

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СПАНСУЛ АФОБАЗОЛА *in vitro*****Ю.А. Полковникова****Э.Ф. Степанова****М.А. Куль***Пятигорская государственная
фармацевтическая академия**e-mail: e.f.stepanova@mail.ru*

Изучена биодоступность афобазола в опытах *in vitro* из микрокапсул, покрытых различными полимерными оболочками. Сравнительная оценка степени высвобождения афобазола из микрокапсул позволила выбрать оптимальный состав полимерной оболочки.

Ключевые слова: биодоступность, афобазол, микрокапсулы, полимерная оболочка.

Введение. В настоящее время распространенность тревожных расстройств среди населения достигает 15%. Актуальность этой проблемы определяется их клинической гетерогенностью, тенденцией к затяжному течению и формированию коморбидных соотношений с депрессивной и соматоформной симптоматикой [1]. Эффективная терапия тревожных расстройств должна быть длительной. Важно не только уменьшить тревогу, но и повысить стрессоустойчивость и активизировать собственные противотревожные механизмы. Благодаря многолетним разработкам российских фармакологов НИИ фармакологии РАМН им. В.В. Закусова [Середин Н.Б и Незнамов Г.Г. с соавт., 1980–2004] в семействе специфических анксиолитиков появился препарат – селективный анксиолитик – афобазол.

При лечении хронических заболеваний особенно важна комплаентность пациента, которую можно значительно повысить, сокращая кратность приема лекарственных препаратов.

Пролонгированные лекарственные формы способны обеспечить длительное действие лекарственного средства с одновременным снижением его суточной дозы, обеспечивая поддержание в крови постоянной концентрации действующего вещества без пиковых колебаний. Одной из наиболее современных форм, в которые вводят действующие вещества с целью их оптимальной доставки, пролонгирования, защиты от внешних неблагоприятных воздействий являются микрокапсулы.

Целью настоящей работы является биофармацевтические исследования по выбору оболочки для микрокапсул и изучение скорости высвобождения афобазола из спансул в зависимости от концентрации пленкообразователя. Для объективного контроля скорости высвобождения нами была использована методика количественного определения афобазола.

В исследованиях использовали субстанцию афобазола, соответствующую требованиям НД «Афобазол» 42-13869-05 с содержанием афобазола 98,5-101% [2].

Методика эксперимента. Для выбора оптимальной технологии получения микрокапсул были использованы традиционные технологические методы. Выбор метода определялся свойствами капсулируемого вещества: растворимостью в полярных и неполярных жидкостях.

Для проведения эксперимента нами были приготовлены микрокапсулы афобазола методом диспергирования в системе жидкость-жидкость.

В технологическом плане решался вопрос усовершенствования традиционных лекарственных форм и изучение возможности регулирования высвобождения действующего вещества. Образцы микрокапсул готовили следующим образом: в качестве пленкообразователя нами был выбран желатин. Суспензию капсулируемого вещества в растворе пленкообразователя вливали в котел с паровой рубашкой и якорной мешалкой. Диспергирование проводили до образования мягких микрокапсул. Полученные таким способом микрокапсулы впоследствии покрывались спиртовыми растворами полимеров с целью пролонгирования действия.



Оценку технологических характеристик полученных микрокапсул проводили по их сыпучести, насыпной массе, гранулометрическому составу.

В твёрдые желатиновые капсулы с крышечками №2 насыпали микрокапсулы, покрытые полимерной оболочкой, на уровне верхнего края нижней половинки капсулы. Капсулы заклеивали 2% раствором поливинилового спирта, и проводили определение степени высвобождения афобазола из данной лекарственной формы.

О способности лекарственного вещества к высвобождению судили по результатам изучения его диффузии через полупроницаемую мембрану в опытах *in vitro*. В качестве мембраны брали целлофан марки «Купрофан», толщиной 45 мкм. Диализ проводили в 0,01 М HCl, в термостате при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 3 часов.

Пробы отбирали через каждые 30 минут, количество афобазола в диализате определяли спектрофотометрическим методом при $\lambda = 304$ нм.

Предварительно были проведены исследования по изучению влияния вспомогательных веществ на результаты определения афобазола в диализате.

Изучение спектральных характеристик вспомогательных веществ показало, что в аналитической области афобазола не наблюдается поглощения электромагнитного излучения компонентами микрокапсул.

