

КОМПЛЕКСНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫБОРУ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ СУБСТАНЦИИ НЕЙРОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Полковникова Ю.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет», 394006 г. Воронеж, ул. Студенческая, 3, e-mail: juli-polk@mail.ru

Методом диспергирования в системе «жидкость-жидкость» получены образцы микрокапсул афобазола в различных условиях; варьировали концентрацией раствора пленкообразователя, объемным соотношением фаз эмульсии, температурой среды. Проведен выбор оптимальных условий микрокапсулирования с последовательным использованием методов экспертного оценивания Борда и БОФа. При использовании критерия наибольшего результата выбран лучший образец, полученный при соотношении фаз 1:5, с концентрацией раствора желатина 30%, при температуре диспергирования 50°C. Исследованы биофармацевтические характеристики образцов, полученных в вышеуказанных условиях и имеющих размер 0,1-0,25 мм, 0,25-0,5 мм, 0, 5-1,0 мм. Установлена зависимость степени высвобождения действующего вещества от размера микрокапсул. За 120 минут эксперимента из самых крупных микрокапсул наблюдалось более медленное и равномерное высвобождение – 22 % действующего вещества.

Ключевые слова: микрокапсулирование, метод экспертных оценок, показатели качества, биофармацевтические исследования

MULTIPLE INVESTIGATIONS OF THE OPTIMAL CONDITIONS OF MICROENCAPSULATION OF DRUG SUBSTANCES NEUROTROPIC ACTION

Polkovnikova Y.A.¹

¹Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Voronezh state University», 394006, Voronezh, street, Student, 3, e-mail: juli-polk@mail.ru

The method of dispersing in the "liquid-liquid" obtained samples of microcapsules of afobazol in different conditions; varied concentration of the solution of the film former, the volume ratio of emulsion phase, an ambient temperature. An optimal range of conditions consistent with the use of microencapsulation methods for expert evaluation Borda and BOFa. By using the greatest result chosen criterion best pattern obtained by phase ratio of 1: 5, with a concentration of 30% gelatin solution at a temperature of 50°C dispersion. Investigated biopharmaceutical characteristics of samples obtained under the above conditions and having the size of 0,1-0,25 mm, 0,25-0,5 mm, 0, 5-1,0mm. The dependence of the degree of active substance release from the size of the microcapsules. 120 minutes of the experiment the largest of the microcapsules was observed over a slow and uniform release of 22% of active substance.

Keywords: microencapsulation, the method of expert assessments, quality indicators, biopharmaceutical research

В соответствии с Федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» приоритетным является разработка новых лекарственных препаратов, обладающих эффективностью, высоким профилем безопасности, доступностью для населения и конкурентоспособностью на фармацевтическом рынке.

Одной из наиболее современных форм, в которые вводят действующие вещества с целью их оптимальной доставки, пролонгирования, защиты от внешних неблагоприятных воздействий являются микрокапсулы [2,5].

Методом диспергирования в системе «жидкость-жидкость» получены микрокапсулы афобазола [4,6].

Целью настоящей работы является поиск оптимальных условий проведения процесса микрокапсулирования афобазола методом экспертных оценок, а также проведение биофармацевтических исследований наилучшего образца.

Материалы и методы исследования

На первом этапе исследований осуществлен выбор оптимальных прописей микрокапсул, основанный на комплексе методов, широко используемых для оценки эффективности инвестиционных проектов [1,3].

В качестве интегральной оценки качества использовали последовательное применение к рассматриваемым объектам методов Борда и БОФа.

Метод Борда используется при неравнозначности показателей. Исследователю необходимо установить весовые коэффициенты, небольшие ошибки при выборе весовых коэффициентов, или наличие корреляционной зависимости как правило, приводят к существенному искажению результата.

Метод БОФа наиболее трудоемок, но при этом допускает наличие небольшой корреляцию факторов и мультиколлинеарность. Кроме того, он позволяет применять вместе с количественной шкалой оценок и качественную. Он достаточно широко используется в экономике для оценки эффективности и сравнительного анализа [3].

