Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 615.243.:615.014.453:615.453.3

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГРАНУЛ "ПЛАНТАГЛЮЦИД", ОПРОМІНЕНИХ ПОТОКОМ ПРИСКОРЕНИХ ЕЛЕКТРОНІВ

В.Г.Дем'яненко, Г.В.Оболєнцева, Д.В.Дем'яненко, І.А.Єгоров

Національний фармацевтичний університет
Державний науковий центр лікарських засобів

Наведені результати доклінічних досліджень гранул "Плантаглюцид", опромінених потоком прискорених електронів у дозі до 25 кГр. Вивчена специфічна активність та гостра токсичність досліджуваних зразків у порівнянні із препаратом промислового виробництва. Оцінку фармакологічної активності проводили на модифікованій моделі аспіринової виразки, а також на основі впливу препарату на секреторну функцію шлунка. У результаті досліджень встановлено, що опромінені гранули "Плантаглюцид" за специфічною активністю та гострою токсичністю не відрізняються від неопроміненого препарату заводського виробництва. Це свідчить про можливість застосування радіаційної деконтамінації в технології препарату "Плантаглюцид".

За сучасних умов у комплексній терапії гастроентерологічних захворювань широко використовуються препарати рослинного походження. Це зумовлено їхніми численними перевагами перед синтетичними препаратами: низькою токсичністю, м'якістю дії, низькою частотою або відсутністю побічних явищ, можливістю довгострокового застосування тощо [1-3, 12, 14].

Препарат "Плантаглюцид", який являє собою полісахаридний комплекс, виділений з листків подорожника великого, використовується в клінічній і амбулаторній практиці для лікування виразкової хвороби шлунка і гастритів, що протікають з нормальною або зниженою секреторною функцією шлунка [4-7].

У процесі виробництва "Плантаглюциду" з неопроміненої сировини можлива мікробна контамінація вихідної сировини, допоміжних речовин, субстанції плантаглюциду або кінцевої продукції, у результаті чого готовий препарат часто не відповідає вимогам НТД щодо мікробіологічної чистоти нестерильних ГЛС [ДФУ, с. 303].

Термічна і хімічна лабільність досліджуваного препарату не дозволяє здійснювати деконтамінаційну обробку традиційними способами (паровим, сухожаровим, газовим, УФ-променями).

Радіаційна стерилізація має ряд безсумнівних технологічних переваг перед іншими засобами стерилізації. Насамперед це можливість стерилізувати вироби в герметичній упаковці, що забезпечує збереження досягнутої стерильності. Обробці можуть піддаватися термолабільні речовини, які руйнуються при тепловій стерилізації. Ефективність процесу залежить практично тільки від одного параметра — поглиненої дози, яку легко контролювати. Радіаційна стерилізація може здійснюватися безупинно, що спрощує її автоматизацію і контроль. Нарешті, немаловажною обставиною є сьогодні наявність розробленої техніки для здійснення процесу [11].

Для часткової деконтамінації нестерильних ГЛС у типових ситуаціях необхідно знизити загальне число непатогенних мікроорганізмів, у тому числі грибів, у 3-100 разів, а число патогенних і умовнопатогенних — на 2-3 порядки величини. У таких випадках необхідні дози випромінювання 2-5 кГр і лише при вихідній контамінації $\geq 10^6$ клітин/г і/або високій радіорезистентності мікроорганізмів дози опромінення перевищують 5 кГр [8, 10].

В той же час основною проблемою, що визначає можливість застосування радіаційної стерилізації у виробництві лікарських препаратів, є їхня стійкість до необхідних доз іонізуючого випромінювання, збереження фізико-хімічних, технологічних властивостей та біологічної активності.

У зв'язку з цим метою наших досліджень було вивчення гострої токсичності та специфічної фармакологічної активності гранул "Плантаглюцид", оброблених потоком прискорених електронів, у порівнянні із препаратом, отриманим за існуючою технологією.

Матеріали та методи

Фармакологічні досліди проводилися відповідно до Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів і вимог до умов проведення окремих досліджень [9].

Таблиця 1

Вплив гранул плантаглюциду на загоєння виразок шлунка у щурів, викликаних ацетилсаліциловою кислотою

Група	% щурів з виразками	Індекс виразки, бали	Противиразкова активність, бали
Контроль	100	3,3±0,7	—
Гранули плантаглюциду, оброблені потоком електронів	47	0,7±0,26	4,7
Гранули плантаглюциду, які випускаються промисловістю	50	0,88±0,3	3,8

Для проведення експериментів використовувалися гранули плантаглюциду, опромінені в готовій упаковці потоком прискорених електронів у дозах до 25 кГр. Як контрольні зразки використовували неопромінений препарат заводського виробництва.

Для оцінки специфічної активності препаратів досліджували їх противиразкову дію на модифікованій моделі аспіринової виразки [6, 7] і вплив на секреторну функцію шлунка.

