

Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ВИНПОЦЕТИНА ИЗ МИКРОКАПСУЛИРОВАННОЙ ФОРМЫ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет", Россия, 394006, Воронеж, ул. Студенческая, 3; e-mail: juli-polk@mail.ru

Методом диспергирования в системе "жидкость – жидкость" получен микрокапсулированный винпоцетин с использованием в качестве носителя сплава воска пчелиного и масла какао в соотношении 3:2. Дисперсионными средами служили вода очищенная и 2 % раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ). В опытах *in vitro* изучено высвобождение лекарственного вещества из микрокапсул в зависимости от размера микрокапсул, состава оболочки и дисперсионной среды. Показано, что наилучшими характеристиками обладают микрокапсулы с гидрофобным покрытием, содержащие воск пчелиный и масло какао в соотношении 3:2, размером 0,5 – 1 мм, дисперсионной средой при получении которых являлся 2 % раствор Na-КМЦ.

Ключевые слова: винпоцетин; микрокапсулирование; биофармацевтические исследования.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последнее время, по созданию лекарственных средств для лечения неврологических заболеваний, сопровождающихся ишемией головного мозга и нарушениями мнестических функций, большинство существующих лекарственных препаратов (по данным многоцентровых клинических исследований) хотя и улучшают неврологический исход, но не уменьшают смертность больных [1, 2]. В комплексной терапии хронической недостаточности мозгового кровоснабжения важная роль принадлежит лекарственным средствам, улучшающим мозговое кровообращение. Одним из наиболее широко применяемых лекарственных препаратов является винпоцетин [3 – 7].

В настоящее время популярной и востребованной лекарственной формой являются капсулы, в частности с пролонгированным высвобождением [8 – 10], одним из способов получения которых является дополнительная технологическая обработка лекарственной субстанции, например, микрокапсулированием [11 – 14].

Цель работы — биофармацевтические исследования по выбору состава для микрокапсулированной лекарственной формы винпоцетина и изучение влияния состава и размера микрокапсул на профиль высвобождения винпоцетина из микрокапсул с возможностью последующего включения их в твердые желатиновые капсулы.

Экспериментальная часть

В экспериментальных исследованиях использованы в качестве активной фармацевтической субстанции субстанция винпоцетина, отвечающая требованиям НД 42-9175-98, структурная формула представлена на рис. 1, и следующие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям нормативной документации: воск пчелиный (CAS № 8012-89-3), желатин медицинский (CAS № 9000-70-8), масло вазелиновое (ФС.2.2.0004.15), масло какао (ГФ X ст. 474), масло персиковое (ГФ X,

ст. 478); карбоксиметилцеллюлозы натриевая соль (CAS № 9004-32-4).

Микрокапсулирование проводили методом диспергирования в системе "жидкость – жидкость" по методике, описанной в работах [15, 16]. Для получения микрокапсул методом диспергирования в несмешиваемых жидкостях необходимо наличие 2 фаз — гидрофильной и гидрофобной [17, 18]. Согласно изученным литературным источникам для создания микрокапсул в ряде случаев используются желатин, воск пчелиный и масло какао в различных соотношениях [19 – 21]. В настоящей работе получены микрокапсулы на основе желатина, дисперсионной средой служило либо масло вазелиновое (состав 1), либо масло персиковое (состав 2); а также микрокапсулы на основе сплава воска пчелиного и масла какао (3:2), в качестве дисперсионной среды использовали или воду очищенную (состав 3); или 2 % раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) (состав 4).

Распределение микрокапсул по фракциям с целью установления их размера определяли согласно ОФС 42-0136-09.

Ключевое значение при получении микрокапсулированного продукта имеет эффективность микрокапсулирования, которую определяли прямым способом. Навеску микрокапсул массой 50 мг растворяли в 10 мл спирта этилового в течение 30 мин при перемешивании на магнитной мешалке в закрытой емкости. Оптическую плотность полученного раствора определяли спектрофотометрически на спектрофотометре Hitachi U-1900 при длине волны (314 ± 2) нм. В качестве раствора сравнения использовали 95 % раствор спирта этилового. Концентрацию вещества в растворе находили по калибровочному графику.

