



РАЗРАБОТКА ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ МИКРОКАПСУЛ С МЕТРОНИДАЗОЛОМ

**Н.В. Автина¹, Д.И. Писарев¹
И.В. Спичак¹, Т.А. Панкрушева²
О.С. Воронкова¹**

¹⁾ *Белгородский государственный
университет*

²⁾ *Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: avtina@bsu.edu.ru

В статье изложен анализ фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств России, разработка и стандартизация лекарственной формы антипротозойного действия на основе микрокапсул с метронидазолом. В результате проведенных научно-экспериментальных исследований разработан состав и оптимальная технология поликомпонентного сиропа на основе фруктозы с включением микрокапсул метронидазола и жидкого экстракта.

Ключевые слова: сироп, микрокапсулы, метронидазол, детская лекарственная форма, технология, фармацевтический анализ, протозойные заболевания.

Протозойные заболевания широко распространены в современном мире. В настоящее время существует достаточное количество антипротозойных препаратов и соответствующих схем лечения. Однако, несмотря на распространенность указанных заболеваний в детском возрасте, доля лекарственных форм для детей на фармацевтическом рынке России очень мала. Таким образом, актуальным в настоящее время является разработка детских лекарственных форм антипротозойного действия.

Целью работы является разработка оригинальной детской лекарственной формы на основе микрокапсул с метронидазолом. Для достижения поставленной цели разработана концепция исследования, включающая шесть этапов: маркетинговый анализ фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств; разработка и обоснование состава поликомпонентной лекарственной формы; подбор оптимальной технологии микрокапсул с метронидазолом; стандартизация лекарственного растительного сырья (цветков пижмы и корневищ девясила); разработка технологии получения жидкого экстракта на основе лекарственного растительного сырья; стандартизация жидкого экстракта; оценка качества поликомпонентного сиропа по критериям нормативной документации (НД).

На начальном этапе исследования осуществлен маркетинговый анализ фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств (ЛС) Российской Федерации.

На основе официальных источников информации о ЛС сформирован информационный массив, включающий 444 препарата для лечения протозойных заболеваний, применяемых на Российском рынке, которые насчитывают 56 торговых названий и содержат 14 действующих веществ.

В ходе анализа структуры ассортимента антипротозойных средств по группам АТХ-классификации выявлено, что ее формируют 4 фармакотерапевтические группы. Свыше 89,2% по количеству торговых наименований и 97,74% по количеству препаратов антипротозойных средств относится к группе J – противомикробные препараты.

В структуре противомикробных препаратов преобладают средства для системного применения – 42,0% по количеству торговых наименований и 42,17% по количеству лекарственных препаратов; сульфаниламиды – 22% и 35,25% соответственно. Кроме того, ассортимент формируют пенициллины (20% торговых названий и 11,29% наименований препаратов), макролиды (10% и 6,91%), противогрибковые антибиотики (6% и 4,38% соответственно).

Сегментационный анализ вышеуказанных препаратов по производственному признаку свидетельствует, что 54,95% ассортимента представляют препараты отечественного производства.

Анализ ЛС зарубежного производства показал, что всего зарегистрированы предложения 17 стран. Среди них первый рейтинг принадлежит Нидерландам – 52%, второй – Индии (13,5%), далее следуют Польша (8,5%), Китай (6,5%), Франция (4,5%) и т.д. В число отечественных фармацевтических фирм, зарегистрировавших свои препараты, входят Синтез АКО (17,62% ЛС), Обновление ПФК (9,02%), Биохимик (9,43%) и другие.

При изучении структуры ассортимента по видам лекарственных форм установлено, что доминирующее количество антипротозойных ЛС выпускается в твердой лекарственной форме – 86,71%. Меньшую долю занимают жидкие формы и мягкие формы – 6,98% и 6,31% соответственно.

