УДК 615.322:615.243:615.453.42:615.453.66.

ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ФЕНОЛОКИСЛОТ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ СУХОГО

Макарова О.Г., Турецкова В.Ф.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России», Барнаул, e-mail: olesia552@mail.ru

С биофармацевтической позиции важнейшим показателем современных лекарственных форм является тест «Растворение», который позволяет определить, насколько быстро растворится препарат в организме, и теоретически предположить, через какое время начнет проявляться его терапевтическое действие. Наряду с этим получение более подробных и объективных сведений об исследуемом препарате возможно при изучении высвобождения лекарственного вещества не по одной точке, а по профилям растворения. В связи с чем была проведена сравнительная оценка профилей растворения биологически активных веществ из разработанных нами на основе экстракта коры осины сухого, капсул «Экорсин форте 0,35» и таблеток «Экорсин ГР 0,35», а также прогнозирование их длительности нахождения в желудке. Исследования показали, что высвобождение фенолокислот в кислой среде замедляется по сравнению с нейтральной средой (вода очищенная). Поэтому для повышения биологической доступности капсулы «Экорсин форте 0,35» следует запивать значительным количеством воды (не менее 150 мл). В исследованиях «in vitro» установлено, что таблетки «Экорсин ГР 0,35» за счет увеличения своего объема в среде, соответствующей pH желудка могут оказывать направленное гастрозащитное действие в течение 24 ч с постепенным высвобождением действующих веществ.

Ключевые слова: профиль растворения, биологическая доступность, фенолокислоты, капсулы, гастроретентивные таблетки, высвобождение, набухание

RESEARCH OF RELEASE KINETICS OF PHENOLIC ACIDS FROM MEDICINAL FORMS ON THE BASIS OF ASPEN BARK DRY EXTRACT

Makarova O.G., Turetskova V.F.

Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: olesia552@mail.ru

From a biopharmaceutical position the most important indicator of modern medicinal forms is the Dissolution test which allows to define, the preparation in an organism will how fast be dissolved, and theoretically to assume through what time its therapeutic action will start being shown. Along with it, obtaining more detailed and objective data about a studied preparation is possible when studying release of medicinal substance not on one point, and on dissolution profiles. In this connection, the comparative assessment of profiles of dissolution of biologically active agents from developed by us on the basis of aspen bark dry extract, capsules «Ekorsin forte 0,35» and the tablets «Ekorsin GR 0,35», and as forecasting of their duration of stay in a stomach was carried out. Researches showed that release of phenolic acids in the sour environment is slowed down in comparison with the neutral environment (water cleared). Therefore for increase of biological availability of a capsule «Ekorsin forte 0,35» should be washed down with a significant amount of water (not less than 150 ml). In the researches «in vitro» it is established that the tablets «Ekorsin GR 0,35» at the expense of increase in the volume in the environment of corresponding pH a stomach can have the directed gastrozashchitny effect during 24 h with gradual release of active ingredients.

Keywords: dissolution profile, biological availability, phenolic acids, capsules, gastroretentive tablets, release, swelling

Язвенная болезнь (ЯБ) – хроническое рецидивирующее заболевание с образованием в период обострения язв в желудке и двенадцатиперстной кишке. По распространенности, тяжести течения, осложнениям и смертности она занимает особое место среди хронических заболеваний пищеварительного тракта [4].

В совместных исследованиях кафедры фармацевтической технологии (АГМУ) и НИИ фармакологии РАМН (г. Томск) из коры осины обыкновенной был разработан оригинальный суммарный нетоксичный экстракционный противоязвенный препарат – экстракт коры осины сухой в виде традиционных таблеток, которые получили условное название «Экорсин таблетки 0,25» и предлагаются для использования в комплексной терапии указанного заболевания [6].

Разработанный препарат в виде классической таблетированной лекарственной формы имеет ряд недостатков: отсыреваемость таблеток при хранении, невозможность корригирования горького вкуса экстракта, а также незначительный период нахождения действующей субстанции в желудке, что уменьшает эффективность лечения язвенной болезни данного отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6].

