

REFERENCES

1. Barkhatova EI, Safin RG, Barkhatova NA. Opredelenie urovnya askorbinovoi kisloty v lekarstvennykh rasteniyakh i vozmozhnost' ikh prakticheskogo primeneniya pri gipovitaminoze S. Yunyi uchenyi. 2017;(5 (14)):60-67. (In Russ).
2. World Health Organization. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int> (as of October 10, 2020). (In English).
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV Edition: Scientific Center for Expertise of Medical Devices. Link: Available from URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (as of August 1, 2019). (In English).
4. Zverev YaF. Flavonoidy kak perspektivnye prirodnye antioksidanty. Byulleten' meditsinskoj nauki. 2017;(1):20-27. (In Russ).
5. Sviridenko VG [i dr.] Nakoplenie mikroelementov i askorbinovoi kisloty v lekarstvennykh rasteniyakh. Problemy zdorov'ya i ekologii. 2012;3(33):137-142. (In Russ).
6. Rodionov GG [i dr.] Oksidativnyi stress i vospalenie: patogeneticheskoe partnerstvo: monografiya. Sankt-Peterburg: Izd-vo SZGMU im. I. I. Mechnikova. 2012:340. (In Russ).
7. Sakanyan EI [i dr.] Sovremennye podkhody k otsenke effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennykh sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya v Rossii i za rubezhom. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. 2015;(1):35-39. (In Russ).
8. Pashkova GV. Rengenofluorescentnyi analiz moloka i osnovannykh na nem produktov. Analitika i kontrol'. 2010;14(1):4-15. (In Russ).
9. Pendzhiev AM, Abdullaev AA. Biologicheskii aktivnye veshchestva dynnogo dereva (papaii). Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e. 2016;(2):31-40. (In Russ).
10. Pendzhiev AM, Abdullaev AA. Nauchnyi obzor: effektivnost' ispol'zo-vaniya proteoliticheskikh fermentov papaii v meditsinskoj praktike. Nauka. Mysl': elektronnyi periodicheskii zhurnal. 2016;(7-1):228-251. (In Russ).
11. Safonova EF, Trineeva OV, Slivkin AI. Opredelenie karotinoidov v plodakh shi-povnika. Voprosy biologicheskoi, meditsinskoj i farmatsevticheskoi khi-mii. 2012;(11):19-23. (In Russ).
12. Latypova GM [i dr.] Standartizatsiya list'ev pervotsveta vesennego po pokazate-lyu «Soderzhanie askorbinovoi kisloty. Nauchnye vedomosti Belgooskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2012;10-2 (129):51-56. (In Russ).
13. Shashkina M.Ya, Shashkin PN, Sergeev AV. Rol' karotinoidov v profilaktike naibolee rasprostranennykh zabolevanii. Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal. 2010;9(1):77-86. (In Russ).
14. Mishra RN, Joshi D, Jiao Gu Lan (Gynostemma pentaphyllum): The Chinese rasayan-current research scenario. J. Res Pharm Biomed Sci. 2011;4(2):1483-1502. (In English).
15. Navratilova Z. Gynostemma pentaphyllum - active compounds and therapeutic effects. J. Prakticke lekarenstvi. 2017;13(3):116-118. (In English).

УДК 615.453.3.014.6:615.451.36

© А.А. Федотова, Ю.В. Шикова, В.Х. Бикбулатов, 2021

А.А. Федотова, Ю.В. Шикова, В.Х. Бикбулатов
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНАЦИЙ
 ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТЕХНОЛОГИИ
 РЕКТАЛЬНОЙ СУСПЕНЗИИ С ГРАНУЛАМИ, СОДЕРЖАЩИМИ
 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВУЮ И ФОЛИЕВУЮ КИСЛОТЫ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Противовоспалительный препарат месалазин является ведущим патогенетическим средством для консервативной терапии легких и среднетяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника. При терапии месалазином ремиссия формируется у 60-70% пациентов с болезнью Крона. Применение производных 5-аминосалициловой кислоты снижает абсорбцию фолатов и может привести к дефициту фолиевой кислоты. Недостаточная эффективность препаратов базисной противовоспалительной терапии определяет актуальность поиска новых лекарственных препаратов.

