

УДК 615.451.23+615.014.22

СОЗДАНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЛЛЕТ С ГБ-115 АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Алексеев К.В., Турчинская К.Г., Константинопольский М.А., Блынская Е.В.
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, e-mail: kturchinskaya@mail.ru

Для повышения растворимости и биодоступности лекарственных веществ (ЛВ) применяют множество подходов, в том числе увеличение площади контакта ЛВ с растворяющей средой. В связи с тем, что ГБ-115 относится к труднорастворимым ЛВ, проводили его включение в состав специально разработанного пленочного покрытия на основе гидроксипропилметилцеллюлозы, которое наносили на таблетки. Пленочное покрытие оценивали по показателям вязкости пленкообразующего раствора и прочности пленок на разрыв. В результате получены таблетки с пленочным покрытием с включенным в него ГБ-115. Дополнительное диспергирование ГБ-115 в суспензии покрытия позволило добиться однородного распределения частиц по поверхности таблеток. Анксиолитическая активность полученной лекарственной формы подтверждена фармакологическими экспериментами в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».

Ключевые слова: анксиолитик, растворимость, биодоступность, пленочное покрытие, таблетки

THE DEVELOPMENT AND PHARMACOLOGICAL STUDY OF PELLETS WITH ANXIOLYTIC GB-115

Alekseev K.V., Turchinskaya K.G., Konstantinopolskiy M.A., Blynskaya E.V.
V.V. Zakusov Scientific-research Institute of Pharmacology, Moscow, e-mail: kturchinskaya@mail.ru

Plenty of approaches are used for the solubility and bioavailability enhancement, which include the increase of the API-solvent contact area. The inclusion of GB-115 into intentionally developed film coating based on hydroxypropylmethylcellulose was used for coating pellets due to GB-115 insolubility. Film coating was characterized by film coating solution viscosity and film burst testing. Additional GB-115 dispersion in coating suspension was used to reach the uniform particle distribution on pellet surface. The anxiety activity of the received dosage form is confirmed by pharmacological experiments in «elevated plus maze» test.

Keywords: antianxiety drug, solubility, bioavailability, film coating, pellets

Около 40% новых химических соединений обладают низкой растворимостью в воде и вследствие этого низкой биодоступностью. Различные технологические подходы применяют для повышения растворимости и биодоступности лекарственных веществ (ЛВ): уменьшение размера частиц, комплексообразование, твердые дисперсные системы, самоэмульгирующиеся системы доставки и ряд других. Однако каждый из подходов имеет свои достоинства и ограничения.

ГБ-115 – триптофан-содержащий дипептидный аналог эндогенного тетрапептида ХЦК-4. ГБ-115, антагонист ХЦК-2 рецепторов, оригинальное пептидное соединение, селективный анксиолитик с модулирующим влиянием на функциональную активность холецистокининовой системы [4].

ГБ-115 является труднорастворимым ЛВ, растворение в свою очередь – это этап, ограничивающий скорость всего процесса всасывания. Улучшения растворимости ГБ-115 возможно добиться с помощью увеличения поверхности контакта лекарственной формы (ЛФ) с желудочно-кишечными жидкостями. Одним из методов увеличения поверхности контакта является нанесение по-

крытия с диспергированным в нем ГБ-115 на таблетки.

ГБ-115 – амид N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофана, разработан в ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН; покрытие AquaPolish® D clear Project MR 3178 (BIOGRUND, Германия), в состав которого входят гидроксипропилметилцеллюлоза 6 (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) и тальк. Вискозиметр: Brookfield DV-E (США) с адаптером (small-spindle-adapter), шпиндель: SC4-18; код: 18; корзинка: 13R; объем: 6,7 мл; скорость вращения (1/с): $1,32 \times n$; прибор для определения прочности пленок на разрыв: Texture Analyser TA-XT2 (Texture Technologies, США), прибор для нанесения покрытия: Aircoater 025 (InnoJet, Германия), форсунка: IRN2.

Перед определением вязкости суспензию покрытия с ГБ-115 на некоторое время помещали в ультразвуковую баню.

Пленку для определения прочности готовили следующим образом: суспензию пленочного покрытия наносили на предметное стекло, высушивали до полного испарения растворителя в сушильном шкафу, высушенную пленку снимали шпателем.

Процесс приготовления суспензии покрытия включал следующие стадии: приготовление суспензии самого покрытия AquaPolish® D clear Project MR 3178, которое заключалось в суспендировании порошка покрытия в воде в течение 30 мин, и добавлении к полученной суспензии ГБ-115. Для приведения pellets в соответствие с разделом «Описание» проводили дополнительное диспергирование субстанции ГБ-115 в суспензии покрытия с помощью Ultra Turbax T 50 basic (Германия).

Условия нанесения покрытия: содержание твердых веществ в покрытии составило 10%, загрузка 150 г; распыляемый воздух: 1,5 бар; температура на входе: 42,2°C; время покрытия – около 5 ч.

