

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕБНЫХ РЕНТГЕНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ДРАЖЕ С ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛОМ И МЕТРОНИДАЗОЛОМ

Ю. В. Шикова, Е. В. Елова, В. В. Плечев, Д. В. Плечева, Н. А. Шиков

Башкирский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 11.03.2011 г.

Аннотация. Разработан состав и технологическая схема лечебных рентгено-диагностических драже, содержащих оксиметилурацил, метронидазол, бария сульфат для рентгеноскопии и крахмал картофельный, ацетилфталилцеллюлозу (АФЦ), коллидон F90 и низкомолекулярный полиэтилен (НМПЭ). Изучено влияние вспомогательных веществ на показатели качества драже с оксиметилурацилом, а именно прочность, истираемость, высвобождение, установлена оптимальная повременная распадаемость, установлен срок годности разработанных драже — 2 года, при хранении в банках из стекломассы с винтовой горловиной, закрытых пластмассовыми крышками, в сухом, защищенном от света месте, при температуре 20—25 °С.

Ключевые слова: метронидазол, оксиметилурацил, рентгено-диагностические средства.

Abstract. There have been developed a composition and technological scheme of the therapeutic roentgen-diagnostic drage, containing oxymethyluracil and metronidazol, barium sulfate for X-ray radiocopy, potato starch, cellulose acetylphthalyl (CAPH), kollidon F90 and low-molecular polyethylene (LMP). We have studied the influence of the auxiliary substances upon the quality indexes of drage with oxymethyluracil and metronidazol, namely strength, attrition, release; and optimum periodic decay was set up. There was also established the application time of the developed drage — 2 years.

Keywords: metronidazol, oxymethyluracil, roentgen-diagnostic drugs.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время поиск и разработка новых эффективных лекарственных средств для диагностики различных заболеваний актуален, для острых и хронических заболеваний кишечника (стенозов) используется рентгенологический метод исследования. В настоящее время используются препараты бария в виде взвеси — суспензии, пасты, диагностические системы. В Башкирском государственном медицинском университете разработаны средства для диагностики и лечения стенозов тонкого кишечника в виде сфер [3].

Целью настоящей работы явилась разработка лечебных рентгеноконтрастных диагностических драже с оксиметилурацилом и метронидазолом, которые целесообразно использовать как диагностическое средство, так и в качестве лекарственного средства — для лечения стенозов. Оксиметилурацил обладает иммуномоделирующими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [2], метронидазол обладает противомикробным действием, а бария сульфат является рентгеноконтрастным средством.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве вспомогательных веществ в состав драже введен коллидон F90 повидон (НД 42-8482-98), который применяется в качестве пролонгирующего и пленкообразующего вещества (производство немецкой фирмы BASF). Коллидон образует матрицу, как гидрофильный компонент регулирует высвобождение лекарственных веществ, улучшает биодоступность действующих веществ [5]. Драже с оксиметилурацилом, метронидазолом получали в лабораторных условиях в дражировочном котле емкостью 350 см³ с использованием стандартной сахарной крупки, диаметром 2 мм. Для получения драже одинакового качества, путем наращивания на ядро измельченного порошка бария сульфата и крахмала картофельного (4:1), использовали растворы полимеров в диапазоне концентраций 1—6% (этилцеллюлозы (ЭЦ), ацетилфталилцеллюлозы (АФЦ) и метилцеллюлозы (МФЦ)) в спиртоацетоновом растворе (1:9) при одинаковых условиях технологического процесса. Концентрация связывающих веществ была определена предварительно опытным путем. Полученные образцы драже исследовали на скорость распадаемости в искусственных пищеварительных соках, прочность и целост-

Влияние вспомогательных веществ на растворимость драже с оксиметилурацилом и метронидазолом

Состав на 1 ЛРДС (массой 1,8—2,0)	Серии исследований				
	1	2	3	4	5
Оксиметилурацил	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Метронидазол	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Бария сульфат и крахмал картофельный	4:1	4:1	3:1	5:1	6:1
Раствор АФЦ (кол-во слоев)	20—25	20—25	20—25	20—25	20—25
Раствор коллидона 90F повидона	4—6	4—6	4—6	4—6	4—6
Раствор НМПЭ (кол-во слоев)	2—3	4—6	4—6	4—6	4—6
Растворимость полученных ЛРДС в кишечном соке (часы)	2	4	1,5	4,5—5	6

ность. В соответствии с ГФ XII (статья «Растворимость» ОФС 42-0049-07) проведены исследования по изучению растворимости драже в искусственном кишечном соке. Установлено, что для обеспечения лечебно-диагностического эффекта на всем или определенном участке тонкого кишечника, интервал распадаемости увеличен (до 2 часов, 4, 6 и т. д.) в зависимости от тяжести заболевания или рекомендации врача.