Влияние биофармацевтических факторов, таких как технология и природа использованных вспомогательных компонентов, на динамику и степень высвобождения действующих веществ - «тест растворение» проводили в соответствии с требованиями ОФС 42-0135-09 на приборе «Вращающаяся корзинка» в 1000 мл 0,01 М раствор кислоты хлористоводородной при скорости вращения корзинки 100 об/мин, температура $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Каждые 15 минут отбирали пробу, полученный раствор отфильтровывали и определяли оптическую плотность полученного раствора спектрофотометрически при длине волны 304 нм.

Содержание афобазола в процентах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot 100}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot l \cdot a \cdot V_{\text{al}}}$$

где A – оптическая плотность исследуемого раствора; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения РСО афобазола в 0,01 М растворе хлористоводородной кислоты при λ_{304} , a – содержание афобазола в навеске, г; l – толщина кюветы, см; V_{al} – объем аликвоты диализата, взятый для приготовления фотометрируемого раствора, мл.

Результаты исследования и их обсуждение

Факторами, определяющими процесс эмульгирования, является концентрация раствора полимера, объемное соотношение фаз эмульсии, температура среды и гидродинамический режим перемешивания [8]. Поэтому на первом этапе исследований был осуществлен поиск оптимальных условий проведения процесса, позволяющих получать преимущественно микрокапсулы выбранного размера с высоким технологическим выходом.

Для проведения комплексной оценки эффективности выполнен сравнительный анализ и выбор составов. Так как результирующие показатели зависят от трех факторов, каждый из которых принимает четыре значения, полнофакторный эксперимент включает $4^3=64$ эксперимента, результаты по каждому из которых представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты определения основных технологических и биофармацевтических характеристик микрокапсул