Измеряли оптическую плотность диализата и рассчитывали степень высвобождения афобазола по формуле:

$$x, \% = \frac{A \cdot 100}{E \cdot V \cdot m},$$

где A – оптическая плотность анализируемого диализата; 100 – коэффициент; E – удельное поглощение; V – объем 0,01 М хлороводородной кислоты (30 мл); m – содержание афобазола во взятой навеске, г.

Обсуждение результатов. Как следует из анализа данных, приведенных в таблице 1, оптимальными технологическими характеристиками обладают микрокапсулы, полученные с помощью 7,5% спиртового раствора D-цетилстеаринового спирта, который обеспечивал наименьшее количество отсева частиц менее 0,25 мм и наиболее однородный гранулометрический состав.

Таблица 1

Оценка технологических характеристик микрокапсул и эффективности использования различных ВМВ

№ п/п	Наименование раствора ВМВ	Технологические характеристики					
		Сыпучесть, г/с	Насыпная масса, г/см ³	Гранулометрический состав (%)			
				<0,25	0,25-0,5	0,5-1,0	1,0-2,0
1.	Р-р Opadry 85F RED 7,5% спиртовый	11,4	0,84	16,6	16,5	14,8	52,1
2.	Р-р ледятица 7,5% спиртовый	10,2	0,87	19,4	17,4	17,6	45,6
3.	Р-р D-цетилстеаринового спирта 7,5% спиртовый	12,8	0,82	9,7	10,2	20,0	60,1
4.	Р-р КПН-1 7,5 % спиртовый	8,8	0,91	28,2	24,5	10,1	37,2
5.	Р-р цетилового спирта 7,5% спиртовый	11,0	0,83	14,0	18,2	16,3	45,1

Анализируя данные, приведенные на рисунках №1, 2, можно сделать вывод о том, что наиболее приемлемым пленкообразователем для получения микрокапсул, является D-цетилстеариновый спирт.

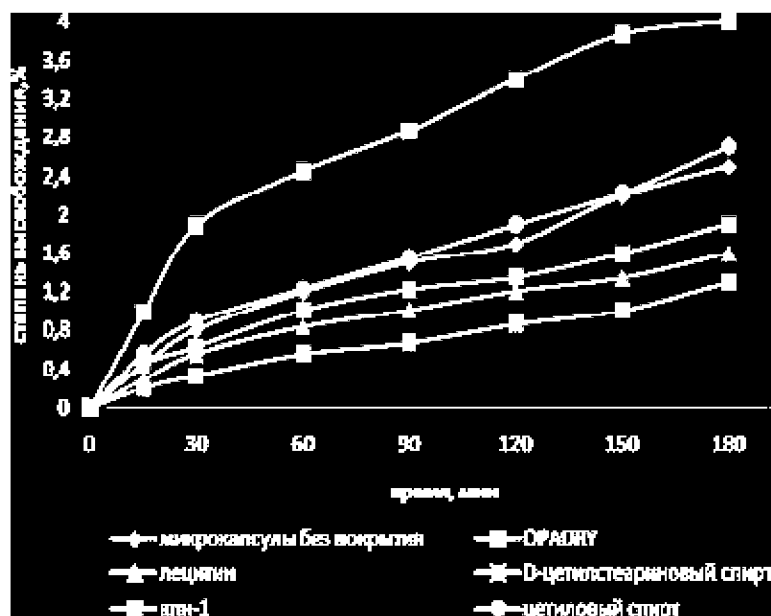


Рис.1. Динамика высвобождения афобазола из микрокапсул с оболочками из различных ВМВ

