

С. Г. Крылова¹, В. Ф. Турецкова², О. Г. Макарова², Е. П. Зуева¹

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ ГАСТРОРЕТЕНТИВНЫХ ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ КОРЫ ОСИНЫ СУХИМ

¹ ФГБНУ "Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга", Россия, 634034, Томск, пр. Ленина, 3; e-mail: mtmu@pharm.tsu.ru

² Алтайский государственный медицинский университет, Россия, 656038, Барнаул, пр-т Ленина, 40; e-mail: vft@agmu.ru

В результате исследований выявлено, что для обеспечения гастроретентивного действия таблеток с экстрактом коры осины сухим наиболее рационально использовать в качестве матричной платформы синергическую пару полимеров — гуара и карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) (1:1). На ее основе разработан состав и технология гастроретентивных таблеток "Экорсин ГР" методом прессования с предварительной сухой грануляцией таблетлируемой смеси. В опытах *"in vitro"* установлено, что эти таблетки (за счет увеличения и сохранения своего диаметра более 15 мм в среде, соответствующей рН желудка) способны длительное время удерживаться в желудке и оказывать направленное гастропротективное действие в течение 22 ч с постепенным высвобождением действующих веществ. Предложены показатели качества и нормы экспериментальной лекарственной формы "Экорсин ГР". Исследование противоязвенной активности на модели индометацинового язвенного генеза свидетельствует о превалирующем действии гастроретентивных таблеток "Экорсин ГР" по сравнению с эффективностью ранее разработанных таблетированной и капсулированной лекарственных форм экстракта коры осины сухого.

Ключевые слова: экстракт коры осины сухой; гастроретентивные таблетки; противоязвенная активность.

Поиск и изучение новых высокоэффективных средств лечения заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, в том числе в виде современных лекарственных форм с контролируемым высвобождением лекарственных веществ является одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Одним из путей повышения эффективности действия препаратов для лечения язвенной болезни и других кислото-зависимых заболеваний желудка является создание на их основе лекарственных форм, длительно задерживающихся в желудке. Для получения гастроретентивных таблеток могут быть использованы синергически взаимодействующие композиции вспомогательных веществ, которые при контакте с желудочным соком способны к быстрому набуханию, образованию плотного геля с достаточной механической прочностью и возможностью не только регулировать высвобождение действующего вещества, но и длительное время задерживаться в пределах желудка за счет увеличения в размерах до 15 мм и более [1, 2].

Перспективным объектом для подобного рода разработок является экстракт коры осины сухой ("Экорсин"), созданный при совместных исследованиях кафедры фармацевтической технологии АГМУ (Барнаул), НИИФирМ им. Е. Д. Гольдберга и ЗАО "Алтайвитамины" (Бийск). Его таблетированная форма показала высокую противоязвенную активность на этапе доклинического изучения, которая была подтверждена в клинических исследованиях [3]. Вместе с тем выявленные недостатки (отсутствие маскировки горького вкуса экстракта, короткий период нахождения действующей субстанции в желудке и необходимость трехкратного применения препарата в сутки)

клинического использования таблеток "Экорсин" явились причиной разработки капсул "Экорсин форте" с повышенным содержанием экстракта коры осины сухого, позволяющих получить более стабильный фармацевтический продукт и сократить кратность приема с одновременным корригированием органолептических свойств препарата [4]. Результаты экспериментов, проведенных на моделях нейрогенного и индометацинового язвенного генеза, подтвердили преимущественную активность капсул "Экорсин форте" по сравнению с ранее представленными таблетками "Экорсин". Выявленное преимущество капсул очевидно обусловлено не только заменой лекарственной формы, но и использованием современного комбинированного полифункционального вспомогательного вещества лудипресса, в состав которого входит Коллидон 25, обладающий сольбуизирующими свойствами, необходимыми в производстве капсул с растительными препаратами [5, 6].

Целью данной работы явилась разработка технологии гастроретентивных таблеток с экстрактом коры осины сухим и сравнительное исследование их противоязвенной активности на модели индометацинового язвенного генеза с эффективностью ранее разработанных таблетированной и капсулированной лекарственных форм.