Среди твердых лекарственных форм преобладают таблетки (85,24%), остальные приходятся на субстанции (5,42%), лиофилизированные порошки (9,04%), капсулы (0,30%). Среди жидких лекарственных форм преобладают растворы для инфузий – 47,06%. В ассортименте встречаются также растворы для инъекций – 20,59%, сиропы – 5,88%, суспензии – 14,71% и растворы-концентраты – 11,76%. Среди мягких лекарственных форм преобладают суппозитории – 34,62%. В ассортименте присутствуют: мази – 23,08%, крема – 30,77%, гели – 11,54%.

На основе проведенного исследования разработан макроконтур фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств, который представлен противомикробными препаратами – 97,74%, а именно для системного применения – 42,17%, к которым относится используемое МНН – метронидазол – 41,22%; производятся отечественными производителями – 54,95%, из которых большая доля приходится на Синтез АКО – 17,62%. Большинство антипротозойных средств – монокомпонентные препараты – 94,14%, в основном представленные в виде твердых лекарственных форм – 86,71%, среди которых первое место занимают таблетки – 85,24%. Индекс обновления ассортимента составил 13,8%.

В результате маркетингового анализа рынка антипротозойных ЛС выявлен недостаток отечественных поликомпонентных препаратов, а также детских лекарственных форм вышеуказанных ЛС.

На следующем этапе исследования нами разработаны состав и технология поликомпонентной лекарственной формы антипротозойного действия, а именно сиропа с включением микрокапсул и жидкого экстракта.

При разработке детского сиропа первоначально необходимо было разработать состав и технологию микрокапсул с метронидазолом. Включение метронидазола в микрокапсулы позволило осуществить маскировку неприятного горького вкуса лекарственного средства, а также пролонгирование фармакологического действия.

Изготовление микрокапсул проводили физическим методом – как наиболее оптимальным. Подбор метода осуществлялся на основе физико-химических свойств метронидазола [2, 3, 5].

Для получения микрокапсул методом диспергирования в несмешивающихся жидкостях необходимо наличие двух фаз – гидрофильной и гидрофобной. Для предотвращения постепенного растворения микрокапсул и равномерного распределения их в сиропе оболочка микрокапсул должна быть гидрофобной. При подборе состава расплава – будущей оболочки микрокапсул изучены следующие ингредиенты: воск пчелиный и масло какао в различных соотношениях между собой. В качестве дисперсионной среды, т.е. диспергируемой жидкости изучены: вода очищенная, масло подсолнечное, глицерин, вазелиновое масло, раствор натрия – карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ).

В результате проведенного эксперимента по выбору технологии и состава гидрофобных микрокапсул были получены результаты, из которых выбран оптимальный состав из семи изученных модельных образцов микрокапсул, представляющий собой сочетание воска пчелиного и масло какао в соотношении 3:2, где дисперсионной средой является 2% раствор Na-КМЦ.

В модельный образец гидрофобных составов оболочек микрокапсул вводили метронидазол в различных соотношениях от 1:1 до 1:3. По результатам включения ле-

Приготовленный сироп представляет собой жидкость желто-коричневого цвета, ароматного запаха, вязкой консистенции с распределенными в нем светло-желтыми микрокапсулами неправильной формы, плотностью 1,274 г/мл.

Известно, что при разработке лекарственной формы существует необходимость стандартизации на каждом этапе технологического процесса, в том числе и проведение химического анализа. Поэтому, на последнем этапе проведен химический анализ исходных веществ, промежуточных и готового продукта по показателям: качественное и количественное содержание.

Первоначально осуществляли стандартизацию исходных веществ. Для подтверждения подлинности субстанции использовался метод УФ-спектроскопии, качественный анализ на основании химических реакций.

Для количественного определения вещества в субстанции использован метод УФ-спектрофотометрии по собственному поглощению препарата 0,002% раствора метронидазола в кислоте хлористоводородной. Расчёт содержания вещества в субстанции проводили относительно раствора рабочего стандартного образца, который готовили в условиях аналогичных исследуемому веществу. Количественное содержание метронидазола в субстанции составило 100.1 ± 2.4 %, что свидетельствует о соответствии субстанции требованиям НД.