Также с целью пролонгации драже в кишечном соке изучали возможность использования низкомолекулярного полиэтилена (НМПЭ) в качестве современного вспомогательного вещества. Раствор НМПЭ в гексане готовили из расчета: 10,0 НМПЭ растворяли в 90 мл гексана.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Драже с оксиметилурацилом и метронидазолом в сочетании с бария сульфатом, полученные на основе ацетилфталилцеллюлозы (АФЦ) и метилфталилцеллюлозы (МФЦ) различались между собой по показателям качества при концентрации 5%. Однако, АФЦ придает драже более оптимальную прочность и целостность. Таким образом, оптимальным связывающим веществом для получения драже является 5% спирто-ацетоновый раствор ацетилфталилцеллюлозы, а в качестве пролонгирующего вспомогательного вещества оптимальным раствором является раствор коллидона F90 повидона обеспечивающий оптимальную технологию получения лекарственной формы при изготовлении. Использование НМПЭ в составе

драже пролонгирует время распадаемости за счет того, что полимер благодаря своей структуре образует тонкую пленку на поверхности частицы лекарственного и вспомогательного веществ и придает лекарственной форме гидрофобные свойства, в результате чего приготовленные драже сохраняют свою форму неизменной в искусственном кишечном соке от 2 до 6 часов.

Для достижения регулируемого высвобождения действующих веществ оксиметилурацила и метронидазола в драже наблюдалась определенная закономерность зависимости времени растворения от количества наращенных слоев 10% раствора НМПЭ в гексане. Получение драже с растворением через 2 часа после приема внутрь достигалось при 2—3-х слойной обработкой сферы раствором НМПЭ диаметром 7мм, а растворение сферы через 4 часа отмечалось в тенденции к увеличению количества слоев: при диаметре 7мм, 9мм, использовалась смесь для наращивания драже — бария сульфат для рентгеноскопии и картофельный крахмал (4:1). Для достижения времени растворения драже через 6 часов использовалась смесь для наращивания: бария сульфат для рентгеноскопии и картофельный крахмал (6:1) и обработка раствором НМПЭ (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что оптимальными с точки зрения растворимости драже (2 ч., 4 ч. и 6 ч.), эффективности диагностики и лечения являются составы серий 1, 2, 5 соответственно. Разработанные драже применяются следующим образом. После введения через рот бариевой взвеси в коли-

честве 100 мл и драже, диаметром соответствующим половине просвета нормально функционирующей тонкой кишки, проводится обзорная рентгенография органов брюшной полости через 2—4—6 часов. При отсутствии стеноза тонкой кишки драже продвигается вместе с бариевой взвесью соответственно обычным сроком эвакуации. Если драже длительно задерживается, а пассаж жидкой контрастной массы происходит беспрепятственно, определяют стеноз тонкой кишки [1]. При наличии стеноза драже отстаёт и длительно задерживается, впоследствии высвобождая оксиметилурацил и метронидазол, в то время как пассаж жидкой контрастной массы происходит беспрепятственно, что и регистрируется на рентгенограммах. Разработанную лечебную рентгенодиагностическую лекарственную форму в виде драже можно использовать в практической медицине — в абдоминальной хирургии, в зависимости от формы и тяжести заболевания, а после соответствующих клинических испытаний рекомендовать больным индивидуально, для самостоятельного лечения кишечника, что делает эту лекарственную форму перспективной в практической хирургии.

