

УДК 615.252.349.7.014.42'47'67

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТФОРМИНА В ВИДЕ СОВРЕМЕННЫХ РЕКТАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ – ЖЕЛАТИНОВЫХ РЕКТАЛЬНЫХ КАПСУЛ

<sup>1</sup>Провоторова С.И., <sup>2</sup>Степанова Э.Ф., <sup>1</sup>Кирыкина М.В., <sup>2</sup>Полковникова Ю.А.

<sup>1</sup> Воронежский государственный университет, Воронеж;

<sup>2</sup> ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск,  
e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Статья посвящена разработке желатиновых ректальных капсул метформина – антидиабетического лекарственного средства. Исследовано влияние модифицирующих добавок (глицерина, поливинилпирролидона (ПВП), 1,2-пропиленгликоля, натрия альгината) на реологические свойства гелей желатины, формирующих оболочку капсул. Показано, что добавки натрия альгината увеличивают вязкость концентрированных желатиновых растворов и повышают качество получаемых желатиновых ректальных капсул.

**Ключевые слова:** метформин, модифицирующие добавки, натрия альгинат

## POSSIBILITY OF USE METFORMIN IN THE FORM OF MODERN RECTAL MEDICINAL FORMS – GELATINE RECTAL CAPSULES

<sup>1</sup>Provotorova S.I., <sup>2</sup>Stepanova E.F., <sup>1</sup>Kiryakina M.V., <sup>2</sup>Polkovnikova Y.A.

<sup>1</sup> Voronezh State University, Voronezh;

<sup>2</sup>Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

The article is devoted to the development of gelatin rectal capsules metformin – antidiabetic drug. The effect of modifying additives (glycerol, polyvinylpyrrolidone (PVP), 1,2-propylene glycol, sodium alginate) on the rheological properties gelatin gels, forming shell capsules. It is shown that the addition of sodium alginate increases the viscosity of concentrated gelatine solutions and improve the quality of the gelatine rectal capsules.

**Keywords:** metformin, modifying additives, sodium alginate

В настоящее время сахарный диабет (СД) 2 типа представляет серьезную проблему для здравоохранения и всего общества. Актуальность проблемы СД 2 типа объясняется эпидемическими масштабами распространения, и высокой социально-экономической значимостью данной патологии, учитывая различные осложнения, приводящие к инвалидности и увеличению частоты ранней смертности. Для фармакотерапии СД применяются: производные сульфонилмочевины 2 и 3-го поколения; бигуаниды; тизолидиндионы; ингибиторы α-глюкозидазы. Из вышеперечисленных групп сахароснижающих препаратов, ни одна не имеет таких эффектов как производное бигуанидов – метформин.

Метформин с 2005 года является препаратом первой линии фармакологического вмешательства при сахарном диабете 2 типа в рекомендациях Международной Диабетической Федерации (International Diabetes Federation-IDF), с 2006 г. лекарственным препаратом первой линии совместно с нефармакологическим лечением СД 2 типа в рамках рекомендаций Американской Европейской ассоциаций диабетологов (ADA и EASD). С 2007 года метформин – единственный лекарственный препарат в профилактике развития СД 2 типа в рекомендациях ADA [1]. Однако все существующие на

сегодняшний день лекарственные препараты метформина – пероральные лекарственные формы, таблетки, таблетки покрытые оболочкой, пролонгированные таблетки имеют ряд недостатков [5].

Альтернативы получения нового лекарственного средства с вышеперечисленными характеристиками лекарственного препарата первого выбора, к которым относится метформин, пока нет. Одним из путей усовершенствования терапии сахарного диабета является разработка новой лекарственной формы метформина [8].

Усовершенствования ректальных форм, как показывают научные исследования, осуществляются в основном по двум направлениям:

1) поиск и расширение вспомогательных веществ, которые могут использоваться как суппозиторные основы;

2) создание новых ректальных лекарственных форм.

Перспективной и актуальной лекарственной формой являются желатиновые ректальные капсулы. Они представляют собой, заданных размеров емкости, наполненные лекарственными веществами в виде порошка, раствора, эмульсии, суспензии и т.д., что обеспечивает возможность создания пролонгированной лекарственной формы за счет различных технологических методов [9].