Экспериментальная часть

Объектом исследования являлся экстракт коры осины сухой, полученный по технологии, разработанной на кафедре фармацевтической технологии АГМУ с использованием многоступенчатого противоточного экс-

трагирования спиртом этиловым 40 % с последующей очисткой, сгущением под вакуумом при температуре 40–50 °С и сушкой в вакуумном шкафу марки СШВ-45 при температуре 40–50 °С [7]. Содержание фенолокислот в экстракте составляло (7,31 ± 0,05) %, фенологликозидов — (28,48 ± 0,05) %. В качестве вспомогательных веществ при получении таблеток использовали гуаровую камедь (гуар) ТУ 2458-019-57258729-2006; карбоксиметилцеллюлозы натриевую соль ИМП (Na-КМЦ) (“Вектон”); поливинилпирролидон медицинский (ПВП) М.м. 12600 (ФС 42-1194-98).

Для изучения синергического эффекта сравнивали вязкость водных 0,1 % растворов полимеров и их композиций в соотношении 1:1 [2]. Вязкость растворов полимеров и их композиций измеряли на ротационном вискозиметре марки NDJ-1, шпиндель № 1, скорость вращения 60 об/мин, температура 25 °С.

Технологические свойства таблетлируемых масс определяли по стандартным методикам ГФ XIII изд. [7]. Получение гастроретентивных таблеток и получение брикетов (метод сухой грануляции) осуществляли на лабораторном гидравлическом прессе марки П-10 с использованием пресс-инструмента с диаметром матричного отверстия 12 и 15 мм при давлении прессования от 40 до 120 МПа и 120 МПа соответственно. Брикеты разрушали механическим способом, для получения таблеток использовали фракцию гранул диаметром от 0,2 до 1,0 мм.

Определение показателя “набухание” исследуемых таблеток проводили на приборе для определения теста “Растворение” АК 7 М-00-00 ПС (“Вращающаяся корзинка”) в 2 средах (хлористоводородной кислоты раствор 0,1 н. и вода очищенная). Объем растворителя — 900 мл, скорость вращения корзинки — 100 об/мин, температура среды — (37 ± 1) °С, время эксперимента — 1 ч, что соответствует периоду прохождения лекарственной формы из желудка в кишечник [2].

Показатель “набухание” рассматривали с 2 позиций: отношение высоты к диаметру таблетки после контакта с жидкой средой в течение 1 ч выдерживания в среде растворения (мм) и как прирост объема таблетки S (%), который рассчитывали как отношение объема таблетки (V_1) после 1 ч выдерживания в среде растворения к первоначальному объему (V_0). Диаметр (мм) таблеток измеряли штангенциркулем [1].

Определение подлинности таблеток проводили 2 методами (ВЭЖХ и СФМ). При методе ВЭЖХ использовали водный раствор порошка растертых таблеток, предварительно очищенный от сложных фенольных соединений с применением свинца ацетата основного (рН = 9,5–10). Работу проводили на жидкостном хроматографе LC-20 фирмы “SHIMADZU” (Япония) с УФ-детектором с последующей компьютерной обработкой результатов исследования с использованием программы “LCsolution version 1.4”. Неподвижная фаза — хроматографическая колонка 4,6 × 150 мм Fortis C-18, размер частиц 5 нм (“Fortis Technologies”, Германия). Подвижная фаза — А: трифторуксусная кислота, раствор 0,01 %; Б: ацетонитрил 100 %. Результаты хроматографического метода интерпрети-

вали в сравнении с аналогичными показателями стандартного образца фенологликозида: салицин (“Fluka”, Германия). Спектры поглощения Cary 50 в интервале длин волн 200–500 нм [4].

При количественном определении биологически активных веществ пробоподготовку осуществляли аналогичным образом. Сумму фенолокислот определяли методом прямой СФМ (Cary 50) при длине волны (312 ± 2) нм. Расчеты производили в пересчете на *n*-кумаровую кислоту с использованием удельного показателя поглощения (1219,62). При определении суммы фенологликозидов оптическую плотность снимали при длине волны (268 ± 2) нм (максимум поглощения салицина) на спектрофотометре Cary 50. Расчеты производили в пересчете на салицин с использованием удельного показателя поглощения (37,6) [4].