Драже готовили при следующих соотношениях компонентов (1 шт.):

Оксиметилурацил	0,25
Метронидазол	0,25
Смесь бария сульфат для рентгено-скопии и картофельного крахмала при их соотношении (4:1) или (6:1)	до массы 1,8—2,0
мас. %:	
Спирто-ацетоновый раствор АФЦ 5%	10—15 слоев
Водный раствор Коллидона 90F повидона 3%	4—6 слоев
Раствор НМПЭ в гексане 10%	1—3 слоя
Медицинский клей «Сульфакрилат»	1—2 слоя

1 стадия. Нарращивание слоев бария сульфата с раствором АФЦ на сахарную крупку (ядра) до диаметра драже 4 мм в дражировочном котле. Загрузка 25 ядер, скорость вращения 72 об/мин., угол наклона 90°, принудительная подача теплого воздуха для подсушивания. Ядра равномерно увлажняют приготовленным раствором связывающего вещества — спирто-ацетоновым раствором АФЦ (9:1). После 3—4 разового покрытия ядер 5% раствором АФЦ

на них накатывают слой мелкодисперсного порошка бария сульфата и крахмала картофельного (4:1) или (6:1) и периодически подсушивают теплым воздухом. Накатку ядер проводят до диаметра сфер 5 мм. В эксперименте использовался бария сульфат, предназначенный для рентгеноскопии, предварительно измельченный и просеянный через сито №61.

2 стадия. Нанесение двойного слоя 10% раствора НМПЭ в гексане.

На ядра, подсушенные поступающим в дражировочный котел теплым воздухом, наносили два слоя 10% раствора НМПЭ в гексане, после чего добавляли порцию мелкодисперсного порошка бария сульфата и крахмала картофельного (4:1) или (6:1) до образования драже диаметром 5 мм.

3 стадия. Накатка первого слоя действующего вещества оксиметилурацила, предварительно измельченного и просеянного через сито № 61.

Полученные на первой стадии драже бария сульфата диаметром 5 мм стандартизировали, путем отсеивания от пыли и взвешивания, и загружали в дражировочный котел. При вращении котла драже увлажняли раствором связывающего вещества — 3% водным раствором Коллидона 90F повидона, и к увлажненным полуфабрикатам добавляли порциями рассчитанное количество оксиметилурацила на 100 мг на одно драже до 5,5 мм.

4 стадия. Накатка первого слоя действующего вещества метронидазола, предварительно измельченного и просеянного через сито №61.

Далее при вращении котла драже увлажняли раствором связывающего вещества — 3% водным раствором Коллидона 90F повидона, и к увлажненным драже добавляли порциями рассчитанное количество метронидазола 100 мг на одно драже до 6 мм.

5 стадия. Нанесение двойного слоя 10% раствора НМПЭ в гексане.

На ядра, подсушенные поступающим в дражировочный котел теплым воздухом, наносили два слоя 10% раствора НМПЭ в гексане, после чего добавляли порцию мелкодисперсного порошка бария сульфата и крахмала картофельного (4:1) или (6:1) до образования драже диаметром 7 мм.

6 стадия. Накатка второго слоя оксиметилурацила.

Подсушенные драже стандартизировали путем отсеивания от пыли и взвешивания, загружали в дражировочный котел для продолжения технологического процесса. На увлажненные водным раствором Коллидона 90F повидона — 3% драже в несколько приемов наносили порошок оксимети-

лурацила из расчета 150 мг на одно драже при периодическом подсушивании теплым воздухом до диаметра драже 9 мм.

7 стадия. Нанесение тройного 10% раствора НМПЭ в гексане.

На этой стадии на драже диаметром 9 мм наносили три слоя 10% раствора низкомолекулярного полиэтилена, затем добавляли порцию мелкодисперсного порошка бария сульфата и крахмала картофельного (4:1), или (6:1) сушили поступающим в котел потоком теплого воздуха.

8 стадия. Накатка второго слоя метронидазола.

На увлажненные водным раствором коллидона 90F повидона 3% драже в несколько приемов наносили порошок метронидазола из расчета 150 мг на одно драже при периодическом подсушивании теплым воздухом до диаметра драже 10 мм.

9 стадия. Заключительная накатка слоев бария сульфата и крахмала картофельного (4:1) или (6:1) с раствором АФЦ до диаметра драже 10—11 мм.

Наращивание порошка бария сульфата и крахмала картофельного (4:1) или (6:1) на драже продолжали до получения правильной шаровидной формы диаметром 10—11 мм, массой 1,8—2,0. Изготовленные драже заданного диаметра покрывали 5 слоями спирто-ацетонового раствора АФЦ без опудривания порошком бария сульфата, продолжая вращать дражировочный котел до полного удаления растворителя и получения готовых драже с блестящей, гладкой и ровной поверхностью. Готовые драже высушивали при температуре 50—60 °С в

сушильном шкафу в течение одного часа, и последующим покрытием 1—2 слоя сульфакрилата, применение медицинского клея сульфакрилат в составе драже, в качестве вспомогательного вещества, повышающее время растворения драже. Известно, что клей сульфакрилат применяется для склеивания биологических тканей, это клеевая композиция, в которую включены пластифицирующие, противовоспалительные и антимикробные компоненты [4].