Растущий интерес к ректальным желатиновым капсулам объясняется целым рядом особенностей и преимуществ [4]. Желатиновая оболочка стабилизирует многие препараты, чувствительные к окислению, защищает заключенные в ней лекарственные вещества от воздействия нежелательных факторов окружающей среды, поэтому создание рациональной оболочки в технологическом плане имеет большое значение [6].

Желатиновая оболочка капсул должна обладать определенными свойствами: упругостью, пластичностью, прочностью [3]. При этом процесс гелеобразования должен проходить быстро и при повышенных температурах (45 °С). Чтобы обеспечить выполнение этих требований, используют различные модифицирующие добавки, например, глицерин, поливинилпирролидон, 1,2-пропиленгликоль, натрия альгинат [2, 7].

**Цель настоящей работы** – исследование влияния модифицирующих добавок на реологические свойства расплавов желатины и установление оптимальных значений вязкости при температуре капсулирования (45 °С).

#### Материалы и методы исследования

Объектами исследования являлись желатиновые гели и их расплавы различных составов. Использовали пищевую желатину марки К-13 по ГОСТ 11293–89,

#### Составы желатиновых масс с различными модифицирующими добавками

Модифицирующие добавки	Составы желатиновых масс																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
-	+																
Глицерин 6%		+															
Глицерин 8%			+														
Глицерин 10%				+													
Глицерин 12%					+												
Глицерин 14%						+											
1,2-пропиленгликоль 5%							+										
1,2-пропиленгликоль 10%								+									
1,2-пропиленгликоль 15%									+								
1,2-пропиленгликоль 20%										+							
ПВП 4%											+						
ПВП 8%												+					
ПВП 12%													+				
Натрия альгинат 0,1%														+			
Натрия альгинат 0,25%															+		
Натрия альгинат 0,5%																+	
Натрия альгинат 1%																	+

В результате визуальной оценки консистенции желатиновых масс и полученных оболочек из них были отбракованы образцы № 2, 7, 8, 12, 16, 17; оставшиеся образцы подвергли реологическим исследованиям на вискозиметре «Реотест-2» по

глицерин марки «хч» по ГОСТ 6259–75; поливинилпирролидон по ФС 42-3678–98, 1,2-пропиленгликоль марки «хч» ТУ 6-09-2434–81, альгинат натрия по ТУ 15-544–83; концентрация желатины 25%; концентрация глицерина варьировалась в интервале от 6 до 14%, 1,2-пропиленгликоля от 5 до 20%; поливинилпирролидона от 4 до 12% и натрия альгината от 0,1 до 1%.

Реологические параметры расплавов гелей желатины (динамическая вязкость  $\eta$ , напряжение сдвига  $\tau$ ) измеряли с помощью структурного ротационного вискозиметра «Реотест-2» с коаксиальными цилиндрами, при температуре 45 °С.

Напряжение сдвига  $\tau$  (Па) рассчитывали по формуле:

$$\tau = Z \cdot \alpha, \quad (1)$$

где  $\alpha$  – показания шкалы индикаторного прибора;  $Z$  – константа цилиндра, Н/м<sup>2</sup>·1/дел.

Динамическую вязкость  $\eta$  (Па·с) рассчитывали по формуле:

$$\eta = \tau/D, \quad (2)$$

где  $\tau$  – напряжение сдвига, Па;  $D$  – скорость деформации, с<sup>-1</sup>.

Строили зависимости средних значений напряжения сдвига и динамической вязкости от градиента приложенной скорости.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Для изучения реологических свойств были приготовлены 17 образцов желатиновых масс с различными модифицирующими добавками, представленные в таблице.

показателям: динамическая вязкость, напряжение сдвига, в зависимости от скоростей сдвига, и на основании полученных данных особый интерес представляет состав № 15, результаты которого представлены на рис. 1, 2.