| № образца | Концентрация желатина | Соотношение фаз эмульсии | Температура | Интенсивность высвобождения | Процентное содержание микрокапсул размером более 500 мкм | Технологический выход | Количественное содержание афобазола |
|-----------|-----------------------|--------------------------|-------------|-----------------------------|--|-----------------------|-------------------------------------|
| 1 | 26 | 1:5 | 20 | 193 | 63,4 | 65 | 83,1±0,8 |
| 2 | | | 30 | 189 | 57,5 | 68 | 82,7±0,4 |
| 3 | | | 40 | 190 | 58,7 | 69 | 80,2±0,7 |
| 4 | | | 50 | 196 | 60,1 | 70 | 83,4±0,2 |
| 5 | 26 | 1:10 | 20 | 183 | 73,1 | 68 | 84,2±0,7 |
| 6 | | | 30 | 196 | 74,8 | 67 | 85,8±0,4 |
| 7 | | | 40 | 185 | 74,9 | 62 | 83,5±0,3 |
| 8 | | | 50 | 187 | 75,2 | 63 | 82,3±0,3 |
| 9 | 26 | 1:15 | 20 | 192 | 52,3 | 65 | 83,4±0,8 |
| 10 | | | 30 | 195 | 50,4 | 67 | 82,3±0,6 |
| 11 | | | 40 | 200 | 51,7 | 64 | 86,4±0,7 |
| 12 | | | 50 | 195 | 52,2 | 55 | 83,6±0,7 |
| 13 | 26 | 1:20 | 20 | 185 | 46,2 | 58 | 82,1±0,4 |
| 14 | | | 30 | 188 | 42,9 | 59 | 84,2±0,5 |
| 15 | | | 40 | 188 | 40,3 | 54 | 81,2±0,3 |
| 16 | | | 50 | 192 | 41,8 | 59 | 84,7±0,7 |
| 17 | 28 | 1:5 | 20 | 186 | 76,0 | 69 | 81,5±0,2 |
| 18 | | | 30 | 185 | 76,1 | 76 | 83,7±0,6 |
| 19 | | | 40 | 184 | 78,2 | 73 | 81,7±0,8 |
| 20 | | | 50 | 180 | 79,3 | 71 | 84,1±0,3 |
| 21 | 28 | 1:10 | 20 | 193 | 79,2 | 69 | 82,7±0,6 |
| 22 | | | 30 | 187 | 80,1 | 68 | 83,3±0,1 |
| 23 | | | 40 | 186 | 82,3 | 71 | 82,5±0,3 |
| 24 | | | 50 | 180 | 83,1 | 70 | 82,6±0,3 |
| 25 | 28 | 1:15 | 20 | 190 | 72,8 | 73 | 81,8±0,2 |
| 26 | | | 30 | 195 | 70,1 | 68 | 84,1±0,5 |
| 27 | | | 40 | 205 | 69,1 | 72 | 81,6±0,7 |
| 28 | | | 50 | 193 | 67,4 | 69 | 83,1±0,4 |
| 29 | 28 | 1:20 | 20 | 193 | 63,2 | 80 | 84,2±0,7 |
| 30 | | | 30 | 192 | 64,6 | 75 | 82,2±0,5 |
| 31 | | | 40 | 190 | 62,7 | 80 | 83,4±0,4 |
| 32 | | | 50 | 180 | 65,7 | 81 | 83,1±0,4 |
| 33 | 30 | 1:5 | 20 | 167 | 75,3 | 86 | 86,1±0,7 |
| 34 | | | 30 | 165 | 77 | 89 | 84,2±0,4 |
| 35 | | | 40 | 164 | 73,1 | 87 | 85,6±0,5 |
| 36 | | | 50 | 163 | 72,8 | 87 | 81,2±0,8 |
| 37 | 30 | 1:10 | 20 | 178 | 69,1 | 76 | 84,3±0,6 |
| 38 | | | 30 | 178 | 70,2 | 76 | 83,6±0,8 |
| 39 | | | 40 | 185 | 73,6 | 75 | 85,1±0,6 |
| 40 | | | 50 | 180 | 75,5 | 82 | 86,6±0,4 |
| 41 | 30 | 1:15 | 20 | 180 | 71,4 | 81 | 81,6±0,3 |
| 42 | | | 30 | 176 | 67,2 | 78 | 82,1±0,5 |
| 43 | | | 40 | 178 | 69,2 | 82 | 84,1±0,4 |

| | | | | | | | |
|----|----|------|----|-----|------|----|----------|
| 44 | | | 50 | 175 | 71,2 | 79 | 83,1±0,7 |
| 45 | 30 | 1:20 | 20 | 190 | 68,7 | 84 | 83,6±0,7 |
| 46 | | | 30 | 193 | 70,6 | 88 | 85,0±0,5 |
| 47 | | | 40 | 186 | 71,5 | 86 | 84,6±0,5 |
| 48 | | | 50 | 196 | 72,3 | 82 | 84,2±0,4 |
| 49 | 32 | 1:5 | 20 | 180 | 78,3 | 78 | 85,1±0,6 |
| 50 | | | 30 | 175 | 79,1 | 80 | 83,9±0,7 |
| 51 | | | 40 | 175 | 80,3 | 82 | 84,0±0,7 |
| 52 | | | 50 | 170 | 85,9 | 80 | 83,9±0,4 |
| 53 | 32 | 1:10 | 20 | 172 | 72,1 | 71 | 83,2±0,8 |
| 54 | | | 30 | 170 | 74,2 | 72 | 83,0±0,4 |
| 55 | | | 40 | 166 | 76,9 | 71 | 82,8±0,9 |
| 56 | | | 50 | 166 | 77,1 | 73 | 81,2±0,5 |
| 57 | 32 | 1:15 | 20 | 178 | 68,2 | 74 | 82,0±0,9 |
| 58 | | | 30 | 174 | 75,2 | 78 | 84,5±0,4 |
| 59 | | | 40 | 176 | 67,4 | 75 | 82,1±0,3 |
| 60 | | | 50 | 176 | 65,3 | 74 | 84,5±0,4 |
| 61 | 32 | 1:20 | 20 | 181 | 53,5 | 82 | 84,5±0,9 |
| 62 | | | 30 | 186 | 55 | 79 | 82,3±0,4 |
| 63 | | | 40 | 179 | 51,4 | 76 | 82,5±0,7 |
| 64 | | | 50 | 183 | 49,1 | 80 | 81,2±0,7 |

Для каждого из рассматриваемых показателей качества определили специальный эталон бальных оценок. Допустимые значения каждого показателя определены в таблице 2.