Фармакологические эксперименты были выполнены на 530 беспородных белых крысах-самцах массой 220–260 г. Оценку анксиолитической активности субстанции и ЛФ ГБ-115, их влияние на выраженность тревоги у контрольных и опытных крыс выполняли, используя тест «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) в базовой модификации. Данный тест рассматривается как наиболее специфический для выявления анксиолитической активности биологически активных соединений. Процедура тестирования в ПКЛ выполнялась в течение 5 мин. Регистрировали стандартные показатели активности животных в ПКЛ, наиболее адекватно характеризующие анксиолитическую активность – число заходов в открытые рукава лабиринта и время пребывания в них [5].

Суспензию субстанции ГБ-115 и ее ЛФ готовили *ex tempore*. Полученные суспензии вводили животным перорально (внутрижелудочно) в объеме 1 мл/1 кг массы тела. В качестве контроля вводили равные объемы растворителя (дистиллированная вода + твин-80) для субстанции или водный раствор плацебо + твин-80 при изучении ЛФ. Полученные результаты обрабатывали статистически, используя непараметрический критерий «Mann-Whitney – U-test» и описательную статистику для оценки средних значений и различий внутри групп.

Экспериментальная часть

Нами проведено исследование по нанесению пленочного покрытия с диспергированным в нем ГБ-115 на pellets. В качестве плацебо для покрытия использованы готовые pellets из МКЦ Cellets 1000 (Harke, Германия) диаметром 1000–1400 мкм. В связи с тем, что необходимо обеспечить быстрое высвобождение ГБ-115, в экспериментальной лаборатории компании BIOGRUND (Германия) разрабо-

тана оригинальная композиция покрытия «AquaPolish® D clear Project MR 3178», специально предназначенного для включения ГБ-115 и нанесения на pellets.

Для пленочных покрытий определяли вязкость пленкообразующего раствора с содержанием твердого вещества 10% в воде, значение которой составило 78,1 мПа·с. Прочность пленочного материала оценивали с помощью теста на проникновение для определения предела прочности пленочного материала. Силу прикладывали к образцу пленки для деформации до предела прочности, значение прочности составило 30,967.

Состав покрытия с ГБ-115 для нанесения на pellets из МКЦ включал: ГБ-115 – 0,67%, AquaPolish® D clear Project MR 3178 – 9,33%, вода – 90,00%.

Покрытие наносили на pellets до прироста массы 10%. В ходе эксперимента получены pellets с пленочным покрытием, в состав которого входит ГБ-115. Необходимая доза ГБ-115 (1 мг) содержится в 150 мг pellets, которыми можно наполнить твердые капсулы или спрессовать в таблетки с добавлением наполнителей. Использование мелкодисперсной субстанции ГБ-115 в сочетании с дополнительным диспергированием с применением Ultra Turbax T 50 basic позволило добиться однородного распределения частиц ГБ-115 по поверхности pellets и обеспечить соответствие готовых ЛФ разделу «Описание».

Внешний вид и микроскопия пленок, а также внешний вид готового продукта представлены в таблице.

Для подтверждения эффективности разработанной ЛФ ГБ-115 проводили фармакологический эксперимент на крысах.

Фармакологический эксперимент на крысах после перорального введения субстанции и ЛФ ГБ-115

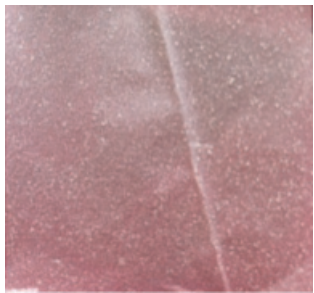
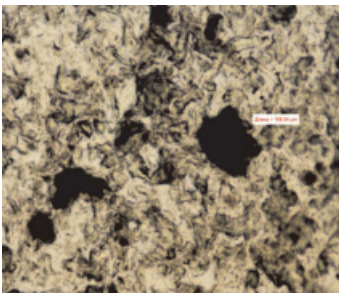

Субстанция ГБ-115 при введении в дозе 0,3 мг/кг через 30 мин в тесте ПКЛ существенно и значимо увеличивала число заходов в открытые рукава в 2,8 раза ($P < 0,001$) и в дозе 0,7 мг/кг через 45 мин – в 1,8 раза ($P < 0,05$); при этом время пребывания в открытых рукавах через 30 мин после введения данной субстанции в дозе 0,3 мг/кг возрастало в 3,6 раза, $P < 0,01$.