Кроме того, результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что повышение противоязвенной активности предлагаемого растительного средства можно достичь путем увеличения разовой дозы экстракта коры осины сухого до 0,35 г.

Для устранения указанных недостатков нами были разработаны составы и технологии получения двух лекарственных форм на

основе экстракта коры осины сухого с повышенной дозой активного компонента:

– капсулированная лекарственная форма – «Экорсин форте капсулы 0,35», которая позволила устранить отсыреваемость экстракта при хранении и замаскировать его горький вкус;

– гастроретентивные таблетки «Экорсин ГР таблетки 0,35» в виде развёртывающейся системы, которые являются механическим устройством, увеличивающимся в размере после контакта с желудочным соком до 15 и более мм, что предотвращает ее прохождение через привратник (pylorus) и обеспечивает длительное пребывание в желудке. Поэтому одной из важнейших характеристик данных таблеток является показатель «набухание», который определяется по приросту объема и размера таблетки в среде растворения [2, 3].

С биофармацевтической позиции важнейшим показателем современных лекарственных форм является тест «Растворение», который позволяет определить, насколько быстро растворится препарат в организме, и теоретически предположить, через какое время начнет проявляться его терапевтическое действие.

Наряду с этим получение более подробных и объективных сведений об исследуемом препарате возможно при изучении высвобождения лекарственного вещества не по одной точке, а по профилям растворения, которые рекомендуется *ОФС 42-0135-09 «Растворение»* для лекарственных форм третьей группы с модифицированным высвобождением, а FDA – и для других лекарственных форм.

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка профилей растворения биологически активных веществ (БАВ) из капсул «Экорсин форте 0,35» и таблеток «Экорсин ГР 0,35», а также прогнозирование их длительности нахождения в желудке.

Материалы и методы исследования

Тест «Растворение» для капсул «Экорсин форте 0,35» проводили согласно *ОФС 42-0135-09 «Растворение»* с использованием прибора АК-7 типа «Вращающаяся корзинка». На первом этапе в качестве среды растворения использовали воду очищенную в объеме 900 мл при температуре 37 ± 0,5 °С, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время анализа – 45 мин.

На втором этапе при определении профиля растворения капсул «Экорсин форте 0,35» последовательно использовали две среды растворения, соответствующие pH желудка и pH двенадцатиперстной кишки. Время эксперимента в первой среде (pH 1,2) составляло 1 час, после чего корзинку переносили во вторую среду (pH 5,4), общее время эксперимента составляло 2 часа. Отбор проб для анализа проводили каждые 15 мин, после чего среду растворения восполняли в том же объеме.

При изучении профиля растворения таблеток «Экорсин ГР 0,35» в соответствии с требованиями *ОФС 42-0135-09 «Растворение»* использовали устройство для определения растворимости таблеток АК-7 типа «Вращающаяся корзинка». Объем среды растворения составлял 900 мл, температура – 37 ± 0,5 °С, скорость вращения корзинки – 100 об/мин. В качестве среды растворения использовали раствор хлористоводородной кислоты 0,1 Н. Отбор проб осуществляли через 1 час и затем через каждые 2 часа в течение 24 часов. После отбора среду растворения восполняли в том же объеме.

Определение высвобождения фенолокислот (ФК) как одной из основных групп БАВ экстракта проводили методом прямой спектрофотометрии, в пересчете на пара-кумаровую кислоту по методике, ранее разработанной на кафедре фармацевтической технологии [5]: 10 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили до метки спиртом этиловым 40 %, предварительно подкисленным хлористоводородной кислотой, концентрированной до pH 2. Оптическую плотность полученного раствора измеряли на спектрофотометре Cary 50 при длине волны 312 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый 40 %, подкисленный концентрированной хлористоводородной кислотой до pH2.

Определение показателя «набухание» исследуемых таблеток проводили на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости таблеток 545 Р-АК-1 («Качающаяся корзинка») в кислой среде, которая имела pH, соответствующий среде желудка.

Исследуемые таблетки помещали по одной в каждую трубку прибора, который в свою очередь – в сосуд со средой растворения (хлористоводородной кислоты раствор 0,1 н) при температуре 37 ± 2 °С. Изучение высоты и диаметра таблеток проводили через 1 час (среднее время пребывания пищи в желудке), и затем через каждые 2 часа в течение 24 часов.