Цель исследований заключалась в разработке состава ректальной суспензии с гранулами двух типов, содержащих 5-аминосалициловую и фолиевую кислоты.

Материал и методы. Для подбора эксципиентов, нами были исследованы 18 различных комбинаций 5-аминосалициловой и фолиевой кислот со вспомогательными веществами. Использовали метод влажной грануляции. У полученных гранул оценивали их органолептические свойства, размер, распадаемость.

Результаты. В ходе эксперимента оптимизированы составы гранул с 5-аминосалициловой и фолиевой кислот, выбрано кишечнорастворимое покрытие для гранул, подобрана дисперсная среда для ректальной суспензии.

Ключевые слова: ректальная суспензия, месалазин, 5-аминосалициловая кислота, фолиевая кислота, гранулы, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, распадаемость.

A.A. Fedotova, Yu.V. Shikova, V.Kh. Bikbulatov
**A PILOT STUDY OF COMBINATIONS OF EXCIPIENTS
 IN THE TECHNOLOGY OF RECTAL SUSPENSION WITH GRANULES
 CONTAINING 5-AMINOSALICYLIC ACID AND FOLIC ACID**

The anti-inflammatory drug mesalazine is a leading pathogenetic agent for the conservative treatment of mild and moderate forms of inflammatory bowel diseases. With mesalazine therapy, remission is formed in 60-70% of patients with Crohn's disease. The use of 5-aminosalicylic acid derivatives reduces folate absorption and may lead to folic acid deficiency. The insufficient effectiveness of basic anti-inflammatory therapy determines the relevance of the search for new drugs.

The aim of the research was to develop the composition of a rectal suspension with two types of granules containing 5-aminosalicylic acid and folic acid.

Material and methods. For the selection of excipients, we studied 18 different combinations of 5-aminosalicylic acid and folic acid with auxiliary substances. The method of wet granulation was used. The obtained granules were evaluated for their organoleptic properties, size, and disintegration.

Results. During the experiment, the compositions of granules with 5-aminosalicylic and folic acids were optimized, an intestinal-soluble coating for granules was selected, and a dispersed medium for rectal suspension was selected.

Key words: rectal suspension, mesalazine, 5-aminosalicylic acid, folic acid, granules, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, disintegration.

Среди патологических состояний желудочно-кишечного тракта воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) занимают лидирующие позиции по тяжести течения, частоте осложнений, летальности и инвалидизации пациентов [1]. Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона характеризуются иммунным воспалением слизистой оболочки кишечника. К лекарственным средствам для лечения ВЗК относятся: препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты и «малые молекулы» – ингибиторы янус-киназы [2].

Болезнь Крона (БК) характеризуется гранулезным характером воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте от полости рта до ануса. Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных саркоидных гранул. Пациенты с легкой и среднетяжелой формами Болезни Крона толстой и тонкой кишки и в качестве противовоспалительной терапии получают месалазин (внутри и ректально до 4000 мг в сутки). При такой терапии достичь ремиссии удается у 60-70% пациентов с БК [3]. Согласно Европейскому консенсусу по диагностике и лечению болезни Крона при терминальном илеите в качестве терапии первой линии используется топический глюкокортикостероид будесонид [2].

Особо следует отметить, что применение производных 5-аминосалициловой кислоты снижает абсорбцию фолатов и может привести к дефициту фолиевой кислоты [4]. Известно, что применение аминосалицилатов и фолиевой кислоты может снизить риск колоректального рака при ВЗК [7]. Поэтому лечение препаратами 5-АСК рационально комбинировать с приемом фолиевой кислоты. С целью повышения комплаентности больных рационально совмещать действующие компоненты в одной лекарственной форме. Для предотвращения дефицита фолатов необходимо обеспечить контролируемое последовательное высвобождение компонентов из лекарственной формы, когда в первую очередь высвобождается и всасывается фолиевая кислота, а затем 5-АСК.