Прочность таблеток на истирание оценивали согласно требованиям ГФ XIII изд. (ОФС.1.4.2.0004.15 “Истираемость таблеток”) на приборе для определения прочности таблеток на истирание ИС-1. Распадаемость таблеток определяли в соответствии с ГФ XIII изд. (ОФС.1.4.2.0013.15 “Распадаемость таблеток и капсул”) на лабораторном идентификаторе процесса — приборе 545 Р-АК-1 “Качающаяся корзинка” [8].

Определение профиля растворения проводили согласно требованиям ОФС 42-0003-00 “Растворение” на устройстве АК-7 М-00-00 ПС (“Вращающаяся корзинка”). В качестве среды растворения использовали воду очищенную и хлористоводородной кислоты раствор 0,1 н., объем среды — 900 мл, температура — (37 ± 0,5) °С, скорость вращения корзинки — 100 об/мин. Отбор проб осуществляли через 1 ч и затем через каждые 2 ч в течение 24 ч. Концентрацию фенолокислот (как одной из основных групп биологических веществ экстракта) определяли методом прямой СФМ [4].

Микробиологическую чистоту таблеток определяли по методикам ГФ XII изд., ч. 1, ОФС 42-0067-07 “Микробиологическая чистота”, на базе Барнаульского филиала ФГУ “Федеральный центр гигиены и эпидемиологии по железнодорожному транспорту” [9].

Статистическую обработку данных физико-химических и технологических исследований ($p = 95$ %) проводили при помощи критерия Стьюдента с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата и определением относительной ошибки среднего при различных значениях n (число результатов) по стандартным формулам ГФ XI изд. с использованием программ Statistica 6.1 и Microsoft Excel [10].

Разработка технологии гастроретентивных таблеток “Экорсин ГР”

В основе быстрого возрастания объема лекарственной формы для ее удерживания в желудке, как правило, лежит синергический эффект гелеобразования при сочетании отдельных полимеров. В связи с этим сравнивали вязкости водных 0,1 % растворов отдельных полимеров (аквасорб 500А, аквасорб А380, альгинат натрия, бланозе 7НОФ, гуар, Na-КМЦ, коллидон 25 и ПВП) и их композиций в соотношениях от 1:1 до 1:10,

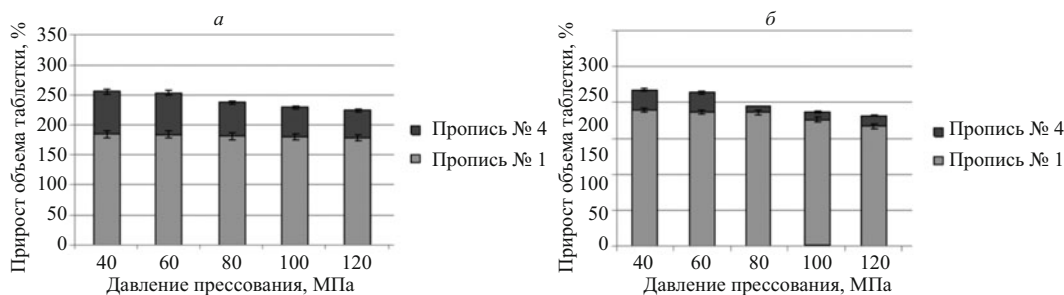


Рис. 1. Прирост объема S (%) модельных таблеток, полученных методом прямого прессования после выдерживания в воде очищенной (а) и хлористоводородной кислоты растворе 0,1 н. (б) в течение 1 ч.

образующих в сумме аналогичную концентрацию раствора. В результате проведенных исследований установлено, что наибольшее значение вязкости достигается при использовании смесей ПВП с Na-КМЦ (1:4) и гуар с Na-КМЦ (1:1) — 20,5 и 16,0 мПа · с соответственно, и поэтому данные композиции могут являться платформой для гастроретентивных таблеток [11].

Исследования по изучению технологических свойств (сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная масса, потеря в массе при высушивании, пресуемость (прочность на сжатие таблеток)) изучаемых пар полимеров в выбранных соотношениях позволили выбрать 2 прописи — № 1 (экстракт 0,35; ПВП 0,06; Na-КМЦ 0,24) и № 4 (экстракт 0,35; Гуар 0,175; Na-КМЦ 0,175), которые имеют более высокие значения показателя “насыпной массы” — $(741,93 \pm 6,42)$ и $(593,7 \pm 13,15)$ кг/м³ соответственно и меньшее значение потери в массе при высушивании $(5,59 \pm 0,22)$ и $(5,62 \pm 0,13)$ % соответственно, по сравнению с другими прописями, при практически равных значениях других показателей [1, 2].