Лекарственное растительное сырьё пижмы необходимо для разработки жидкого экстракта, вводимого в конечную лекарственную форму – сироп. Стандартизацию цветков пижмы проводили по содержанию действующих компонентов – фенолкарбоновых кислот.

Установление подлинности препарата проводили на основании качественных реакций, метода тонкослойной хроматографии с детекцией в УФ-свете.

Количественное содержание фенолкарбоновых кислот в сборе ЛРС составило 1.2 ± 0.78 %, что свидетельствует о соответствии сырья требованиям НД.

Количественный анализ проводился по содержанию в экстракте фенолкарбоновых кислот. Результаты УФ-спектрофотометрии представлены на рис. 1. Количественное содержание фенолкарбоновых кислот в экстракте составило 1.1 ± 0.8 %, что свидетельствует о правильном выборе технологии экстракции.

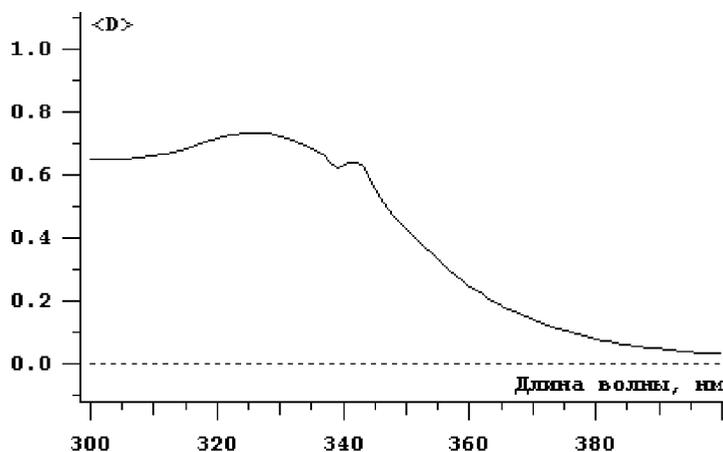


Рис. 1. УФ-спектр фенолкарбоновых кислот жидкого экстракта

Конечным химическим анализом является анализ разработанной лекарственной формы.

После изготовления, микрокапсулы с метронидазолом, предназначенные для включения в сироп были подвергнуты химическому анализу для оценки степени включения действующего вещества в состав лекарственной формы. УФ-спектр метронидазола в микрокапсулах представлен на рис. 2.

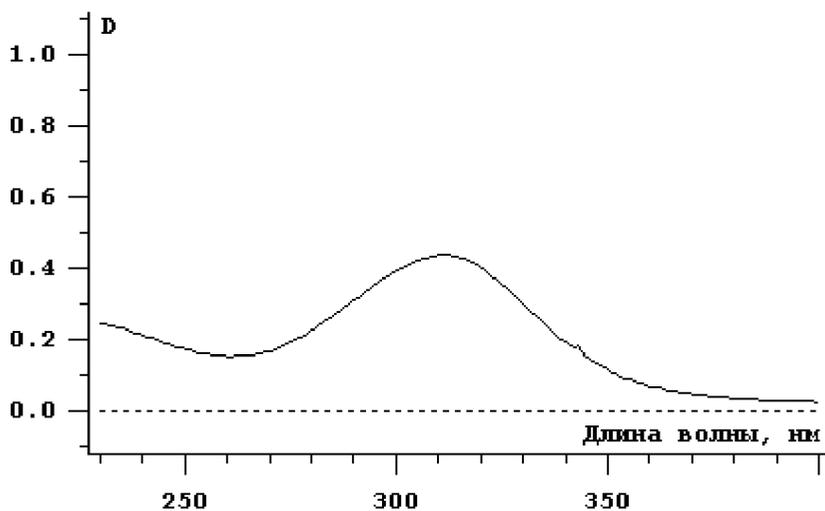


Рис. 2. УФ-спектр метронидазола в микрокапсулах

Количественное содержание метронидазола в микрокапсулах составило $98,7 \pm 1,04\%$, что свидетельствует о полном включении субстанции метронидазола в микрокапсулы.