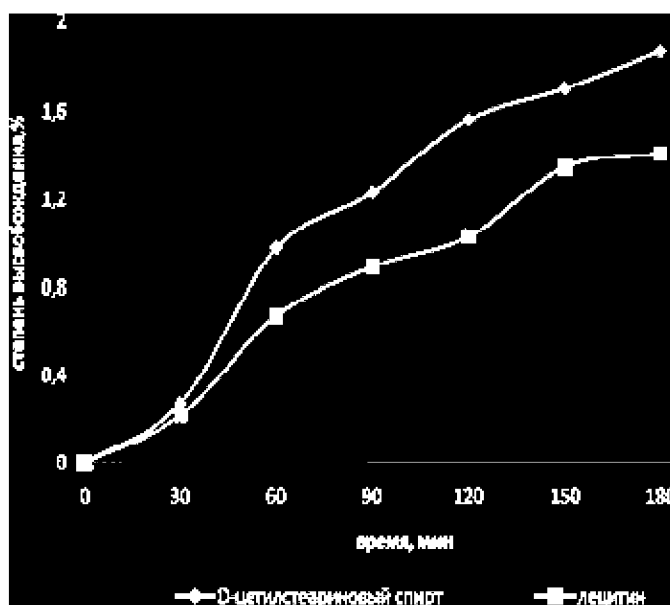


Рис.2. Динамика высвобождения афобазола из спансул

Учитывая то, что терапевтический эффект разрабатываемой лекарственной формы должен обеспечиваться на протяжении 6-12 часов, а также относительно не высокую скорость диффузии вещества, мы предполагаем, что высвобождение афобазола должно происходить в этот период.

Поскольку растворимость D-цетилстеаринового спирта (D-ЦСС) в этиловом спирте ограничена, можно было варьировать количеством раствора пленкообразователя. Поэтому мы исследовали зависимость пролонгирующего эффекта от количества нанесенного пленкообразователя (% в пересчете на сухое вещество). Количество 7,5% спиртового раствора D-цетилстеаринового спирта относительно общей массы афобазола в пределах от 20 до 100%, что составляло в пересчете на сухое вещество от 3 до



7,5%. Полученные микрокапсулы помещали соответственно в желатиновые капсулы размера №2. Результаты оценки скорости высвобождения афобазола из спансул представлены на рисунке № 3.

Как мы видим, наибольший пролонгирующий эффект достигается нанесением 7,5% спиртового раствора D-цетилстеаринового спирта в количестве 100% по отношению к общей массе или 7,5% в пересчете на сухое вещество.

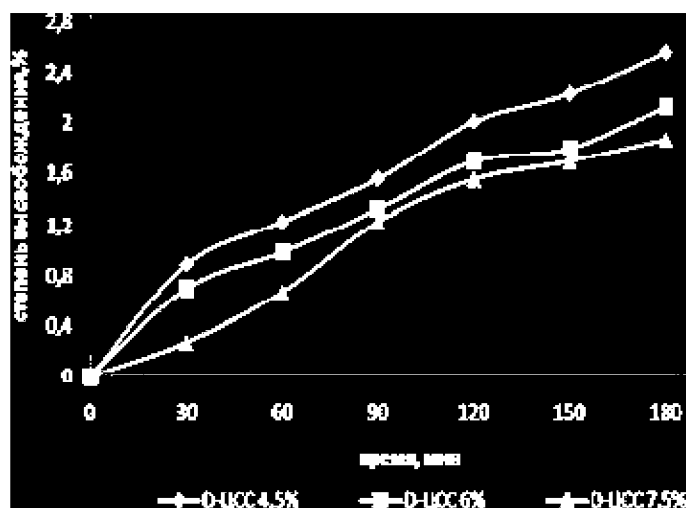


Рис. 3. Динамика высвобождения афобазола из спансул в зависимости от количества D-ЦСС

Заключение. Выполнено микрокапсулирование афобазола с покрытием растворами различных полимеров. В качестве пленкообразователя выбран D-цетилстеариновый спирт в виде 7,5% раствора в этиловом спирте. Проведены технологические и биофармацевтические исследования *in vitro*, доказывающие пролонгированность высвобождения афобазола из лекарственной формы.

Литература

1. Аведисова А.С. Появится ли альтернатива бензодиазепинам?// Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. Н.Б. Ганнушкина Экстравыпуск. – 2006. – с.10–12.
2. Афобазол, НД 42-13869-05.

BIOPHARMACEUTICAL INVESTIGATIONS OF SPANSULES WITH APHOBASOL *in vitro*

J.A. Polkovnikova
E.F. Stepanova
I.Y. Kool

*Pyatigorsk State
 Pharmaceutical Academy,
 Pyatigorsk*

e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Aphobasol bioavailability from the microcapsules, covered with different polymeric shells, has been studied *in vitro* experiments. The comparative evaluation of the aphobasol release degree from the microcapsules has allowed to choose the optimal composition of the polymeric shell.

Key words: aphobasol, bioavailability, microcapsules, polymeric shell.