проблеме ГЭРБ обусловлен также расширением за последние десятилетия спектра предъявляемых пациентами жалоб, в том числе и «внепищеводного» характера, ростом таких серьезных осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. Считают, что частота распространенности ГЭРБ среди населения значительно выше статистических данных. Это связано с ограничениями и сложностями использования диагностических методов и с тем, что только незначительная часть пациентов с изжогой обращается за медицинской помощью.

Для оценки и прогноза эффективности в условиях *in vitro* систем доставки ЛС для лечения ГЭРБ и других кислотозависимых заболеваний используют несколько основных параметров:

количество альгината в разовой дозе, содержание активных ингредиентов, величину кислото-нейтрализующей активности (КНА), весовые и объемные характеристики образующегося рафта, его плавучесть, полноту флотации [40, 41].

Традиционно для оценки антацидной активности препаратов определяют кислото-нейтрализующую активность (КНА) разовой дозы статическим методом. Две таблетки измельчают и прибавляют к 70 мл дистиллированной воды при интенсивном перемешивании (200–300 об/мин) в течение 1 мин при температуре $37 \pm 1,0^\circ\text{C}$. К раствору добавляют 15,0 мл 1,0 М раствора HCl. Перемешивают 15 мин, немедленно оттитровывают избыток кислоты 0,5 М раствором NaOH до получения устойчивого (не менее 10–15 сек) значения pH, равного 3,5. Согласно требованиям современной фармакопеи значение КНА должно быть не менее 5 мэкв [41]. Однако полученное таким методом значение КНА не учитывает сложность желудочной физиологии, игнорируя продолжительность нейтрализующего кислоту действия, что является не менее важным, чем значение КНА непосредственно. В качестве альтернативного используют динамический метод RIGO [42], включающий 20-ти минутное тестирование образца в 250 мл 0,02 М раствора HCl с последующим кислотным титрованием с 0,1 М HCl со скоростью 2 мл/мин до достижения pH 2,5. Такой подход можно рассматривать как моделирование в стандартных условиях *in vitro* процесса секреции и нейтрализации избыточной кислоты желудочного сока *in vivo*.

Для оценки флотирующих свойств систем используют весовые и объемные характеристики образующегося рафта [40]. Метод тестирования разработан с учетом гелеобразования в системе альгинат - катионы металлов - соляная кислота и наиболее полно моделирует поведение рафта в растворе искусственного желудочного сока. Минимальную дозу (2 таблетки) измельчают и растворяют в 50 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию вносят в 0,1 М раствор HCl (150 мл) при температуре $37 \pm 1,0^\circ\text{C}$ и слабом перемешивании. Образующийся в течение нескольких секунд рафт выдерживают в растворе в течение 15 мин (рис. 2). Полученный гелевый осадок сушат 15 минут на фильтровальной бумаге при комнатной температуре, взвешивают. Исходя из объема и веса полученного рафта определяют индекс плавучести.