Для окончательного установления оптимальной прописи для получения гастроретентивных таблеток с экстрактом коры осины сухим изучены показатель “набухание” и профили растворения модельных таблеток, полученных на основе прописей № 1 и 4, так как гастроретентивные таблетки должны одновременно увеличиваться в диаметре до 15 мм и более, а также обеспечивать постепенное высвобождение действующих веществ. При получении модельных таблеток использовали широкий интервал давлений от 40 до 120 МПа (рис. 1).

Выявлено, что таблетки, полученные при всех давлениях прессования, набухают. Прирост объема таблеток в течение 1 ч варьирует от 190 до 263 % в воде очищенной и от 180 до 221 % в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 н. Следует отметить, что необходимого размера 15 мм достигают только таблетки, полученные по прописи № 4 при давлении 40 МПа.

Анализ профилей растворения модельных таблеток по прописи № 1, определенных в ходе экспериментов, указывает на то, что фенолоксилоты полностью высвобождаются за 4 ч в воде очищенной и за 6 ч в кислой среде. Высвобождение действующего компонента из таблеток, полученных по прописи № 4, идет более медленно. В течение 8 ч в воде очищенной

высвобождается $(85,10 \pm 2,89)$ %, а в кислой среде — около $(61,70 \pm 1,36)$ % фенолоксилов (рис. 2).

Вместе с тем пропись № 4, несмотря на высокий показатель “набухания” и замедленное высвобождение действующих веществ модельных таблеток, полученных на ее основе, обладает плохой сыпучестью. Учитывая значение показателя пресуемости данной смеси $(137,80 \pm 1,62)$ Н, сыпучесть таблетуемого материала была увеличена до $(10,08 \pm 0,06)$ г/с за счет применения метода сухой грануляции [4, 8].

Вышеизложенные исследования легли в основу разработки технологии таблеток “Экорсин ГР 0,35” с применением метода сухой грануляции [4, 12]. Экспериментальное обоснование *in vitro* способности разработанных таблеток сохранять объем после набухания и при этом постепенно высвобождать биологически активные вещества было проведено на основании изучения профилей растворения в течение 24 ч с параллельным измерением диаметра набухших таблеток. Выявлено, что практически полное высвобождение фенолоксилов происходит через 24 ч после нахождения таблетки в кислой среде — $(99,12 \pm 1,21)$ %. В течение 1 ч высвобождается $(20,13 \pm 0,15)$ %, 4 ч — $(36,64 \pm 2,12)$ % и 8 ч — $(56,32 \pm 2,21)$ % анализируемого вещества. Требуемые размеры таблеток (15 мм и более) достигаются через 1 ч их нахождения в кислой среде и сохраняются в течение 22 ч. Полученные данные указывают на способность таблеток “Экорсин ГР” оказывать направленное гастрозащитное действие с постепенным высвобождением действующих веществ [4, 13].

Стандартизацию таблеток “Экорсин ГР” проводили на 5 сериях по показателям, регламентируемым ГФ XIII изд.: описание, средняя масса $(0,699 \pm 0,004)$ г отклонение от средней массы (не более 5 %), подлинность (на хроматограмме водного раствора наблюдался пик $\tau = 9,57$ мин, соответствующий пику СО салицина ($SD < 0,5$ %)), спектр поглощения спиртового раствора имел максимум при (312 ± 1) нм, количественное определение (фенолоксилоты — не менее 0,018 г; фенологликозиды — не менее 0,065 г), прочность на истирание (от 98,83 до 99,28 %), микробиологическая чистота (категория 3Б). Кроме того, был определен такой показатель как “набухание” (не менее 15 мм в течение 1 ч) и профиль растворения (за 1 ч не менее 19,0 %, 4 ч — не менее 34,5 %, 8 ч — не менее 54,1 %) [4, 12].