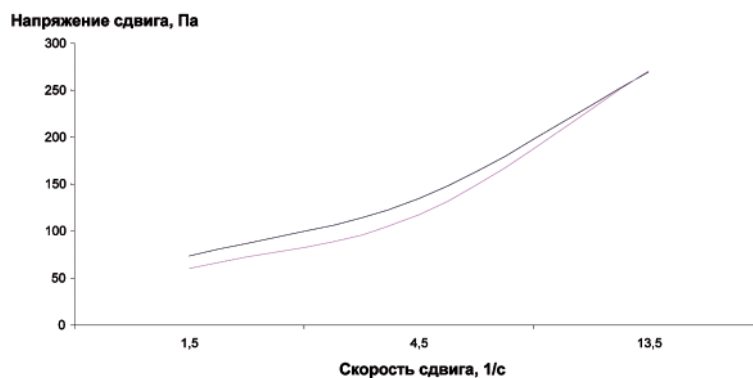


Рис. 1. Кривая течения образца № 15

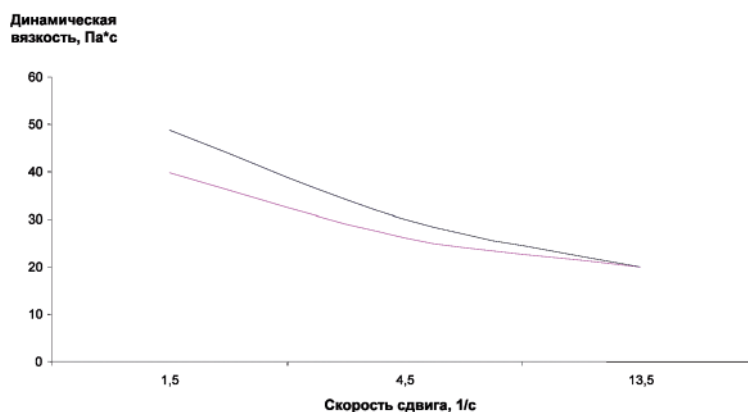


Рис. 2. Кривая вязкости образца № 15

Результаты исследования реологических свойств расплавов желатины с модифицирующими добавками при малых скоростях деформации и напряжений сдвига показали, что натрия альгинат оказывает антипластифицирующее действие, что выражается в увеличении напряжения сдвига и динамической вязкости. Следовательно, с целью совершенствования технологического процесса приготовления желатиновой массы технологичным является состав № 15.

**Заключение**

В работе исследовано влияние модифицирующих добавок: глицерина, поливинилпирролидона, 1,2-пропиленгликоля и натрия альгината на реологические свойства гелей желатины, формирующих оболочку капсул. Показано, что добавки натрия альгината, в концентрации 0,25 %, увеличивают вязкость желатиновой массы при температуре 45 °С, что будет способствовать получению качественной и более стабильной лекарственной формы.

**Список литературы**

1. Балаболкин М.И. Эффективность и место сиафора (метформина) в терапии сахарного диабета 2 типа / М.И. Балаболкин, В.М. Кремнинская // Сахарный диабет. – 2001. – № 1. – С. 1–10.
2. Богданов В.Д. Структурообразователи и рыбные композиции / В.Д. Богданов, Т.М. Сафронова. – М.: ВНИРО, 1993. – 172 с.

3. Головкин В.А. Лекарственные средства для ректального введения / В.А. Головкин, Л.Л. Пешехонова, Е.Н. Лукаш // Врачеб. дело. – 1984. – № 11. – С. 7–11.
4. Давигора И.В. Исследования в области технологии производства желатиновых капсул: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харьков, 1981. – 28 с.
5. Демидова И.Ю. Механизм действия и клиническое применение метформина (сиофор®): обзор литературы / И.Ю. Демидова, Т.В.Горохова // Фарматека. – 2009. – № 17. – С. 10–14.
6. Драник Л.И. Мягкие лекарственные формы и вспомогательные вещества для их производства // Фармацевтич. журн. – 1990. – № 3. – С. 45–47.
7. Измайлова В.Н. Структурообразование в белковых системах / В.Н. Измайлова, П.А. Ребиндер. – М., Наука, 1974. – 268 с.
8. Терехова А.Л. Метформин – 50 лет в клинической практике / А.Л.Терехова, А.В. Зилов // Лечащий врач. – 2008. – № 3. – С. 16–19.
9. Хомутов Л.И. Влияние алифатических спиртов на структурообразование в растворах желатины / Л.И. Хомутов, И.А. Лашек, В.А. Шеенсон // Коллоид. журн. – 1984. – Т.57, №1. – С. 177.

**Рецензенты:**

Молчанов Г.И., д.фарм.н., профессор, профессор кафедры экономики и управления ГОУ ВПО «Российский государственный торгово-экономический университет» Пятигорский филиал, г. Пятигорск;  
 Репс В.Ф., д.б.н., зав. кафедрой «СКСиТ» КМВИС ГОУ ВПО ГОУ ВПО «Южно-Российский государственный университет экономики и сервиса», г. Шахты.