10 стадия. Оценку качества полученных драже с оксиметилурацилом и метронидазолом проводят по следующим показателям: внешний вид, подлинность и количественное содержание оксиметилурацила и метронидазола в драже, средняя масса, диаметр, целостность и прочность, время их распадаемости в искусственных пищеварительных соках, а также скорость высвобождения оксиметилурацила и метронидазола из лекарственной формы.

Структурная схема комплексных драже с оксиметилурацилом и метронидазолом представлена на рис. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенных исследований разработан состав и технологическая схема получения драже с оксиметилурацилом, метронидазолом, бария сульфатом для рентгено-скопии и крахмалом картофельным, коллидоном F90 повидоном, АФЦ и НМПЭ. Изучено влияние вспомогательных веществ на показатели качества драже, (табл. 2), а именно прочность, истираемость,

Таблица 2

Стабильность драже с оксиметилурацилом, метронидазолом в процессе хранения

Показатели качества	0 месяцев	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 24 месяцев	Через 27 месяцев
Внешний вид	+	+	+	+	+
Подлинность	+	+	+	+	+
Æ ср., мм	10,97±0,06	10,96±0,07	10,95±0,07	10,92±0,05	10,90±0,05
Средняя масса, г	1,887±0,038	1,887±0,037	1,885±0,035	1,881±0,031	1,798±0,03
Целостность, %	99,35±0,17	99,33±0,16	99,28±0,17	99,24±0,18	98,82±0,24
Прочность, кг/см ²	4±1	4±1	4±1	3,7±1	3,5±1
Распадаемость, мин	240±15	238±12	241±20	240±17	245±25
Содержание ОМУ	0,253±0,005	0,252±0,005	0,252±0,003	0,252±0,004	0,248±0,005
Содержание метронидазола	0,250±0,003	0,249±0,002	0,250±0,012	0,248±0,002	0,248±0,005

«+» — удовлетворяет требованиям.