Сравнительная фармакологическая оценка лекарственных форм с экстрактом коры осины сухим

Сравнительная оценка фармакологической активности таблетированной, капсулированной смесей и таблетированной “ГР” смеси экстракта коры осины сухого (гастроретентивные таблетки) проведена на модели индометацинового язвенногенеза на 58 аутбредных мышках-самках CD1, конвенциональных первой категории, полученных из питомника отдела экспериментального биомедицинского моделирования НИИ-Фирм им. Е. Д. Гольдберга. Содержание животных и дизайн экспериментов одобрены Этическим комитетом НИИ-Фирм им. Е. Д. Гольдберга и соответствовали правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), приказу МЗ РФ № 708 Н от 28.08.2010 г., “Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств” (2013) [14].

В состав капсул “Эжорсин форте” входили экстракт коры осины сухой 0,35 г и вспомогательное вещество лудипресс 0,13 г (0-BASF, Германия). Основные показатели качества капсул: средняя масса — 0,559 г; содержание фенологликозидов — (0,1079 ± 0,0035) г, салицилин — (0,0235 ± 0,0010) г, фенолоксилов — (0,0285 ± 0,0008) г; по микробиологической чистоте соответствовали категории ЗБ (патент РФ № 2533228 от 17.09.2014). В состав таблеток “Эжорсин” входили экстракт коры осины сухой 0,25 г и вспомогательные вещества: лактоза (ТУ 6-09-2293–79) — 0,048 г и тальк (ГОСТ 21234–75) — 0,002 г. Основные показатели качества таблеток: средняя масса — 0,296 г; содержание фенологликозидов — (0,0771 ± 0,0025) г, салицилин — (0,0168 ± 0,0007) г, фенолоксилов —

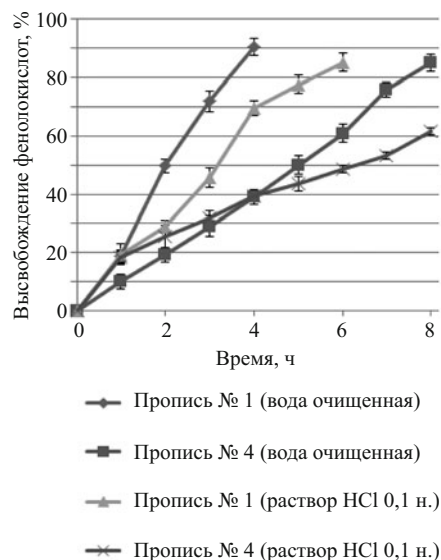


Рис. 2. Профиль растворения модельных таблеток с экстрактом коры осины сухим в различных средах.

(0,0204 ± 0,0006) г; по микробиологической чистоте соответствовали категории ЗБ (патент РФ № 2124899 от 20.01.1999 г.).

Ульцерогенное действие нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), применяемых по жизненным показаниям в рамках кардиальной и противоревматической терапии, определяет актуальность разработки профилактических и лечебных гастроэнтерологических мероприятий. Среди НПВС индометацин обладает наиболее выраженным ульцерогенным действием, что послужило основанием для выбора данного препарата в качестве повреждающего агента [3].

Таблица 1
Влияние курсового назначения экстракта коры осины таблетированной “ГР”, капсулированной и таблетированной смесей на развитие индометацинового язвеннообразования в слизистой желудка у мышей-самок CD1