Таблица 2

Границы допустимых значений показателей качества

| № п/п | Наименование показателя | Границы оптимальных значений |
|-------|--|------------------------------|
| 1 | Интенсивность высвобождения, мкг/мл | 163-205 |
| 2 | Процентное содержание микрокапсул с размером более 500 мкм | 40-80 |
| 3 | Технологический выход, % | 55-90 |
| 4 | Количественное содержание афобазола, % | Максимально возможное |

Решение задачи по методу Борда. Варианты ранжируются по каждому показателю в порядке убывания с присвоением им соответствующих значений ранга, затем подсчитывается суммарный ранг. Победителем процедуры выбора становятся проекты с максимальным значением суммарного ранга.

Для выбора прописи использовали критерий наибольшего результата: тот образец лучше, которому соответствует наибольшее число баллов. Это образец 51. Выше среднего оказались образцы с номерами: 33, 34,35,36,40,46,49,50,51,52,55,56.

Решение задачи по методу БОФа. Используя критерий наибольшего результата, выбрали лучший образец – №36, полученный при соотношении фаз 1:5, с концентрацией раствора желатина 30%, при температуре диспергирования 50⁰С. Следующие по качеству образцы № 34,35 [7].

Таким образом, проведенные исследования по определению оптимального состава и размера позволили продолжить изучение микрокапсул, содержащих 30 % полимера в оболочке, размером 0,5-1,0 мм.

На следующем этапе были проведены биофармацевтические исследования образцов, полученных в вышеуказанных условиях и имеющих различный размер. Результаты

определений интенсивности высвобождения афобазола в кислую среду в течение 2 часов микрокапсул представлены на рисунке 1.