После определения количества выделившегося при растворении винпоцетина, зная его исходную концентрацию, рассчитывали эффективность микрокапсулирования в процентах с учетом количества включенного в микрокапсулы вещества $C_{\text{капс}}$, исходным количе-

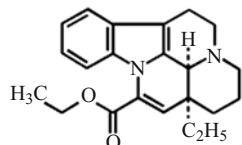


Рис. 1. Структурная формула винпоцетина.

ством вещества, которое подвергалось растворению $C_{исх}$ согласно формуле:

$$\Xi = \frac{C_{капс}}{C_{исх}} \cdot 100.$$

С целью сравнительной оценки степени высвобождения действующего вещества из лекарственных форм рядом авторов проводятся биофармацевтические исследования методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану [22, 23].

Высвобождение винпоцетина из модельных составов изучали методом диализа через полупроницаемую целлофановую мембрану (толщина 0,25 мм, размер пор 50 мкм) при температуре $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Поскольку винпоцетин плохо растворяется в воде, для проведения предварительных исследований по обоснованию состава микрокапсул и определению условий их получения в качестве среды использовали этиловый спирт, что позволило более четко определить влияние вспомогательных веществ и технологических факторов.

Объем среды растворения 100 мл. Пробы диализата (5 мл) отбирали через заданные промежутки времени (15, 30, 45, 60, 90, 120 мин). Объем среды восполняли тем же растворителем. Для определения содержания винпоцетина использовали спектрофотометрический метод в УФ-области (314 ± 2) нм. В качестве раствора сравнения использовали раствор 95 % спирта этилового. Концентрацию вещества в растворе находили по калибровочному графику.

Расчет количества винпоцетина (X , %), полученного в процессе диализа за определенный промежуток времени с учетом невозвращенного препарата, проводили по формуле:

$$X_{i(t)} = \frac{C_1 \cdot V_1}{V_2} + C_x,$$

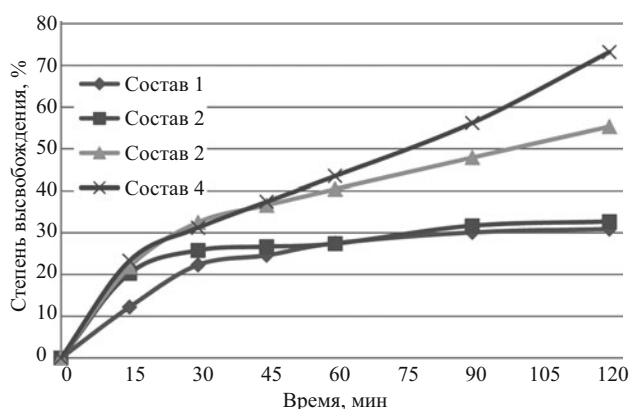


Рис. 3. Динамика высвобождения винпоцетина из микрокапсул размером 0,5 – 1,0 мм.

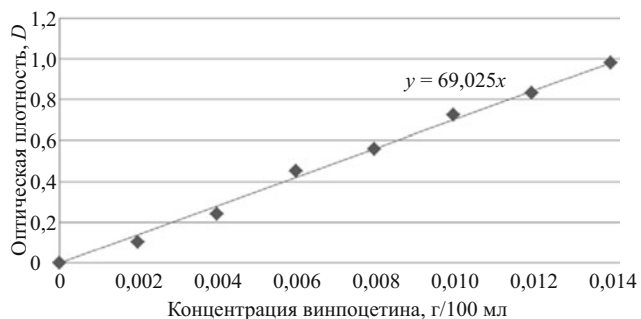


Рис. 2. Калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации стандартного образца винпоцетина.

где $X_{i(t)}$ — количество винпоцетина, %; C_i — содержание винпоцетина в пробе (5 мл диализата), %; V_1 — объем диализата, мл (100 мл); V_2 — объем диализата, отобранного для анализа, мл (5 мл); C_x — количество винпоцетина, содержащегося в ранее отобранных пробах диализата; i — номер пробы по порядку ее отбора.

Данные, полученные в ходе исследований, статистически обрабатывали с помощью пакета программ “Microsoft Excel” с использованием t -критерия Стьюдента при доверительной вероятности 0,95.

Результаты и их обсуждение

По внешнему виду полученные микрокапсулы представляли собой мелкие частицы желтого цвета, как правило, округлой формы, размером от 0,5 до 3 мм. Эффективность микрокапсулирования гидрофильных микрокапсул составила 30 %, гидрофобных – 45 %.