При пероральном приеме максимальная концентрация фолиевой кислоты в крови достигается через 30-60 минут, при этом всасывание происходит в кишечнике. Это позволяет предположить, что применение ректальной лекарственной формы обеспечит более раннее нарастание концентрации фолиевой кислоты в

крови, а интервал между высвобождением ее и 5-АСК предотвратит месалазинассоциированный дефицит фолатов. При разработке ректальной лекарственной формы с контролируемым высвобождением действующих веществ необходимо учитывать, что интервал между высвобождением компонентов ограничен вероятностью потери лекарственного средства за счет естественной эвакуации из кишечника.

Цель исследования – разработка состава ректальной суспензии с гранулами с 5-АСК и фолиевой кислотой.

Материал и методы

Объектами исследования явились 5-аминосалициловая кислота и фолиевая кислота (ФК) в качестве действующих веществ и вспомогательные вещества: крахмал картофельный, глюкоза, метилцеллюлоза (МЦ), целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), желатин, натрия крахмал гликолят (НКГ), коллидон, ацетилфталилцеллюлоза (АЦФ). Исследуемые вещества соответствовали требованиям нормативных документов: размер гранул определяли в соответствии с ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ»; распадаемость гранул оценивали в соответствии с ОФС.1.4.1.0004.18 «Гранулы».

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью программы «Excel» в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». При проведении ситового анализа получены результаты 3 параллельных определений фракционного состава ($n=3$). Оценку распадаемости гранул определяли в шести повторностях ($n=6$). Расчет граничных значений доверительного интервала ($\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$) проводили по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Для обеспечения контролируемого последовательного высвобождения из суспензии действующих веществ разрабатывались гранулы двух составов: с 5-АСК и с ФК. Для предотвращения дефицита фолатов гранулы с ФК должны высвобождать действующее вещество быстрее гранул с 5-АСК. Контролируемое высвобождение достигается подбором состава и покрытия гранул, входящих в состав ректальной суспензии.

Для получения гранул применяли технологию влажного гранулирования. Исследуемые составы приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, внешний вид гранул зависит от содержания вспомогательных

веществ и от их соотношения. Приготовленные гранулы составов № 3, 4, 6, 7, 13, 15, 16, 17, 18 не удовлетворяли по внешнему виду

(неоднородны по форме и размеру). Гранулы составов № 1, 2, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 14 имели хорошие органолептические признаки.

Таблица 1

| Составы гранул, содержащих 5-АСК и фолиевую кислоту | | | | | |
|---|--------------------------|---------|----------------------|--------------------|----------------------------|
| № п/п | Вспомогательные вещества | | | | |
| | гранулирующая жидкость | конц.,% | наполнители | внешний вид гранул | время распад. в воде, мин. |
| Гранулы с 5 АСК | | | | | |
| 1. | НКГ | 1 | ГПМЦ | Округлые | 13,8±0,7 |
| 2. | НКГ | 1 | Крахмал | -»- | 11,7±1,0 |
| 3. | НКГ | 1 | Желатин | Неровные | 10,3±0,8 |
| 4. | МЦ | 1 | ГПМЦ | -»- | 12,1±0,9 |
| 5. | МЦ | 1 | Крахмал | Округлые | 10,6±0,9 |
| 6. | МЦ | 1 | Желатин | Неровные | 9,8±0,8 |
| Гранулы с ФК | | | | | |
| 7. | НКГ | 1 | Желатин: крахмал 1:1 | Неровные | 13,0±1,1 |
| 8. | НКГ | 1 | МКЦ: крахмал 1:1 | Округлые | 12,9±1,1 |
| 9. | НКГ | 1 | Глюкоза: крахмал 1:1 | -»- | 0,8±0,2 |
| 10. | НКГ | 1 | Глюкоза: крахмал 1:2 | -»- | 0,8±0,3 |
| 11. | НКГ | 1 | Глюкоза: крахмал 1:3 | -»- | 0,7±0,2 |
| 12. | НКГ | 1 | Глюкоза: крахмал 1:4 | -»- | 0,6±0,1 |
| 13. | МЦ | 1 | Желатин: крахмал 1:1 | Неровные | 12,5±1,1 |
| 14. | МЦ | 1 | МКЦ: крахмал 1:1 | Округлые | 12,3±1,3 |
| 15. | МЦ | 1 | Глюкоза: крахмал 1:1 | Неровные | 1,2±0,2 |
| 16. | МЦ | 1 | Глюкоза: крахмал 1:2 | -»- | 1,1±0,2 |
| 17. | МЦ | 1 | Глюкоза: крахмал 1:3 | -»- | 1,0±0,1 |
| 18. | МЦ | 1 | Глюкоза: крахмал 1:4 | -»- | 0,9±0,2 |