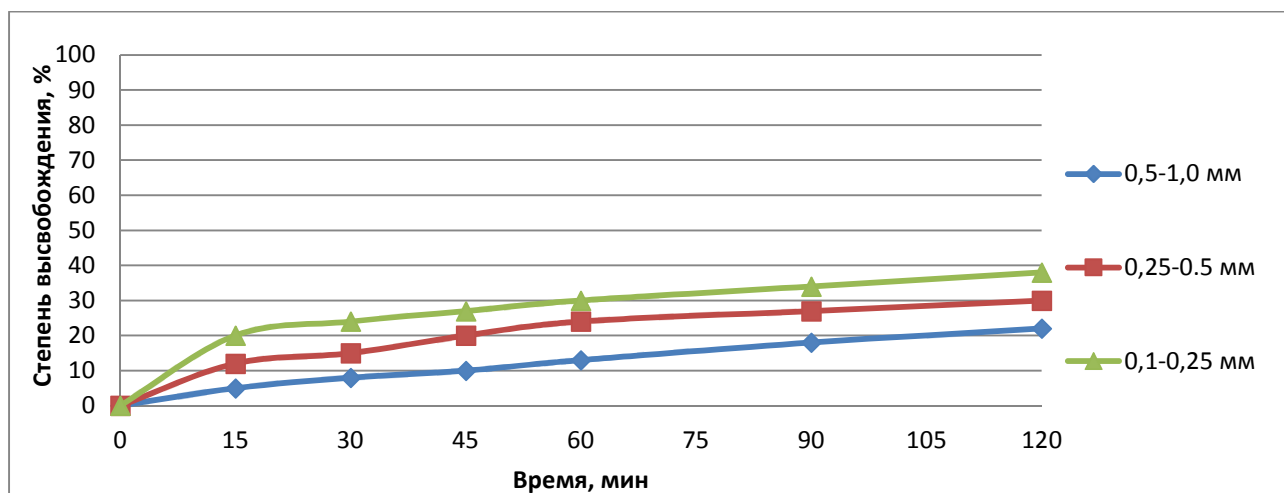


Рис.1. Диаграмма высвобождения афобазола из микрокапсул в зависимости от размера

В значительной степени на скорость диффузии влияет диаметр частиц, определяющий поверхность диффузии. Так, чем меньше микрокапсулы, тем в меньшей степени влияет толщина оболочки на интенсивность высвобождения лекарственного вещества. За 120 минут эксперимента из микрокапсул среднего размера высвобождение увеличилось до 30 % и у самых мелких до 38 %. Установлено более пролонгированное и равномерное высвобождение из микрокапсул размера 0,5-1,00 мм (образец № 36), так к 120 минутам высвободилось 22% афобазола.

Выводы

Проведен выбор оптимальных условий микрокапсулирования с последовательным использованием методов экспертного оценивания Борда и БОФа. При использовании критерия наибольшего результата выбран лучший образец, полученный при соотношении фаз 1:5, с концентрацией раствора желатина 30%, при температуре диспергирования 50⁰С. Исследованы биофармацевтические характеристики образцов, полученных в вышеуказанных условиях и имеющих размер 0,1-0,25 мм, 0,25-0,5 мм, 0, 5-1,0 мм. Установлена зависимость степени высвобождения действующего вещества от размера микрокапсул. За 120 минут эксперимента из самых крупных микрокапсул наблюдалось более медленное и равномерное высвобождение – 22 % действующего вещества.

Исследования выполнены при поддержке гранта Совета по грантам Президента РФ МК-3317.2015.7.

Список литературы

1. Ларичев О. И. Теория и методы принятия решений : учебник / О. И. Ларичев. — М. : Логос, 2006. — 391 с.
2. Микрокапсулы: перспективы использования в современной фармацевтической практике / Э.Ф. Степанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5; URL: www.science-education.ru/119-14927 (дата обращения: 07.07.2015).
3. Ногин В. Д. Принятие решений при многих критериях. Учебно-методическое пособие / В. Д. Ногин. — СПб.: Издательство «ЮТАС», 2007. — 104 с.
4. Полковникова, Ю.А. Биофармацевтические исследования спансул афобазола in vitro / Ю.А. Полковникова, Э.Ф. Степанова, И.Я. Куль // Науч. ведомости БелГУ. сер. : Медицина, фармация. – 2010. - №10. – С. 89-92.
5. Полковникова Ю.А. Возможности создания пролонгированных лекарственных форм афобазола (обзор) / Ю.А. Полковникова, Э.Ф. Степанова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 4. - № 13. – С. 190-193.
6. Полковникова, Ю.А. Изучение влияния условий микрокапсулирования на физико-технологические характеристики микрокапсул афобазола / Ю.А. Полковникова, Э.Ф. Степанова, И.Я. Куль // Успехи современного естествознания. – 2011. - №5. – С. 75-77.
7. Полковникова, Ю.А. Экспериментальное обоснование технологических параметров микрокапсулирования афобазола методом математического планирования / Ю.А. Полковникова, Э.Ф. Степанова // Вестник ВГУ. сер.: Химия. Биология, Фармация. – 2014. - № 2. – С. 121.
8. Постраш Я.В. Микрокапсулирование в фармации – современное состояние и перспективы / Я.В. Постраш, О.М. Хишова // Вестник фармации. – 2010. – №2 (48). – С. 1-7.

Рецензенты:

Пантюхин А.В., д.фарм.н., доцент, зав. каф. фармацевтической технологии и биотехнологии ГБОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов;

Сливкин А.И., д.фарм.н., проф., зав. каф. фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного университета, г. Воронеж.