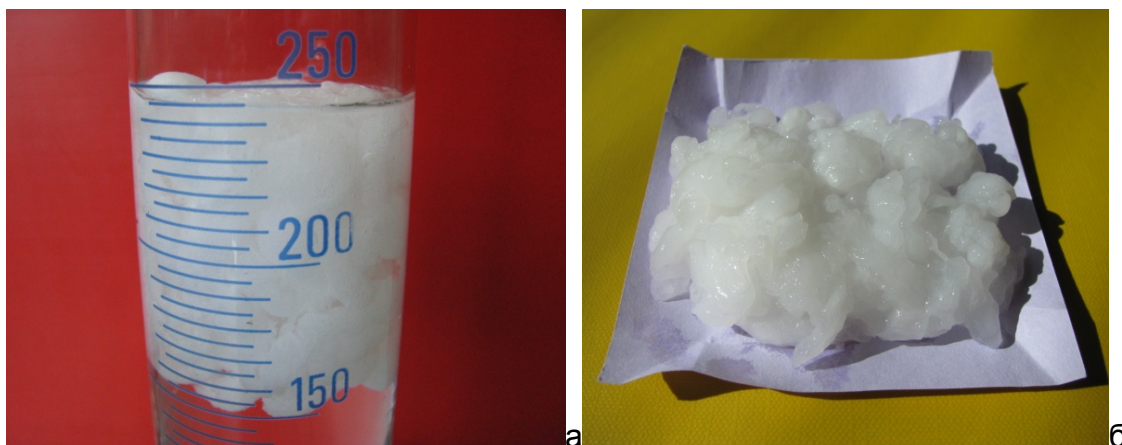


Рисунок 2 – Вид рафта, а – в растворе 0,1 М HCl; б – после сушки

Современные альгинатсодержащие препараты (А02В Х13 в классификационной системе АТС, 2009 г) обладают уникальным фармакологическим действием, их активно используют для лечения пептической язвы и ГЭРБ [44]. Альгинатсодержащие антирефлюксные антацидные препараты представлены в различных странах в разных лекарственных формах (в виде суспензии, порошков, жевательных таблеток) с различными комбинациями альгината и антацидных активных компонентов. Разнообразие препаратов создает определенные трудности при сравнении их эффективности. Поэтому для сравнения современных альгинат-антацидов использовали

результаты тестирования *in vitro* кислотнейтрализующих и рафтообразующих свойств [40, 41] относительно содержания альгината и количества активных ингредиентов (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение различных альгинатсодержащих антирефлюксных препаратов

Название препарата	Кол-во альгината, мг	Колич. активн. ингрэд. з	КНА мэкв	Вес рафта з	Объем рафта мл	Индекс плавучести	Плаву-честь
Algicon(Rhone-Poulenc Rorer, UK)	1000	2,46	35,3	9,1±56,4	11,2±45,6	0,23	частичная
Mylanta Heartburn Relief(Warner Lambert, Australia)	310	2,11	39,7	29,9±8,2	36,8±14,8	0,23±0,16	полная
Gaviscon Liquid, Peptac(Reckitt Benckiser Healthcare, UK)	1000	1,85	12,8	53,5±10,3	88,7±15,6	0,66±0,21	частичная
Rennie Duo (Roche Products, UK)	300	1,64	28,5	17,2±5,3	28,0±22,0	0,63±0,36	полная
Rennie alginate suspension(Bayer Consumer Care)	300	1,64	31,0	19,5			полная
Gaviscon Advance(Reckitt Benckiser Healthcare, UK)	1000	1,4	6,0	18,6±8,6	25,8±21,1	0,39±0,28	полная
Gastrocote(SetonHealthcare, UK)	660	1,23	10,3	19,2±6,4	21,1±9,0	0,10±0,09	частичная
AlginoMAX (ИБОХ НАН Беларуси)	500	1,04	10,7	27,8±1,1	32,8±1,22	0,18±0,04	полная
Gaviscon Liquid suspension(Reckitt Benckiser, Slough, UK)	500	0,93	8,1	17,9			полная

Разовая доза каждого из указанных препаратов была протестирована в одинаковых условиях, что позволяет провести сравнение препаратов разных производителей. Количество альгината в препаратах колеблется от 300 мг до 1000 мг, однако это не определяет количество образующегося альгинатногорафта. Отчасти это связано с молекулярными свойствами используемого полимера. Получаемый из растительного сырья полимер может быть вариабелен по молекулярному весу (от 20000 до 1000000) и по содержанию остатков β-D-маннурановой(M) и α-L-гулурановой кислот (G) в молекуле альгиновой кислоты, соотношение M/G которых меняется в широких пределах в зависимости от источника получения. Распределение мономеров вдоль цепи носит блочный характер, причем имеются блоки трех типов: монотонные последовательности остатков M или G и участки с более или менее регулярным чередованием остатков обеих кислот. Происходящее при подкислении гелеобразование объясняется ассоциацией блоков α-L-гулураната с двухвалентными катионами. Зоны ассоциации кальций-альгинатимеют надмолекулярной структуру типа "яичной коробки", где каждый катион координируется с 10 кислородными атомами четырех остатков G. Способность гелеобразования определяются числом и протяженностью блоков полигулурановой кислоты, существенно зависит от сорта используемого альгината, она может отличаться для различных партий от разных производителей. Самым подходящим для гелеобразования считается низкомолекулярный альгинат с высоким содержанием остатков G (до 70%) из морской водоросли *Laminaria hyperborea* с западного побережья Норвегии.