Примечание. Объем выборки n=6; доверительная вероятность P=0,95; критерий Стьюдента (P,f)=2,57.

В качестве параметра оптимизации принята распадаемость гранул в очищенной воде [5]. Для обеспечения контролируемого последовательного высвобождения действующих веществ оптимальным составом гранул с фолиевой кислотой отобран состав № 12 (минимальное время распадаемости), а с 5-АСК № 1 (максимальное время, не превышающее 15 минут).

Для выбора оптимального состава оболочки исследовали 5% раствор АФЦ в смеси

растворителей ацетон: спирт (9:1) и 5% водного раствора коллидона. Нанесение покрытий осуществляли распылением с последующим высушиванием при 60°C в течение 120 минут. В качестве параметров оптимизации исследовались фракционный состав [6] и распадаемость [5] по методикам, описанным в государственной фармакопее (ГФ) XIV. Характеристики полученных гранул для ректальной суспензии представлены в табл. 2.

Таблица 2

| Характеристики гранул с 5-АСК и с ФК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой | | | | | | |
|---|---|----------------------|----------|---------------|---------------|-----------------|
| Состав покрытия, кратность нанесения (к.н.) | Описание гранул: округлые / однородные / прочные* | Фракционный состав** | | | | Распад., мин*** |
| | | <3>1 мм | <1>0,5мм | <0,5>0,315 мм | <0,315>0,2 мм | |
| Гранулы с 5-АСК | | | | | | |
| АФЦ 5% (2 к.н.) | +/+/+ | 37,6±1,7 | 39,5±1,3 | 12,4±1,2 | 10,5±0,6 | 28,5±1,2 |
| Коллидон 5% (2 к.н.) | +/+/+ | 39,2±1,6 | 33,4±1,0 | 17,2±0,4 | 10,2±0,2 | 61,2±3,4 |
| АФЦ 5% (3 к.н.) | +/+/+ | 37,2±1,7 | 39,3±1,3 | 12,8±1,2 | 10,7±0,6 | 63,1±2,9 |
| Коллидон 5% (3 к.н.) | +/+/+ | 38,8±1,6 | 34,1±1,0 | 16,8±0,4 | 10,3±0,2 | 68,1±4,1 |
| Гранулы с фолиевой кислотой | | | | | | |
| АФЦ 5% (2 к.н.) | +/+/+ | 39,2±1,6 | 33,1±1,0 | 17,5±0,4 | 10,2±0,2 | 11,3±0,9 |
| Коллидон 5% (2 к.н.) | +/+/+ | 37,2±1,7 | 35,5±1,0 | 16,4±0,4 | 10,9±0,2 | 28,6±1,4 |
| АФЦ 5% (3 к.н.) | +/+/+ | 38,4±1,6 | 34,5±1,0 | 16,6±0,4 | 10,5±0,2 | 33,8±1,3 |
| Коллидон 5% (3 к.н.) | +/+/+ | 37,5±1,7 | 34,6±1,0 | 16,8±0,4 | 11,1±0,2 | 44,8±2,1 |

* «+» положительный показатель; «-» отрицательный показатель.