Группа наблюдения, доза (количество животных)	Число животных с язвами, %	Количество язвенных повреждений ($X \pm m$)			Среднее число язв на 1 мышшь $X \pm m$	ИП	ПА
		полосовидные	крупные	точечные			
1. Контроль, 0,4 мл дистиллированной воды (11)	100	2,73 ± 0,57	1,91 ± 0,65	13,45 ± 0,94	18,09 ± 1,47	18,09	—
2. Таблетированная смесь, 100 мг/кг (10)	100	0,74 ± 0,26 $^{1-2}p < 0,05$	0,30 ± 0,21	9,90 ± 1,41 $^{1-2}p < 0,05$	10,94 ± 1,59 $^{1-2}p < 0,01$	10,94	1,7
3. Капсулированная смесь, 100 мг/кг (8)	100	0	0	5,63 ± 0,68 $^{1-3}p < 0,01$ $^{2-3}p < 0,05$	5,63 ± 0,68 $^{1-3}p < 0,01$	5,63	3,2
4. Капсулированная смесь, 200 мг/кг (9)	100	0	0	4,00 ± 0,65 $^{1-4}p < 0,01$ $^{2-4}p < 0,01$	4,00 ± 0,65 $^{1-4}p < 0,01$ $^{2-4}p < 0,01$	4,00	5,7
5. Таблетированная “ГР” смесь, 100 мг/кг (9)	77,8 $^{1-5}p < 0,01$ $^{2-5}p < 0,01$ $^{3-5}p < 0,01$ $^{4-5}p < 0,01$	0,11 ± 0,11 $^{1-5}p < 0,01$	0	3,78 ± 1,01 $^{1-5}p < 0,01$ $^{2-5}p < 0,01$	3,89 ± 1,07 $^{1-5}p < 0,01$ $^{2-5}p < 0,01$	3,03	6,0
6. Таблетированная “ГР” смесь, 200 мг/кг (11)	72,7 $^{1-6}p < 0,01$ $^{2-6}p < 0,01$ $^{3-6}p < 0,01$ $^{4-6}p < 0,01$	0	0,18 ± 0,12	2,64 ± 0,83 $^{1-6}p < 0,01$ $^{2-6}p < 0,01$ $^{3-6}p < 0,01$	2,82 ± 0,91 $^{1-6}p < 0,01$ $^{2-6}p < 0,01$ $^{3-6}p < 0,01$	2,05	8,8

Здесь и в табл. 2: перед уровнем значимости p указаны номера сравниваемых групп.

До индукции ulcerогенеза субстанции применяли курсом (в течение 4 дней) внутривентриально через зонд однократно ежесуточно в дозах 100 и 200 мг/кг. Введение исследуемых веществ при моделировании индометациновой альтерации осуществляли по схеме: смеси → через 1 ч ulcerоген (20 мг/кг) → через 4 ч смеси → через 1 ч ulcerоген (20 мг/кг). Количество и характер повреждений оценивали через 18 ч [3, 4].

Мышей выводили из эксперимента методом кра-нио-цервикальной дислокации, желудка извлекали, вскрывали по малой кривизне, промывали холодным физиологическим раствором и макроскопически с помощью лупы при ярком освещении определяли число и площадь деструкций, которые дифференцировали на точечные (менее 0,5 мм) и крупные (более 0,5 мм), полосовидные. Подсчитывали среднее количество язв на 1 животное в группе, процент животных с язвами. Индекс Паулса (ИП) определяли как интегральный показатель количества деструкций по формуле:

$$\frac{(\text{среднее количество язв}) \times (\% \text{ животных с язвами})}{100 \%}$$

Противоязвенную активность (ПА) препаратов определяли как отношение “ИП в контроле: ИП в опыте”. Исследуемое средство считали активным, если ПА составляло 2 и более единиц [3].

Статистическую обработку результатов производили расчетом средней (\bar{X}) и стандартной ошибки (m) с использованием непараметрических методов Вилкоксона — Манна — Уитни (U) и углового преобразования Фишера (ϕ). Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [10, 14].

Двукратное применение индометацина способствовало развитию всех видов язвенных деструкций в слизистой желудка у 100 % мышей контрольной группы, при этом среднее количество язв на 1 животное составило $(18,09 \pm 1,47)$. Полученные данные свидетельст-

вуют о полном воспроизведении модельной ситуации (табл. 1, 2).

Применение таблетированной смеси в дозе 100 мг/кг способствовало значительному снижению количества язвенных деструкций. Следует отметить статистически значимое уменьшение как среднего числа язв на 1 животное в 1,7 раза, так и количества полосовидных — в 3,7 раза ($p < 0,05$), крупных — в 6,4 раза и точечных язв — в 1,4 раза ($p < 0,05$). Кроме того, фиксировали снижение числа мышей с крупными (20 % против 63,6 %, $p < 0,01$) и полосовидными (50 % против 90,9 %, $p < 0,01$) деструкциями по сравнению с аналогичными показателями группы контроля (табл. 1, 2).