Гелеобразующие свойства и плавучесть рафта наряду с альгинатом зависят от газогенерирующих свойств состава ЛФ. Газогенерирующая способность системы определяется количеством и составом используемых антацидных ингредиентов – бикарбонатов щелочных металлов и карбонатов кальция/магния. Образующийся в кислой

среде вязкий гель становится плавучим за счет захвата пузырьков углекислого газа и упрочняется за счет поперечного сшивания цепей полимера катионами металлов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}). Катионы кальция образуют более прочную и жесткую структуру по сравнению с катионами магния. Частично антациды захватываются образующимся гелем, что усиливает кислотонейтрализующие свойства и вес образующегося рафта. Сравнение препаратов ГА и ГЛП, имеющих одинаковое количество альгината, но почти вдвое больше антацидов (400 и 854 мг), демонстрирует не только удвоение КНА (6,0/12,8), но и значительный рост рафтообразования. Препараты в таблице 1 указаны в порядке уменьшения количества активных ингредиентов в разовой дозе. Из таблицы можно отметить высокие значения КНА у препаратов *Mylanta* и *Rennie* (28,5–39,7 мэкв), содержащих на 300–310 мг алгината 1340–1810 мг антацидов. При этом вес альгинатногорафта у *Mylanta* составляет $29,9 \pm 8,2$ г, тогда как у препаратов *Rennie* в пределах 17,4–18,9 г.

Исторически сложилось так, что альгинатсодержащие продукты имели относительно низкую КНА («Gaviscon» – 6 мэкв), достаточную для образования плавающего рафта. Нейтрализация всего кислотного содержимого желудка не является критическим фактором для лечения симптомов изжоги альгинатсодержащими препаратами. Исследование различных коммерческих препаратов даже с более низкой КНА, чем у суспензии «Gaviscon», еще раз показало, что для эффективного образования пласта и подавления рефлюкса не требуется большое количество антацида. Известно, что в составе препарата «Algicon» на 1000 мг альгината магния содержится 200 мг карбоната калия, 700 мг карбоната магния и 560 мг соосажденного $\text{Al}(\text{OH})_3\text{-MgCO}_3$, однако при растворении *in vitro* наблюдается только частичная флотация [40]. Можно предположить, что большое количество антацидов снижает рафтообразование путем увеличения pH среды, что препятствует образованию геля. Препарат «АльгиноМАКС» (ИБОХ НАН Беларуси, производитель ГП «Академфарм») [45, 46] при одинаковом содержании альгината натрия 500 мг (в разовой дозе 2 таблетки) отличается от препарата «Gaviscon» (ReckittBenckiser, Slough, UK) большим количеством карбоната кальция (250 и 160 мг, соответственно) и наличием гидроксида магния 90 мг. Рафтообразующая способность разовой дозы «АльгиноМАКС» составляла 27,9 г, индекс плавучести – 0,18 [47]. Рафтообразующая способность «Gaviscon» – 17,9 г.

Первый клинический доклад о альгинатсодержащих антацидах был представлен Sandmark S. и Zenk L. [48]. Было обнаружено, что таблетки, содержащие альгиновую кислоту, бикарбонат натрия и антациды, формируют при разжевывании практически нейтральную пену, которая располагается на поверхности содержимого желудка и устраняет симптомы эзофагита у больных с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Было показано, что эти таблетки повышают вязкость желудочного сока, препятствуя его забросу в пищевод, что оказалось полезным при лечении ГЭРБ. Последние рекомендации по лечению ГЭРБ, базирующиеся на доказательной медицине, сформулированы на международном собрании экспертов-гастроэнтерологов, которое состоялось в г. Гштад (Швейцария). Они получили название «Гштадское руководство по лечению ГЭРБ» [49]. Согласно новому алгоритму лечения ГЭРБ первоначально назначают препараты из группы альгинат-антацидов, лишь, когда не достигнут необходимый эффект, переходят на комбинированную терапию (кислотосупрессивные препараты, как правило, ИПН, и антациды/альгинаты).

Заключение

ФСДЛ считаются выгодной стратегией для медикаментозного лечения, получающей все большее значение в общем комплексе мероприятий медицинской помощи в качестве более дешевой альтернативы инвазивной хирургии и госпитализации. Потенциал развития систем доставки обусловлен достижениями в области биотехнологии, протеомики и геномики по разработке новых препаратов с улучшенными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами, так и с выпуском уже известных на международном фармацевтическом рынке ЛС в новых лекарственных формах, увеличивающих эффективность лечения и снижающих риск развития побочных эффектов. Новые системы доставки ЛС не только повышают уровень эффективности и безопасности, но и общую

действенность препарата. Использование систем целевой доставки позволяет контролировать доставку и скорость высвобождения ЛС, повысить биодоступность ЛС, управлять терапевтическим эффектом (избегая передозировки или недостаточной эффективности), пролонгировать эффект и одновременно уменьшить кратность введения, а также повысить переносимость пациентом лекарственной терапии. В настоящее время около 25% мирового объема продаж лекарств занимают препараты с улучшенной системой доставки. Указанные преимущества новых систем доставки существенным образом позволяют расширить границы их использования и перспективы дальнейшей разработки и внедрения инновационных лекарственных форм.