** Объем выборки n=3; доверительная вероятность P=0,95; критерий Стьюдента (P,f)=4,30.

*** Объем выборки n=6; доверительная вероятность P=0,95; критерий Стьюдента (P,f)=2,57.

Проведенный ситовой анализ показал, что все исследуемые составы гранул имеют удовлетворительный фракционный состав в пределах от 0,2 до 3 мм.

В качестве имитации кишечной среды (ИКТ) использовали фосфатный буферный раствор (рН 6,8). Согласно требованиям ГФ XIV ОФС.1.4.1.0004.18 «Гранулы» время

распадаемости гранул в буферном растворе не должно превышать 1 час. Для снижения потерь лекарственного средства за счет естественной эвакуации из кишечника ректальные лекарственные формы (ОФС.1.4.1.0013.15 «Суппозитории») должны распадаться в течение не более чем 30-60 минут.

Для обеспечения последовательного контролируемого высвобождения ФК и 5-АСК из гранул в качестве кишечнорастворимого покрытия выбран 5% раствор АФЦ (двукратное нанесение). Кишечнорастворимые гранулы с ФК распадаются в растворе ИКТ за $11,3 \pm 0,9$ минуты (минимальное время), с 5-АСК – за $28,5 \pm 1,2$ минуты.

На основании проведенных исследований разработан состав гранул с 5-АСК и ФК для последующего введения в качестве дисперсной фазы, в состав ректальной суспензии (микроклизмы). В качестве дисперсионной среды были выбраны три состава: водные растворы крахмала 10%, метилцеллюлозы 2% и 3% (табл. 3).

Таблица 3
Технологические свойства ректальной суспензии при различных композиционных составах дисперсионной среды

| Технологические характеристики ректальной суспензии | МЦ 2% | МЦ 3% | Крахмал 10% |
|---|-------|-------|-------------|
| Текучесть | ++ | + | ++ |
| Равномерность распределения | + | ++ | + |
| Расслоение при длительном стоянии | ++ | + | ++ |
| Легкость распределения после расслаивания | + | ++ | + |
| Загустевание при стоянии | - | - | ++ |

Примечание. «+» положительный показатель; «-» отрицательный показатель.

Оценка технологических свойств исследуемых составов позволила в качестве опти-

мальной основы для суспензии выбрать водный раствор 3% МЦ, обладающий высокой способностью к равномерному распределению, умеренной текучестью, низкой предрасположенностью к расслаиванию, отсутствием загустевания при стоянии.

На основании проведенных исследований нами разработан состав ректальной суспензии с гранулами двух типов, содержащими 5-АСК и ФК. Масса суспензии на одно применение составила 30,0 г. Содержание 5-АСК в одной микроклизме составляет 2,0 г, ФК – 0,001 г, что соответствует стандартным дозировкам. Состав ректальной суспензии представлен в табл. 4.

Приготовление ректальной суспензии с гранулами осуществлялось в 6 стадий (см. рисунок).

Таблица 4
Состав ректальной суспензии с гранулами, содержащими 5-АСК и ФК

| Компонент | Содержание, г |
|---------------------------|---------------|
| 5-АСК | 2,0 |
| ГОПМЦ | 2,0 |
| НКГ | 0,04 |
| АФЦ | 0,1 |
| Фолиевая кислота | 0,001 |
| Крахмал | 3,0 |
| Глюкоза | 1,0 |
| МЦ | 0,66 |
| Воды очищенной | 21,2 |
| Итого на 1 микроклизму... | 30,0 |