В результате количественного определения фенолкарбоновых кислот в сиропе методом УФ-спектрофотометрии был получен график, представленный на рис. 3.

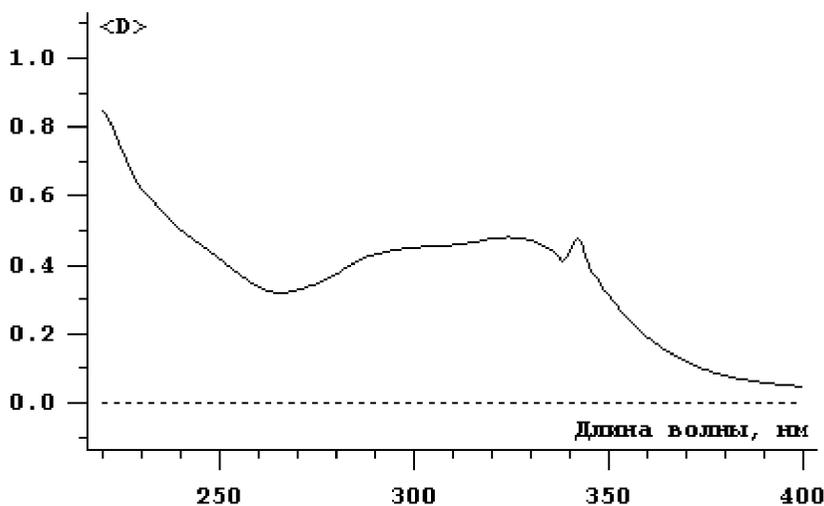


Рис. 3. УФ-спектр фенолкарбоновых кислот в сиропе

Количественное содержание фенолкарбоновых кислот в сиропе составило $0,1 \pm 0,0063\%$, что свидетельствует о правильно подобранном технологическом процессе изготовления лекарственной формы.

Т.о., на основании проведенных научно-экспериментальных исследований разработан состав, технология и проведена оценка качества детской лекарственной формы антипротозойного действия, представляющей собой сироп на основе фруктозы с микрокапсулами метронидазола.

Выводы

1. Проведен ассортиментный анализ фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств РФ, для чего сформирован информационный массив, включающий 444 препарата, которые насчитывают 56 торговых названий и содержат 14 действующих веществ. Разработан макроконтур фармацевтического рынка антипротозойных лекарственных средств, который представлен противомикробными препаратами — $97,74\%$, а именно противомикробными для системного применения — $42,17\%$, к

которым относится используемое МНН – метронидазол – 41,22%; производятся отечественными производителями – 54,95%, из которых большая доля приходится на Синтез АКО – 17,62%. Большинство антипротозойных средств – монокомпонентные препараты – 94,14%, в основном представленные в виде твердых лекарственных форм – 86,71% среди которых первое место занимают таблетки – 85,24%. Индекс обновления составил 13,8%.

2. Проведено количественное определение метронидазола в субстанции УФ-спектрофотометрическим методом при длине волны 312 нм в среде 96% этилового спирта. Результаты стандартизации – $99,8\% \pm 1,8\%$ свидетельствуют о соответствии субстанции требованиям нормативной документации.

3. Разработан состав сбора, включающий в себя цветки пижмы и корневища с корнями девясила, применяемый в качестве полупродукта для изготовления жидкого экстракта. Лекарственное растительное сырье для изготовления сбора используется в соотношении 1:1. Проведена стандартизация сбора по количественному содержанию фенолкарбоновых кислот, которое составило $1,088\% \pm 0,78\%$.