Список литературы

1. Floating DDS Review / S. Arora [et al.] // *AAPS PharmSciTech.* – 2005. – Vol.6, №3. – P. 372–390.
2. Davis, S.S. Review: Formulation strategies for absorption windows / S.S. Davis // *Drug discovery today.* – 2005. – Vol. 10, № 4. – P. 249–257.
3. A comprehensive review on floating oral drug delivery system / N. Thakur [et al.] // *Drug Invention Today.* – 2010. – Vol. 2, № 37. – P. 328–330.
4. Park, K. Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery: method to study bioadhesion / K. Park, J.R. Robinson // *Int J Pharm.* – 1984. – Vol. 19, № 1. – P. 107–127.
5. Akiyama, Y. Novel formulation approaches to oral muco-adhesive drug delivery systems / Y. Akiyama, N. Nagahara // *In Bioadhesive Drug Delivery Systems. – Fundamentals, Novel Approaches and Development.* – Eds. E. Mathiowitz, New York, Dekker. – 1999. – P. 477–505.
6. Hejaz, R. Chitosan based gastrointestinal delivery systems / R. Hejazi, M. Amiji // *J Control Release.* – 2003. – Vol. 89, № 2. – P. 151–165.
7. Brazel, C.S. Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers / C.S. Brazel, N.A. Peppas // *Polymer.* – 1999. – Vol. 40, № 12. – P. 3383–3398.
8. Peppas, N.A. Hydrogels as mucoadhesive and bio-adhesive materials: a review / N.A. Peppas, J.I. Sahlin // *Biomaterials.* – 1996. – Vol.17, № 6. – P. 1553–1561.
9. Davis, D.W. Method of Swallowing a Pill / D.W. Davis // *Patent US, No. № 3418999,* 1968.
10. Fell, J.T. Prolonged Gastric Retention Using Floating Dosage Forms / J.T. Fell, L. Whitehead, J.H. Collett // *Pharm Technol.* – 2000. – Vol. 24, №3. – P. 82–90.
11. Jayanthi, G. Formulation and evaluation of terfenadin microballoons for oral controlled release / G. Jayanthi, S.B. Jayaswal, A.K. Srivastava // *Pharmazie.* – 1995. – Vol. 50, № 11. – P. 769–770.
12. Harrigan, R.M. Drug delivery device for preventing contact of undissolved drug with the stomach lining / R.M. Harrigan // *Patent US, No. 4055178,* 1977.
13. Recent trends in gastroretentive drug delivery system / S. Siraj [et al.] // *Int J Pharm Developm.* – 2013. – Vol. 5, № 9. – P. 80–88.
14. Sheth, P.R. The hydrodynamic balanced system (HBS): A novel drug delivery system for oral use / P.R. Sheth, J.L. Tossounian // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 1984. – Vol. 10, № 3. – P. 313–339.
15. Hydrogels in pharmaceutical formulations / N.A. Peppas [et al.] // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2000. – Vol. 50, № 1. – P. 27–46.
16. Получение композиционных гидрогелей для медицинских целей / М.В. Макаренко [и др.] // *Материалы международной научно-технической конференции «Полимерные композиты и трибология».* – 2011. – Гомель. – С. 146–147.
17. Reddy, L.H. Floating dosage system in drug delivery / L.H. Reddy, R.S. Murthy // *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* – 2002. – Vol. 19, № 6. – P. 553–585.
18. Hilton, A.K. In vitro and in vivo evaluation of an oral sustained-release floating dosage form of amoxicillin trihydrate / A.K. Hilton, P.B. Deasy // *Int J Pharm.* – 1992. – Vol. 86, № 10. – P. 79–88.