Досліди проводили на щурах, у яких патологію шлунка викликали п'ятикратним введенням у шлунок ацетилсаліцилової кислоти в дозі 150 мг/кг із додаванням етилового спирту. Завись ацетилсаліцилової кислоти вводили 2 рази на добу протягом трьох діб. Гранули плантаглюциду вводили в шлунок за 1 годину до застосування ульцерогенної суміші в дозі 1 г/кг.

Дію досліджуваних зразків на секреторну функцію шлунка вивчали на щурах з перев'язаним воротарем (спонтанна секреція шлункового соку) і оцінювали за показниками, що характеризують об'єм секреції (мл/100 г маси тіла тварини), за вмістом пепсину по П'ятницькому, дебіт-часом вільної соляної кислоти (мг) та лужно-кислотним коефіцієнтом (ЛКК) [13].

Вивчення токсичності порівнюваних зразків гранул плантаглюциду проводили в гострих дослідах на нелінійних статевозрілих мишах і щурах з масою тіла до 20 г і 150-170 г відповідно.

Гранули плантаглюциду розводили водою і отриману суспензію вводили в шлунок через зонд однократно в дозах від 3 до 20 г/кг, що в перерахунку на субстанцію плантаглюциду становить 1,5-10 г/кг.

За тваринами спостерігали протягом 14 днів, починаючи з моменту введення зразків. Після закінчення цього терміну щурів декапітували і макроскопічно досліджували внутрішні органи.

Результати та їх обговорення

Гранули плантаглюциду, оброблені потоком прискорених електронів, надавали чіткий противиразковий ефект, знижуючи відсоток щурів з ушкодженнями шлунка в 2,1 рази, а також у 4,7 рази зменшували інтенсивність деструктивних змін у шлунку. Промисловий зразок гранул чинив приблизно таку ж дію.

У щурів контрольної групи при розтині патологію шлунка виявляли в 100% випадків. Як правило, в області малої кривизни шлунка ближче до пілоричної частини виявлялися численні крововиливи, геморагічні ерозії і виразки. При гістологічному дослідженні відзначені явища, характерні для гострого токсичного десквамативного гастриту, численні дефекти охоплювали близько 1/3 товщі слизової оболонки шлунка. Індекс виразки склав 3,3±0,7 бали. Результати представлені в табл. 1.

При вивченні впливу препарату на секреторну функцію шлунка встановлено (табл. 2), що опромінені гранули плантаглюциду чинили характерну для препарату дію на секреторну функцію шлунка, не стимульовану яким-небудь хемоподразнювачем (спонтанна або базальна секреція). Гранули трохи підвищували об'єм секреції і знижували пептичну активність соку. Більш ніж у 2 рази знизився вміст у соку вільної соляної кислоти. При розрахунку лужно-кислотного коефіцієнта встановлене його підвищення в 1,8 рази, що свід-

Таблиця 2

Вплив гранул плантаглюциду на секреторну функцію шлунка щурів з перев'язаним воротарем (по Shay)

Група	Об'єм шл. соку, мл/100г	Вміст пепсину, мг	Дебіт-час вільної HCl, мг	ЛКК
Контроль	5,4±0,7	59±7,0	2,23±0,5	14,6±2,5
Гранули плантаглюциду, оброблені потоком електронів	6,8±0,4	44±3,0	1,02±0,1	26±4,9
Гранули плантаглюциду, що випускаються промисловістю	7,2±1,0	49±2,8	1,2±0,2	25±4,0

Таблиця 3

Показники гострої токсичності гранул плантаглюциду

Зразок препарату	Вид тварин	Шлях введення	Дози, г/кг	Число тварин	
				загальне	загиблих
Гранули плантаглюциду, оброблені потоком електронів	миші	перорально	3 7 16 20	6 6 6 5	0 0 0 0
	щури	перорально	5 10 20	6 12 10	0 0 0
Гранули плантаглюциду, що випускаються промисловістю	миші	перорально	3 7 15 20	6 6 6 7	0 0 0 0
	щури	перорально	5 10 20	7 6 6	0 0 0

чить про зрушення у бік лужної парціальної секреції.

Таку ж активність виявила і лікарська форма препарату, що випускається промисловістю. Статистична обробка результатів показала, що викликані зміни ідентичні активності гранул, оброблених потоком електронів ($P \leq 0,05$).

В експериментах з визначення гострої токсичності досліджуваних зразків (табл. 3) спостереження за тваринами протягом періоду досліду не виявило відхилень від початкового стану. Усі тварини були досить активні, мали охайний зовнішній вигляд без порушень апетиту і видільної функції кишечника.

Як у мишей, так і у щурів у групах із введенням найбільшої дози гранул — 20 г/кг у перші 2-3 години після введення відзначене деяке зниження рухливості, що можна пояснити досить великим об'ємом введеної суспензії — 0,4-5 мл на мишу і до 2,5 мл — на щура.

На розтині після закінчення дослідів як у мишей, так і у щурів зовнішній вигляд внутрішніх органів і їхня топографія не відрізнялися від стану, який характеризує показники норми.

Жодна тварина з усіх груп не загинула. Тому при пероральному введенні гранул розрахунок токсичних і смертельних доз не проводився.