3. Разработана технология получения гидрофобных микрокапсул с метронидазолом методом диспергирования в несмешивающихся жидкостях. Горячий гидрофобный расплав с распределенным в нем действующим веществом диспергируется в дисперсионной среде с помощью мешалки со скоростью 503 оборота в минуту. В результате охлаждения мельчайшие частицы распределенного в расплаве метронидазола покрываются гидрофобной оболочкой. Получившиеся капсулы отделяются от раствора дисперсионной среды многократным промыванием водой и последующей сушке.

4. В качестве гидрофобной оболочки микрокапсул экспериментально обоснован и подобран оптимальный состав, из семи изученных модельных образцов. Ингредиенты расплава подбирались в различных соотношениях между собой. Оптимальным является состав, представляющий собой расплав масло какао-воск в соотношении 2:3. Кроме того, на основании экспериментальных исследований из пяти изученных образцов дисперсионных сред отобрана оптимальная среда для формирования микрокапсул – 2% раствор натрия-карбоксиметилцеллюлозы.

5. Экспериментально определено оптимальное соотношение между метронидазолом и гидрофобным расплавом, которое составило 1:3. Проведена оценка включения метронидазола в микрокапсулы методом УФ-спектрофотометрии. Установлено, что метронидазол в результате технологического процесса практически полностью включается в состав микрокапсул и составляет $98\% \pm 1,2\%$.

6. Разработан состав и подобрана оптимальная технология жидкого экстракта из фитокомплекса пижма-девясил. В качестве оптимального экстрагента экспериментально подобран спирт этиловый 40%. Проведена оценка качества экстракта по следующим показателям: описание, подлинность, концентрация спирта, содержание действующих веществ.

7. Разработан состав и оптимальная технология поликомпонентного сиропа на основе фруктозы с включением микрокапсул метронидазола и жидкого экстракта. Предложена его технологическая схема, состоящая из следующих технологических стадий: изготовление микрокапсул с метронидазолом; изготовление жидкого экстракта; изготовление сиропа; введение микрокапсул и жидкого экстракта в сироп. Проведена стандартизация лекарственной формы по содержанию действующих веществ.

Литература

1. Дремова, Н.Б. Концепции маркетинговых исследований по анализу и прогнозированию рынка лекарственных средств / Н.Б. Дремова, Е.В. Лазарева // Фармация. – 1996. – №1. – С. 27-29.
2. Микрокапсулы. Микрокапсулирование. Применение микрокапсул. Технология микрокапсулирования // www.protabletki.ru/rus/teho/page20.html.
3. Микрокапсулы, способ изготовления и их применение // www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_6/medicine_374.shtml.
4. Падейская, Е.Н. 5-Нитроимидазолы – антимикробные препараты для лечения анаэробных и протозойных инфекций / Е.Н. Падейская // CONSILIUM medicum. – 2004. – № 6. – С. 1-16.
5. Солодовник, В.Д. Микрокапсулирование / В.Д. Солодовник. – М., 1980. – 120 с.



DEVELOPMENT OF CHILDREN'S MEDICAL FORM BASED ON METRONIDAZOL MICROCAPSULES

N.V. Avtina¹, D.I. Pisarev¹

I.V. Spichak¹, T.A. Pankrusheva²

O.S. Voronkova¹

¹Belgorod State University

²Kursk State Medical University

e-mail: avtina@bsu.edu.ru

The article describes the analysis of the pharmaceutical market of antiprotozoal medicines in Russia, development and standardization of dosage form of antiprotozoal drugs on the basis of microcapsules with metronidazol. As a result of scientific and experimental research has developed a structure and optimal technology of polycomponent fructose syrup by the inclusion of metronidazole microcapsules and liquid extract..

Key words: syrup, microcapsules, metronidazole, children's dosage form, technology, pharmaceutical analysis, protozoan diseases.