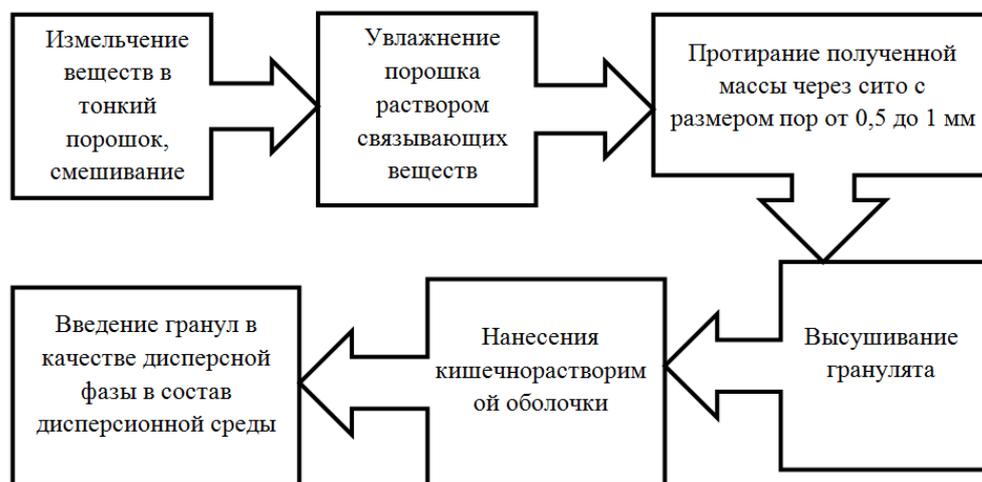


Рис. Стадии изготовления ректальной суспензии с 5-АСК и ФК

Выводы. Экспериментальное исследование позволило обосновать выбор вспомогательных веществ и состав ректальной суспензии с

гранулами, содержащими 5-аминосалициловую и фолиевую кислоты для лечения воспалительных заболеваний кишечника.

Сведения об авторах статьи:

Федотова Анастасия Анатольевна – к.ф.н., доцент кафедры фармации ИДПО, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fedotovabgmu@mail.ru.

Шикова Юлия Витальевна – д.ф.н., профессор, завкафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shikmann@mail.ru.

Бикбулатов Владимир Хамитович – ассистент кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: cent71@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова, Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона / Е.А. Белоусова // Фарматека. – 2009. – № 13. – С. 38-44.
2. Макаrchук, П.А. Будесонид ММХ в лечении язвенного колита. Реальная клиническая практика / П.А.Макаrchук, О.С. Бриткина, Е.А. Белоусова // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 6. – С. 505-510.
3. Ожегов Е.В. Клинико-патогенетическое обоснование применения месалазина и даларгина в лечении болезни Крона: автореф. дис.... канд. мед. наук. – Хабаровск, 2010. – 22 с.
4. Мартов В.Ю. Лекарственные средства в практике врача / В.Ю. Мартов, А.Н. О कोरोков. – М.: Мед. лит., 2016. – С. 468.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации МЗ РФ – 14-е изд. – М., 2018. – Т. 2. – 1860 с.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации МЗ РФ – 14-е изд. – М., 2018. – Т. 1 – 370 с.
7. Mesalamine protects against colorectal cancer in inflammatory bowel disease/ Tang J [et al.] // Dig Dis Sci. – 2010. – Vol. 55, № 6. – P. 1696-1703.

REFERENCES

1. BelousovaEA, Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Krona. Farmateka. 2009;(13):38-44. (In Russ)
2. MakarchukPA, BritkinaOS, BelousovaEA, Budesonid MMKh v lechenii yazvennogo kolita. Real'naya klinicheskaya praktika. Al'manakh klinicheskoi meditsiny. 2019;47(6): 505-510. (In Russ)
3. Ozhegov, E.V. kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya mesalazinaidalargina v lechenii bolezni Krona: avtoref. dis.... k-ta med. nauk. – Khabarovsk, 2010. – 22 s. (In Russ)
4. Martov V.Yu., Okorokov AN, Lekarstvennye sredstva v praktike vracha – М.: Med. lit., 2016. – S. 468. (In Russ).
5. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii // MZ RF – 14-e izd. – М., 2018. – Т. 2. – 1860 с. (In Russ).
6. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii // MZ RF – 14-e izd. – М., 2018. – Т. 1. – 370 с. (In Russ).
7. Tang J, SharifO, Pai Ch, SilvermanAL, Mesalamine protects against colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 2010 Jun; 55 (6):1696-703 Doi: 10.1007/s10620-009-0942-x. Epub 2009 Aug 25.