Показатель «набухание» рассматривали с двух позиций:

– отношение высоты к диаметру таблетки после контакта с жидкой средой в течение одного часа выдерживания в среде растворения, мм;

– как прирост объема таблетки S (%), который рассчитывали как отношение объема таблетки (V_1) после одного часа выдерживания в среде растворения к первоначальному объему (V_0) [1].

Во всех экспериментах исследование проводили на 6 единицах лекарственных форм.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программ Statistica 6.1 и Microsoft Excel. Результаты технологических исследований (P = 95 %) обрабатывали при помощи t-критерия Стьюдента по стандартным методикам ГФ XII изд. 2 ч.

Результаты исследования и их обсуждение

Обобщенные данные по высвобождению ФК (тест «Растворение») из пяти серий капсул «Экорсин форте 0,35» представлены на рис. 1.

Исследования показали, что количество ФК перешедших в воду очищенную за 45 мин в пяти сериях капсул «Экорсин форте 0,35» варьируется в пределах от

90,31 ± 3,23 до 97,85 ± 0,25 % и в среднем составляет 92,72 ± 3,67 %. Полученные данные соответствуют рекомендуемым значениям *ОФС 42-0135-09 «Растворение»* для первой группы лекарственных форм, к которым относятся капсулы.

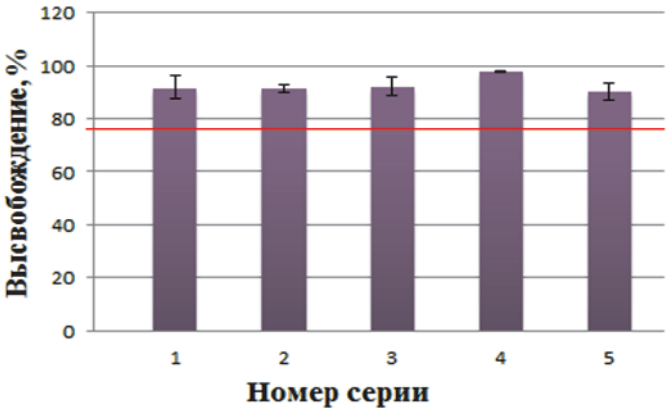

Рис. 1. Тест «Растворения» капсул «Экорсин форте 0,35»

Результаты исследований профилей растворения капсул «Экорсин форте 0,35» в различных средах, так как язвенная деструкция может быть как желудка, так и двенадцатиперстной кишки, представлены на рис. 2.

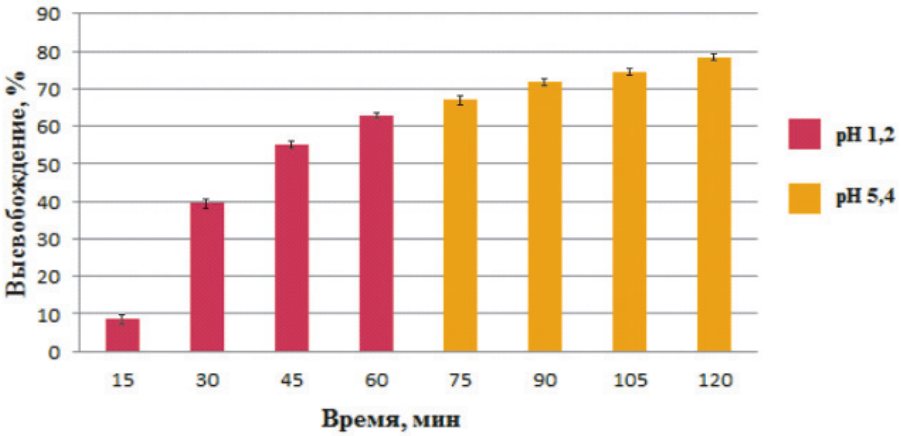

Рис. 2. Профиль растворения капсул «Экорсин форте 0,35» в различных средах

Исследования показали, что за 1 час в среде, соответствующей pH желудка до приема пищи, высвобождается в среднем 62,77 ± 2,15 % ФК и дальнейшее высвобождение до 78,31 ± 1,98 % наблюдается в среде, соответствующей pH двенадцатиперстной кишки ЖКТ.