Капсулированная смесь при введении в дозах 100 и 200 мг/кг проявила выраженную противоязвенную активность (табл. 1, 2). Среднее количество язв на 1 животное при использовании дозы 100 мг/кг снизилось в 3,2 раза ($p < 0,01$), а при назначении 200 мг/кг — в 4,5 раза ($p < 0,01$) относительно контроля, в 2,7 раза по сравнению с показателем у животных, получавших таблетированную смесь. Аналогичные статистически значимые изменения наблюдались в отношении точечных деструкций. Следует отметить подавление генез крупных и полосовидных язв в слизистой желудка мышей, получавших капсулированную смесь в обеих дозах. Дозозависимый эффект данной субстанции варьировал от 3,2 (100 мг/кг) до 4,5 (200 мг/кг) единицы и превосходил активность таблетированной смеси (1,7 единицы).

Таблетированная “ГР” смесь, вводимая профилактическим курсом в дозах 100 и 200 мг/кг внутривентриально в аналогичном режиме, ограничивала как число животных с язвами ($p < 0,01$), так и образование всех видов язвенных деструкций. Так, использование этой субстанции (100 мг/кг) приводило к снижению числа животных с точечными язвами на 22,2 %, их количество — в 3,6 раза ($p < 0,01$), числа мышей с полосовид-

Таблица 2
Влияние курсового назначения экстракта коры осины таблетированной “ГР”, капсулированной и таблетированной смесей на развитие индометацинового язвообразования в слизистой желудка у мышей-самок CD1

Группа наблюдения, доза (количество животных)	Число животных с язвами, %	Число животных с язвами, %			Число мышей с участками гастрита, %
		точечные	крупные	полосовидные	
1. Контроль (11)	100	100	63,6	90,9	27,3
2. Таблетированная смесь, 100 мг/кг (10)	100	100	20 $^{1-2} p < 0,01$	50 $^{1-2} p < 0,01$	10
3. Капсулированная смесь, 100 мг/кг (8)	100	100	0	0	12,5
4. Капсулированная смесь, 200 мг/кг (9)	100	100	0	0	0
5. Таблетированная “ГР” смесь, 100 мг/кг (9)	77,8 $^{1-5} p < 0,01$ $^{2-5} p < 0,01$ $^{3-5} p < 0,01$ $^{4-5} p < 0,01$	77,8 $^{1-5} p < 0,01$	0	11,1 $^{1-5} p < 0,01$ $^{2-5} p < 0,05$	0
6. Таблетированная “ГР” смесь, 200 мг/кг (11)	72,7 $^{1-6} p < 0,01$ $^{2-6} p < 0,01$ $^{3-6} p < 0,01$ $^{4-6} p < 0,01$	63,6 $^{1-6} p < 0,01$	18,2 $^{1-6} p < 0,01$	0	16,2

ными язвами — на 79,8 %, их количества — в 24,8 раза ($p < 0,01$) по сравнению с таковыми показателями контрольных животных. Выявлено отсутствие крупных язв в слизистой животных этой группы (табл. 1. 2). В результате чего число животных с язвами и среднее количество деструкций уменьшилось в 4,7 раза ($p < 0,01$) относительно аналогичных значений контроля.

Необходимо отметить статистически значимые отличия по таким изученным показателям таблетированной “ГР” смеси (100 мг/кг), как число животных с язвами ($p < 0,01$), количество крупных и точечных язв ($p < 0,01$), среднее число язв ($p < 0,01$), процент животных с полосовидными язвами ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми значениями группы применения таблетированной субстанции. В отношении капсулированной смеси (100 и 200 мг/кг) отмечалось отличие только по значению числа животных с язвами (77,8 % против 100 %, $p < 0,01$). При этом противовоспалительная активность таблетированной “ГР” субстанции (100 мг/кг) составила 6,0 против 3,3 и 4,5 баллов соответственно групп применения капсулированной смеси.

Анализ полученных данных при исследовании гастроретентивной лекарственной формы позволил выявить идентичную закономерность: увеличение дозы до 200 мг/кг способствовало повышению противовоспалительной активности до 8,8 балла. Выявленное положительное изменение эффекта суммировалось из совокупности статистически значимых результатов всех изученных показателей. Так, отмечалось снижение среднего числа животных с язвами относительно таковых показателей животных, получавших таблетированную (100 мг/кг, $p < 0,01$) и капсулированную смесь (100 и 200 мг/кг, $p < 0,01$). Гастрозащитное действие реализовалось в статистически значимом уменьшении количества точечных деструкций, среднего числа язв по сравнению с аналогичными показателями у мышей, получавших таблетированную ($p < 0,01$) и капсулированную смесь (100 мг/кг, $p < 0,01$), при этом фиксировалось подавление генеза полосовидных язв. В результате проведенного исследования выявлена противовоспалительная активность таблетированной “ГР” смеси, которая составила 6,0 (100 мг/кг) и 8,8 баллов (200 мг/кг).