19. Gennaro, A.R. Oral Solid Dosage Forms / A.R. Gennaro // In: Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Chapter 45. – P. 889–928.
20. Desai, S. A floating controlled-release drug delivery systems: In vitro – in vivo evaluation / S. Desai, S. Bolton // Pharm. Res. – 1993. – Vol. 10, № 9. – P. 1321–1325.
21. Gupta, P. Hydrogels: From Controlled Release to pH Responsive Drug Delivery / P. Gupta, K. Vermani, S. Garg // Drug Discov. Today. – 2002. – Vol. 7, № 10. – P. 569–579.
22. Rubinstein, A. Specific delivery to the gastrointestinal tract / A. Rubinstein, D.R. Friend // In Polymeric Site-Specific Pharmacotherapy, Domb A.J (Ed.), Wiley, Chichester. – 1994. – P. 282–283.
23. Development of a novel controlled release system for gastric retention / A.A. Deshpande [et al.] // Pharm Res. – 1997. – Vol. 14, № 6. – P. 815–819.
24. Ichikawa, M. A new multiple unit oral floating dosage system. I: Preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release kinetics / M. Ichikawa, S. Watanabe, Y. Miyake // J Pharm Sci. – 1991. – Vol. 80, № 11. – P. 1062–1066.
25. Ogaji, I.J. Advances in Natural Polymers as Pharmaceutical Excipients / I.J. Ogaji, E.I. Nep, J.D. Audu-Peter // Pharm Anal Acta. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 146–162.
26. Omar, S. Compositions and methods for treating and preventing gastro-esophageal reflux disease / S. Omar, K. Khaled, U. Khamaysi // Patent WO, No. 2008001360, 2008.
27. Brooks, W.J. Rafting antacid formulation / W.J. Brooks // Patent US, No. 5360793, 1994.
28. Foldager, J. Antacid composition / J. Foldager, H. Toftkjor; K. Kjornos // Patent US, No. 5068109, 1991.
29. Chavkin, L. Dry, water-foamable pharmaceutical compositions / L. Chavkin // Patent US, No. 4613497, 1986.
30. Byroed, E.K. Process for the preparation of gastric acid neutralizing agents, gastric acid neutralizing agents, and a method for treating hyperacidity and disorders related thereto / E.K. Byroed, J.A. Sjoegren // Patent US, No. 4465667, 1984.
31. Towle, G.A. Method of making gels based on biologically produced polysaccharides / G.A. Towle // Patent US, No. 4012333, 1956.
32. Wade, T.K. Pharmaceutical preparation for the treatment of hyperacidity / T.K. Wade, C.A. Mathew // Patent US, No. 2774710, 1956.
33. Buehler, J.D. Antacid composition / J.D. Buehler, I.R. Luber, W.M. Grim // Patent WO, No. 85/04806, 1985.
34. Pharmaceutical composition / P. Adusumilli [et al.] // Patent WO, No. 2005007105, 2005.
35. Chewable formulation comprising alginate, bicarbonate and carbonate / S. Demski [et al.] // Patent WO, No. 2010/015800, 2010.
36. 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. – Vol. 63, № 3. – P. 235–259.
37. Effects of bile acids and hydrogen ions on the fine structure of oesophageal epithelium / D. Hopwood [et al.] // Gut. – 1981. – Vol. 22, № 4. – P. 306–311.
38. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 5. – P. 710–717.
39. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 8. – P. 1900–1920.
40. Alginate rafts and their characterization / F.C. Hampson [et al.] // Int J Pharm. – 2005. – Vol. 294, № 1–2. – P. 137–147.
41. Tytgat, G.N. Clinical and laboratory studies of the antacid and raft-forming properties of Rennie alginate suspension / G.N. Tytgat, G. Simoneau // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – Vol. 23, № 6. – P. 759–765.
42. USP 32 NF 27. US Pharmacopeia, Rockville, Maryland. – 2009. – P. 1088.

43. An improved *in vitro* method for the evaluation of antacids with *in vivo* relevance / vanRiet-Nales D.A. [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2002. – Vol. 53, № 3. – P. 217–225.
44. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux / K.G. Mandel [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 669–690.
45. Фармацевтическая композиция в качестве субстанции антирефлюксного антацидного препарата / М.В. Макаренко [и др.] // Патент Беларуси, No. 17792, 2013.
46. Pharmaceutical composition as a substance for antireflux antacid drug / M.V. Makarenka [et al.] // Patent WO, No.2013/111077, 2013.
47. Макаренко, М.В. Флотирующие системы доставки лекарств: *in vitro* оценка / М.В. Макаренко, С.А. Усанов // Материалы V Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул». – 2014. – Минск. – С. 118–119.
48. Sandmark, S. New principles in the treatment of reflux esophagitis in hiatal hernia / S. Sandmark, L. Zenk // *Svenska Lakartidningen.* – 1964. – Vol. 61. – P. 1940–1944.
49. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease / G.N. Tytgat [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 27, № 3. – P. 249–256.