Сопоставление полученных данных позволяет сделать заключение о том, что высвобождение ФК в кислой среде замедляется по сравнению с нейтральной средой (вода очищенная). Поэтому для повышения биологической доступности, на наш взгляд, капсулы «Экорсин форте 0,35» следует запивать значительным количеством воды (не менее 150 мл).

Данные по изучению показателя «набухание», который позволяет прогнозировать длительность нахождения таблетки в желудке, представлены в таблице.

Анализ полученных данных показывает, что в кислой среде наблюдается постепенное увеличение объема таблетки, максимальный объем достигается через 14 ч – 2833,85 мм^3, при этом прирост объема таблеток составляет +417,82 %. После чего происходит постепенное уменьшение данного показателя.

Результаты одновременно измеряемого диаметра таблеток показывают, что требуемые 15 мм, необходимые для их удерживания в пределах желудка, достигаются через 1 ч нахождения в кислой среде и сохраняются в течение 22 ч. Максимальный диаметр таблеток «Экорсин ГР 0,35» обеспечивается через 14 ч.

Данные по изучению профиля растворения таблеток «Экорсин ГР 0,35», определяемого по высвобождению ФК в кислую среду, представлены на рис. 3.

Изменение отношения высоты к диаметру и объема таблеток «Экорсин ГР 0,35» в течение 24 часов

№ п/п	Время набухания, ч	Отношение высоты к диаметру (h/d), мм		Объем таблеток, мм^3		Изменение объема (S), %
		Исходное	После набухания	V_0	V_1	
1	1	6,0/12,0	9,0/15,0	678,24	1589,63	+ 234,38
2	2	6,0/12,0	9,0/15,0	678,24	1589,63	+ 234,38
3	4	6,0/12,0	16,0/10,0	678,24	2009,60	+ 296,30
4	6	6,0/12,0	10,0/16,0	678,24	2009,60	+ 296,30
5	8	6,0/12,0	10,0/17,0	678,24	2268,65	+ 334,50
6	10	6,0/12,0	10,0/18,0	678,24	2543,40	+ 375,00
7	12	6,0/12,0	10,0/18,0	678,24	2543,40	+ 375,00
8	14	6,0/12,0	10,0/19,0	678,24	2833,85	+ 417,82
9	16	6,0/12,0	9,0/18,0	678,24	2289,06	+ 337,50
10	18	6,0/12,0	8,0/17,0	678,24	1814,92	+ 267,59
11	20	6,0/12,0	7,0/16,0	678,24	1406,72	+ 207,41
12	22	6,0/12,0	6,0/15,0	678,24	1059,75	+ 156,25
13	24	6,0/12,0	4,0/10,0	678,24	314,00	– 46,30

Примечание. Знак «–» означает уменьшение объема, «+» – увеличение объема.

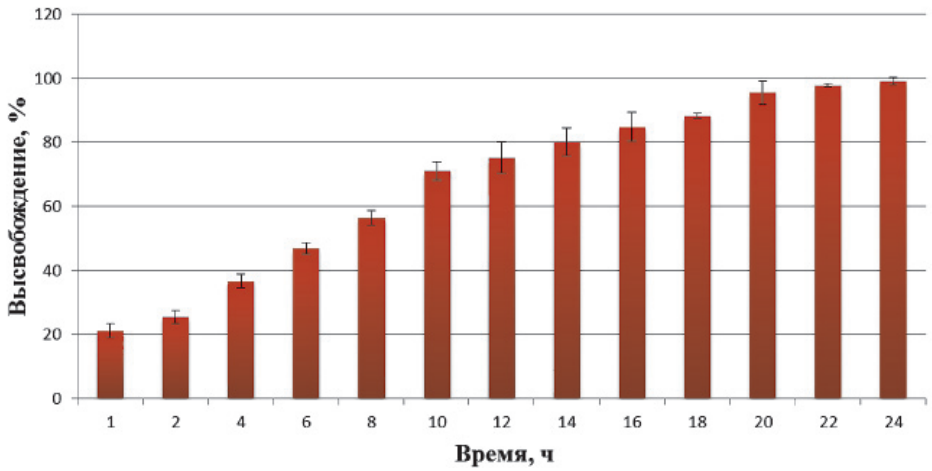

Рис. 3. Профиль растворения таблеток «Экорсин ГР 0,35»