Таким образом, на модели индометацинового повреждения слизистой желудка у мышей выявлен выраженный гастрозащитный эффект при использовании гастроретентивной смеси (100 и 200 мг/кг), который превосходил аналогичную активность сравниваемой таблетированной и капсулированной смеси, что подтверждает рациональность выбора вспомогательных веществ и целесообразность разработки гастроретентивной лекарственной формы исследуемого перспективного противовоспалительного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. И. Громова, Д. Хойхман, Й. Села, *Хим.-фарм. журн.*, **41**(12), 34 – 36 (2007); *Pharm. Chem. J.*, **41**(12), 656 – 658 (2007).
2. Д. Хойхман, Л. И. Громова, Й. Села, *Хим.-фарм. журн.*, **41**(5), 42 – 45 (2004); *Pharm. Chem. J.*, **41**(5), 274 – 277 (2004).
3. С. Г. Крылова, *Автореф. дис. докт. биол. наук*, Томск (2006).
4. В. Ф. Турецкова, В. Ф. Макарова, С. Г. Крылова, *Гастроретентивные таблетки и капсулы с экстрактом коры осины сухим*, Palmarium Academic Publishing House, Германия (2014).
5. А. Б. Машутин, Е. В. Блынская, С. Н. Сулина и др., *Вестник РУДН, сер. Медицина*, № 3, 26 – 30 (2008).
6. С. В. Емшанова, *Хим.-фарм. журн.*, **42**(2), 38 – 43 (2008); *Pharm. Chem. J.*, **42**(2), 89 – 94 (2008).
7. В. Ф. Турецкова, *Автореф. дис. д-ра фарм. наук*, Пермь (2001).
8. *Государственная фармакопея Российской Федерации*, XIII изд., “Научный центр средств медицинского применения”, Москва (2015).
9. *Государственная фармакопея Российской Федерации*, XII изд., часть 1, “Научный центр средств медицинского применения”, Москва (2008).
10. О. Ю. Реброва, *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*, МедиаСфера, Москва (2002).
11. О. Г. Макарова, В. Ф. Турецкова, *Фундам. исслед.*, **2**(1), 458 – 462 (2013).
12. О. Г. Макарова, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Пермь (2013).
13. С. Г. Крылова, В. Ф. Турецкова, О. Г. Макарова и др., *Тихоокеанский мед. ж.*, № 2, 18 – 21 (2015).
14. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Гриф и К, Москва (2013).

Поступила 08.10.15

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND STUDY OF ANTIULCER ACTIVITY OF GASTRORETENTIVE TABLETS WITH ASPEN BARK DRY EXTRACT

S. G. Krylova^{1*}, V. F. Turetskova², O. G. Makarova², and E. P. Zueva¹

¹ E. D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, National Medical Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634028 Russia;

² Altai State Medical University, Barnaul, Altai Krai, 656038 Russia;

* e-mail: mmu@pharm.tsu.ru

Our investigations showed that efficiently of the gastroretentive action of pills with aspen bark dry extract is provided by using a synergistic pair of polymers, guara and carboxymethyl cellulose (1 : 1) as the matrix platform. The composition and technology of gastroretentive dosage form (Ekorsin GR tablets) were worked out based on compression molding and preliminary dry granulation of pelleted mixture. Tests *in vitro* showed the ability of proposed pills to produce direct effect during 22 h with gradual release of active ingredients at gastric pH from tablets above 15 mm in diameter. Quality parameters and normative rates for standardization of Ekorsin GR tablets are proposed. Investigation of antiulcer activity on the model of indomethacin-induced ulcers showed evidence of advantages of Ekorsin GR tablets in comparison to the existing gastroretentive dosage forms of aspen bark dry extract.

Keywords: aspen bark dry extract; gastroretentive tablets; antiulcer activity.