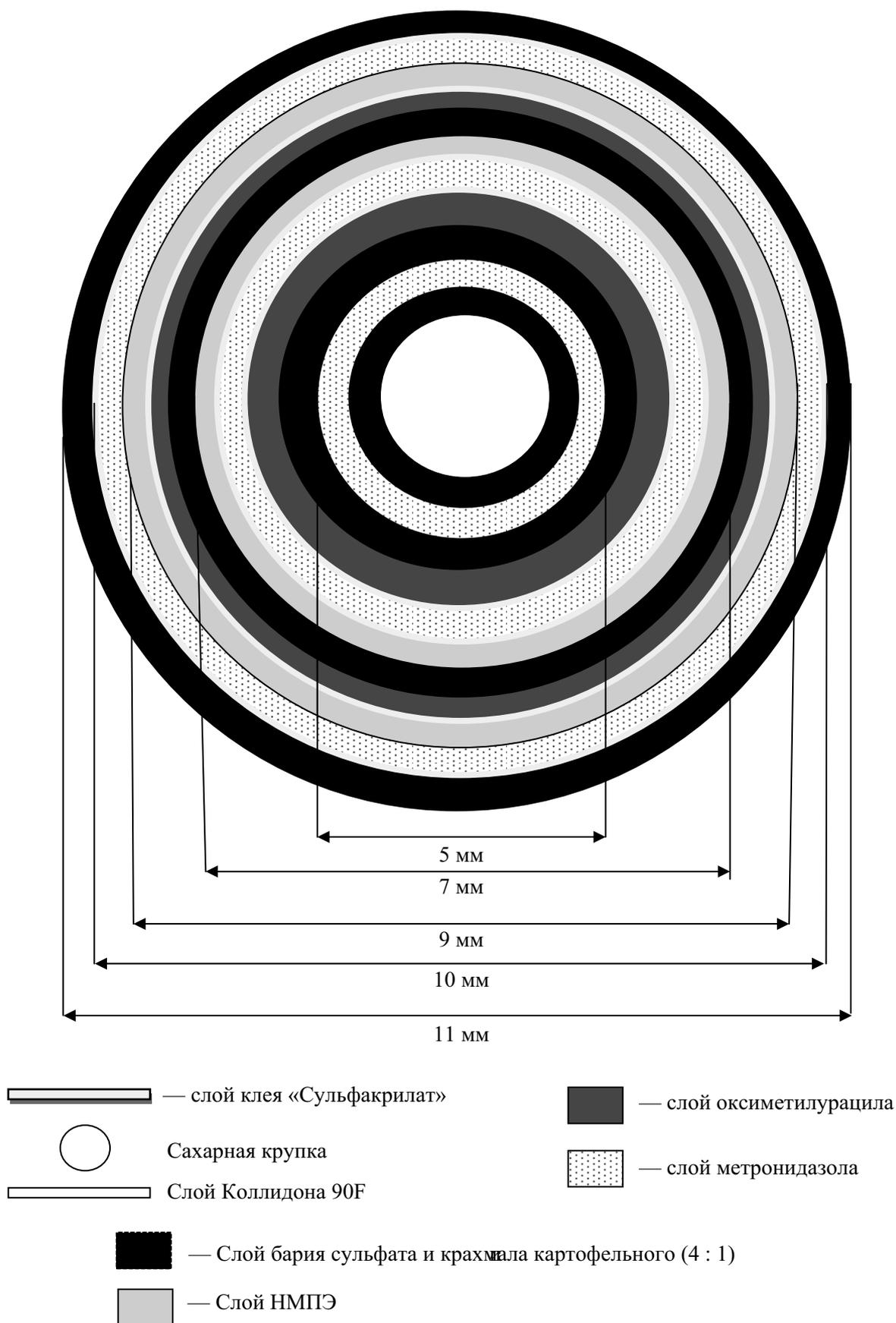


Рис. 1. Структурная схема комплексных драже

высвобождение, распадаемость (повременная), установлен срок годности разработанных драже — 2 года, при хранении в банках из стекломассы с винтовой горловиной, закрытых пластмассовыми крышками, в сухом, защищенном от света месте, при температуре 20—25 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авт.свид. SU 1424797 A1 от 23.09.88. «Способ диагностики стенозов тонкой кишки».
2. *Быков В. А., Шикова Ю. В., Плечев В. В.* Разработка состава лечебной рентгено-диагностической системы (ЛРДС), содержащей оксиметилурацил, и техно-

логия ее получения // Башкирский химический журнал. — Уфа. — 2004. — Т.11. — №4. — С. 17—21.

3. Патент РФ №2275197 на изобретение «Лекарственная рентгеноконтрастная диагностическая система с бария сульфатом и оксиметилурацилом в форме сферы» Плечев В. В., Шикова Ю. В., Тимербулатов В. М., Плечева Д. В., Лиходед В. А., Браженко М. А., Шилов С. Л., Елова Е. В.

4. (Плечев В. В. Использование клея «Сульфакрилат» в абдоминальной хирургии.// М. Методические рекомендации. — 1989. — 10 с.)

5. Фолькер Бюлер. Коллидон. — 2001. Перевод К. В. Алексеева. — 297 с.

Шикова Юлия Витальевна — д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии, Башкирский государственный медицинский университет; тел.: (347) 278-12-09

Елова Елена Владимировна — провизор, заведующая аптекой клиник БГМУ, заочный аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии, Башкирский государственный медицинский университет; тел.: (347) 278-12-09

Плечев Владимир Вячеславович — д.м.н., профессор, член-корреспондент АН РБ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Башкирский государственный медицинский университет; тел.: (347) 255-39666

Плечева Дина Владимировна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии, Башкирский государственный медицинский университет; тел.: (347) 255-39666

Шиков Николай Артемович — студент 2 курса лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет

Shikova Yuliya V. — doctor of pharmaceutical science, professor of the department of pharmaceutical technology with biotechnology course, Bashkir State Medical University; tel.: (347) 278-12-09

Elova Elena V. — pharmacist, head of the pharmacy of BSMU clinics, post-graduate student of the department of pharmaceutical technology with biotechnology course, Bashkir State Medical University; tel.: (347) 278-12-09

Plechev Vladimir V. — doctor of medical science, corresponding member of Academy of science of Bashkortostan republic, head of the department of hospital surgery, Bashkir State Medical University; tel.: (347) 255-39-666

Plecheva Dina V. — candidate of medical science, assistant of the department of hospital surgery, Bashkir State Medical University; tel.: (347) 255-39-666

Shikov Nikolai A. — student of the 2-nd course of the medical faculty, Bashkir State Medical University