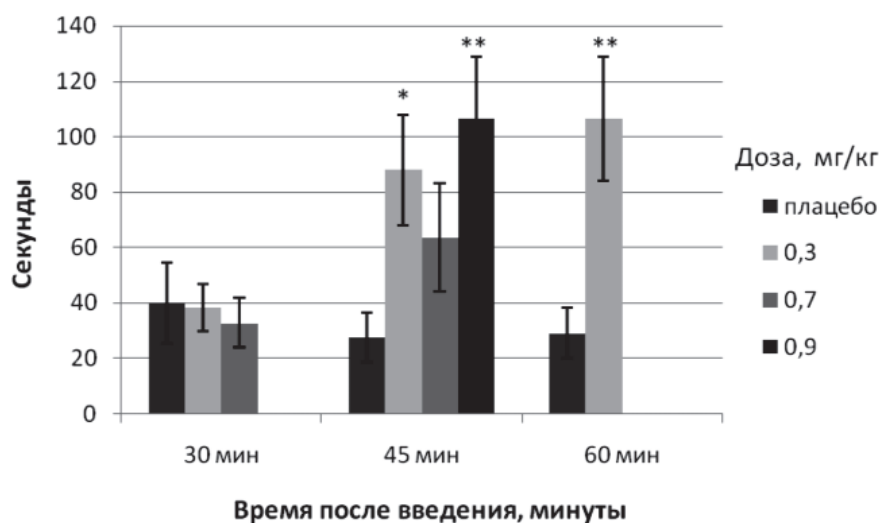
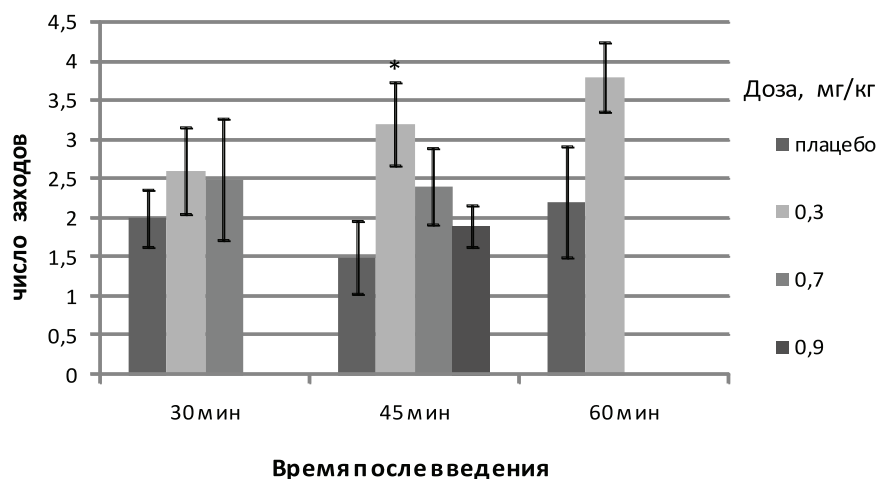
Фармакологическое изучение ЛФ ГБ-115 показало наличие выраженной анксиолитической активности у данной композиции – число заходов в открытые рукава возрастало в 2,1 раза через 45 мин после введения в дозе 0,3 мг/кг, $P < 0,05$ (рисунок). Более выражено увеличивалось время пребывания в открытых рукавах – через 45 мин

после введения дозы 0,3 мг/кг – в 3,2 раза, после введения дозы 0,9 мг/кг – в 3,9 раза, $P < 0,01$. Эффект ЛФ ГБ-115 в дозе 0,3 мг/кг был продолжительным – через 60 мин по-

сле введения в дозе 0,3 мг/кг время пребывания в открытых рукавах превышало соответствующий показатель для контрольной группы (плацебо) в 3,7 раза, $P < 0,01$.

Характеристика покрытых пеллет

Лекарственная форма	Внешний вид пленки	Микроскопия	Внешний вид готового продукта
Пеллеты			



Влияние ЛФ ГБ-115 на число заходов крыс в открытые рукава ПКЛ (а) и время пребывания в них (б)

Полученные результаты позволяют заключить, что изученная ЛФ ГБ-115 демонстрирует выраженную анксиолитическую активность по специфическим показателям – числу заходов в открытые рукава ПКЛ и времени пребывания в них.

Список литературы/References

1. Alekseev K.V., Tikhonova N.V., Blynskaya E.V., Alekseev V.K., Uvarov N.A., Karbusheva E.Yu. *Farmatsia*, 2012, no. 4, pp. 51–54.
2. Alekseev K.V., Ditkovskaya A.G., Alekseeva S.K., Silyakov S.A., Blynskaya E.V. *Farmatsia*, 2009, no. 8, pp. 45–49.
3. Alekseev K.V., Tikhonova N.V., Blynskaya E.V., Karbusheva E.Yu., Turchinskaya K.G., Mikheeva A.S., Alekseev V.K., Uvarov N.A. *Vestnik novykh med. tekhnologiy*, 2012, vol. XIX, no. 4, pp. 43–47.

4. Gudasheva T.A., Kiryanova E.P., Kolik L.G., Konstantinopolsky M.A., Seredenin S.B. *Bioorg. khimiya*, 2007, vol. 33, no. 4, pp. 413–420.

5. Gudasheva T.A., Konstantinopolsky M.A., Ostrovskaya R.U., Seredenin S.B. *Bull. eksperim. biol. i med.*, 2001, vol. 131, no. 5, pp. 547–550.

Рецензенты:

Пятин Б.М., д.фарм.н., профессор; руководитель опытно-технологического отдела; ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва;

Жердев В.П., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией фармакокинетики; ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 19.12.2014.