Исследования показали, что происходит постепенное высвобождение ФК в течение 24 ч, при этом в течение первого часа высвобождается 21,15 ± 2,15 %, 6 ч – 46,83 ± 1,72 % и 12 ч – 75,26 ± 4,98 %. Практически полное высвобождение ФК (99,12 ± 1,21 %) регистрируется через 24 ч после нахождения в кислой среде.

Заключение

Проведенные исследования позволяют сделать заключение о том, что капсулы «Экор-

син форте 0,35» могут быть использованы для лечения язвенной болезни как желудка, так и двенадцатиперстной кишки, для увеличения полноты и скорости высвобождения БАВ из капсул рекомендуется запивать значительным количеством воды (не менее 150 мл).

Таблетки «Экорсин ГР 0,35» за счет увеличения своего объема в среде, соответствующей pH желудка, могут оказывать направленное гастрозащитное действие в течение 24 ч с постепенным высвобождением действующих веществ.

Список литературы

1. Громова Л.И., Хойман Д., Сэла Й. Гастроретентивные таблетки ацикловира на основе синергически взаимодействующих полисахаридов // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – Т. 41. – № 12. – С. 34–36.

2. Лобанова А.Ю., Макарова О.Г., Турецкова В.Ф. Изучение набухания и профилей растворения модельных таблеток, полученных при различном давлении прессования // Актуальные проблемы фармакологии и фармации. – Барнаул, 2012. – Вып. IX. – С. 67–73.

3. Макарова О.Г., Турецкова В.Ф. Выбор состава прописи капсул «Экорсин форте» // Актуальные проблемы фармакологии и фармации. – Барнаул, 2012. – Вып. IX. – С. 79-83.

4. Николас Б.А., Уолкер Б.Р., Колледж Н.Р. Язвенная болезнь // Внутренние болезни. Гастроэнтерология. – 2009. – С. 54–58.

5. Рассыпнова С.С., Турецкова В.Ф., Лобанова И.Ю. Обоснование прямого СФМ определения ФК коры осины обыкновенной // Вестник Уральской мед. науки. – 2011. – № 311. – С. 71–72.

6. Турецкова В.Ф. Теоретическое и экспериментальное обоснование рационального использования коры и побегов облепихи крушиновидной и коры осины обыкновенной: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Пермь, 2001. – 49 с.

References

1. Gromova L.I., Khoyman D., Sela Y. Gastroretentivnye tabletki atsiklovira na osnove sinergicheski vzaimodeystvuyushchikh polisakharidov *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2007, V. 41, no.12, pp. 34–36.

2. Lobanova A.Ju., Makarova O.G., Tureckova V.F. Aktual'nye problemy farmakologii i farmatsii, Barnaul, 2012, issue IX, pp. 67–73.

3. Makarova O.G., Tureckova V.F. Aktual'nye problemy farmakologii i farmatsii, Barnaul, 2012, issue IX, pp. 79–83.

4. Nikolas B.A., Uolker B.R., Kolledzh N.R. Jazvennaja bolezn' *Vnutrennie bolezni. Gastrojenterologija*, 2009, pp. 54–58.

5. Rassypnova S.S., Turetskova V.F., Lobanova I.Yu. Obosnovanie pryamogo SFM opredeleniya FK kory osiny obyknovennoy *Vestnik Ural'skoy med. nauki.*, 2011, no. 311. pp. 71–72.

6. Tureckova V.F. Author's Abstract of Doctoral Dissertation of Pharmaceutical Sciences (PSPA, Perm, 2001).

Рецензенты:

Федосеева Л.М., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии с курсом органической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул;

Ковальская Г.Н., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармации, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 12.03.2013.