Так как целью микрокапсулирования являлось замедление скорости высвобождения, которую по данным научных публикаций можно регулировать использованием различных материалов микрокапсул и их размерами, изучено влияние на профиль высвобождения различных фракций (0,5 – 1,0, 1 – 2, 2 – 3 мм) гидрофильных и гидрофобных микрокапсул.

Калибровочный график зависимости оптической плотности от количества винпоцетина в растворе имеет вид прямой линии (рис. 2).

На рис. 3 – 5 представлены профили (или кривые) высвобождения лекарственного вещества в диализную среду (%) от времени (мин).

В результате проведенных биофармацевтических исследований показано влияние на высвобождение винпоцетина размера микрокапсул, природы оболочки

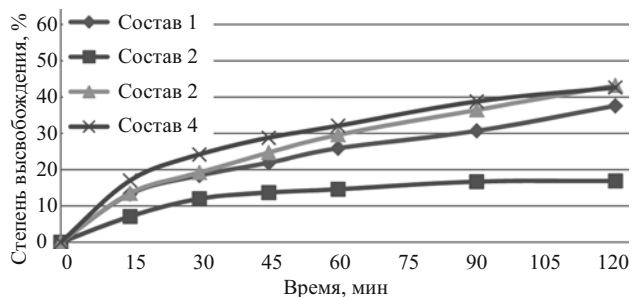


Рис. 4. Динамика высвобождения винпоцетина из микрокапсул размером 1,0 – 2,0 мм.

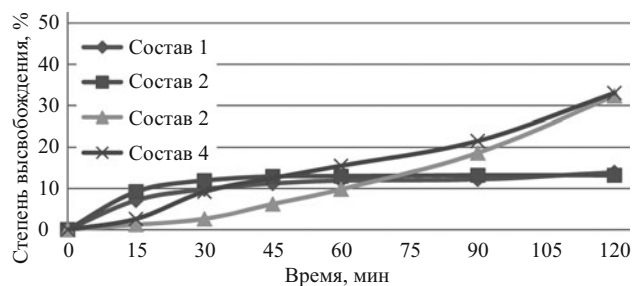


Рис. 5. Динамика высвобождения винпоцетина из микрокапсул размером 2,0 – 3,0 мм.

и дисперсионной среды, используемой при получении микрокапсул. Так, наблюдаемое равномерное высвобождение лекарственного вещества из микрокапсул всех 4 составов размером 0,5 – 1,0 мм. Наиболее полное высвобождение винпоцетина наблюдается из микрокапсул состава 4, которое к 120 мин составляет 73,2 %. Высвобождение из гидрофобных микрокапсул в воду составляет 55,3 %, в среду раствора Na-КМЦ 73,2 % (рис. 6).

Таким образом, в результате проведенных исследований получены модельные образцы микрокапсул винпоцетина. Установлено, что наиболее полное высвобождение лекарственного вещества происходит из микрокапсул с гидрофобным покрытием, содержащим воск пчелиный и масло какао в соотношении 3:2, и размером 0,5 – 1 мм, дисперсионной средой при получении которых являлся 2 % раствор Na-КМЦ.

Полученные при исследовании результаты перспективны для дальнейшего детального изучения микрокапсулированного винпоцетина с целью создания его лекарственных форм.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. T. J. Reilly, *B. J. Psych. Bul.*, **39**(3), 134 – 135 (2015).
2. J. A. Shin, S. I. Jeong, M. S. Kim, *Brain Behav Immun.*, No. 8, 456 – 465 (2015).
3. A. Ogunrin, *Ann. Med. Health. Sci. Res.*, **4**(4), 654 – 661 (2014).
4. L. Szapáry, and G. Késmárky, K. Tóth, et al., *Ideggyogy Sz.*, **65**(11 – 12), 387 – 393 (2012).
5. K. J. Torres, P. Göttle, D. Kremer, et al., *Cell Physiol. Biochem.*, **30**(3), 711 – 722 (2012).
6. T. Szakács, Z. Veres, L. Vereczkey, et al., *Pol. J. Pharmacol.*, **53**(6), 623 – 628 (2001).

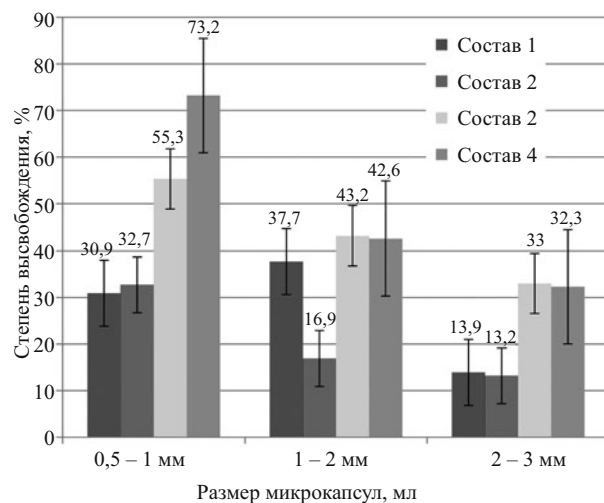


Рис. 6. Результаты высвобождения винпоцетина из микрокапсул в зависимости от их размера.

7. YiFan Luo, DaWei Chen, LiXiang Ren, et al., *J. Control. Rel.*, № 114, 53 – 59 (2006).
8. C. H. Sadowsky, J. L. Micca, G. T. Grossberg, et al., *Prim. Care Companion CNS Disord*, **16**(5), 790 – 798 (2014).
9. K. A. Geno, G. L. Gilbert, J. Y. Song, et al., *Clin. Microbiol. Rev.*, **28**(3), 871 – 899 (2015).
10. R. R. Costa, M. Alatorre-Meda, J. F. Mano, *Biotechnol Adv.*, No. 8, 234 – 235 (2015).
11. B. Andrade, Z. Song, J. Li, et al., *ACS Appl Mater Interfaces*, **7**(12), 6359 – 6368 (2015).
12. Ю. А. Полковникова, Э. Ф. Степанова, И. Я. Куль, *Науч. ведомости БелГУ, сер. Мед., фармация*, № 10, 89 – 92 (2010).
13. S. Benita, *Microencapsulation, Methods and Industrial Applications*, CRC Press, London (2006), pp. 670 – 675.
14. M. P. Neubauer, M. Poehlmann, A. Fery, *Adv. Colloid Interface Sci.*, № 207, 65 – 80 (2014).
15. Ю. А. Полковникова, *Биофарм. ж.*, **4**(7), 10 – 15 (2015).
16. Ю. А. Полковникова, *Успехи современного естествознания*, № 4, 75 – 78 (2014).
17. A. Aubert-Pouessel, *Pharm. Res.*, № 21, 2384 – 2391 (2004).
18. O. Cinteza, *Rev. Roum. Chim.*, № 49, 1005 – 1013 (2004).
19. S. Kino, *J. Pharm. Pharmacol.*, № 12, 421 – 430 (2000).
20. S. Kamei, *J. Pharm. Pharmacol.*, № 6, 212 – 227 (1999).
21. L. Gasperini, J. F. Mano, R. L. Reis, *Soc. Interface*, **11**(100) (2014).
22. В. Э. Ким, А. Г. Курегян, Э. Ф. Степанова, *Совр. проблемы науки и образов.*, № 6, 1783 (2014).
23. Н. В. Автина, Д. И. Писарев, И. В. Спичак и др., *Науч. ведомости БелГУ, сер. Мед., фармация*, **4**(99), 170 – 176 (2011).

Поступила 21.10.15

RELEASE OF VINPOCETINE FROM MICROCAPSULATED FORM

Y. A. Polkovnikova* and A. I. Slivkin

Voronezh State University, Voronezh, 394006 Russia;

* e-mail: juli-polk@mail.ru

Microcapsulated vinpocetine was obtained by dispersion in a liquid – liquid type system using allegation beeswax and cocoa butter in 3 : 2 ratio as the carrier agent. Purified water and 2% solution of sodium carboxymethyl cellulose (Na-CM) were used as the dispersion medium. The drug release from microcapsules was studied *in vitro* as dependent on the microcapsule size, shell composition, and dispersion medium. The best characteristics were observed for microcapsules with 0.5 – 1 mm sizes and hydrophobic coating involving beeswax and cocoa butter in 3 : 2 ratio, prepared using 2% Na-CM cellulose solution as the dispersion medium.

Keywords: vinpocetine; microcapsulation; biopharmaceutical investigation.