Проведені дослідження встановили, що гранули плантаглюциду, оброблені на кінцевому етапі технологічного процесу потоком прискорених електронів дозою до 25 кГр, володіють характерними для препарату фармакологічними властивостями. Оптимальна терапевтична доза гранул плантаглюциду складала 1 г/кг, що становить у перерахуванні на субстанцію 0,5 г/кг, і викликала у щурів загоєння експериментальних виразок шлунка, викликаних нейродистрофічними токсичними впливами.

Препарат чинить властивий йому вплив на секреторну функцію шлунка, знижуючи дебіт-час вільної соляної кислоти в шлунковому вмісті і збільшуючи лужний компонент секреції, що свідчить про підвищення слизових резервів шлунка [4-7].

Ці дані узгоджуються із результатами наших попередніх досліджень, присвячених оцінці фармакодинаміки плантаглюциду [4, 5].

ВИСНОВКИ

1. Гранули "Плантаглюцид", опромінені потоком прискорених електронів у дозі до 25 кГр, за специфічною фармакологічною активністю цілком відповідають неопроміненому препарату промислового виробництва.

2. Токсичність обох зразків гранул плантаглюциду в застосованих дозах при введенні в шлунок не виявлялася. За класифікацією Сидорова препарат можна вважати практично нетоксичним.

3. Експериментальні дані свідчать про можливість застосування радіаційної обробки для деконтамінації препарату "Плантаглюцид".

ЛІТЕРАТУРА

1. *Даниленко В.С. // Фитотерапия в Украине. — 2000. — №4. — С. 42-45.*
2. *Китанов Г. // Природа (НРБ). — 1986. — Т. 35, №6. — С. 64-65.*
3. *Лекарственные средства, получаемые из растений // Экспресс-информация "Химико-фармац. производство за рубежом". — Мин. мед. и микроб. пром-сти СССР, ЦБНТИ. — 1987. — Вып. 4. — С. 22-23.*
3. *Оболенцева Г.В. Фармакологическое изучение влияния некоторых природных и модифицированных полисахаридов на функции пищеварительной системы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М.,1984. — 47 с.*
4. *Оболенцева Г.В., Хаджай А.И. // Фармакол. и токсикол. — 1966. — №14. — С. 469-472.*

5. *Оболенцева Г.В., Хаджай А.И. Влияние некоторых природных полисахаридов на дистрофические процессы в желудке. — В кн.: Фармакологическая регуляция обменных процессов (краткие тез. докл. респ. конф.). — Л.: Медицина, 1972. — С. 121-122.*
6. *Оболенцева Г.В., Хаджай А.И., Видюкова А.И., Ларьяновская Ю.Б. // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 1974. — №3. — С. 39-41.*
7. *Павлов Е.П., Тушов Э.Г., Седов В.В. // Хим.-фарм. журн. — 1992. — №2. — С. 76-78.*
8. *Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення окремих досліджень: Наказ МОЗ України №259 від 16.08.96 р. // Фармакол. вісник. — 1996. — №6. — С. 4-9.*
9. *Почапинский В.И., Трофимов В.И. // Хим.-фарм. журн. — 1992. — Т. 26, №9-10. — С. 116-121.*
10. *Химико-фармацевтическая промышленность: Обзорная информация. Вып. 1. Микробная чистота нестерильных лекарственных средств и пути ее повышения / П.П.Барашев, В.Ю.Василевская и др. — М.: Мин. мед. и микроб. пром-сти СССР, ЦБНТИ, 1985. — 32 с.*
11. *Prabhakar Y.S., Suresh Kumar D. // Fitoterapia. — 1990. — Vol. 61, №5. — P. 395-416.*
12. *Shay H., Komarow S.A., Fels S.S. et al. // Gastroenterology. — 1945. — Vol. 5, №1. — P. 43-61.*
13. *Silvo F.// Manuf. Chem. — 1990. — Vol. 61, №10. — P. 43-44.*

УДК 615.243.:615.014.453:615.453.3

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГРАНУЛ "ПЛАНТАГЛЮЦИД", ОБЛУЧЕННЫХ ПОТОКОМ УСКОРЕННЫХ ЭЛЕКТРОНОВ

В.Г.Демьяненко, Г.В.Оболенцева, Д.В.Демьяненко, И.А.Егоров

Приведены результаты доклинических исследований гранул "Плантаглюцид", облученных потоком ускоренных электронов в дозе до 25 кГр. Изучалась специфическая активность и острая токсичность исследуемых образцов по сравнению с препаратом промышленного производства. Оценку фармакологической активности проводили на модифицированной модели аспириновой язвы, а также на основе влияния препарата на секреторную функцию желудка. В результате исследований установлено, что облученные гранулы "Плантаглюцид" по специфической активности и острой токсичности не отличаются от необлученного препарата заводского производства. Это свидетельствует о возможности применения радиационной деконтаминации в технологии препарата "Плантаглюцид".

UDC 615.243.:615.014.453:615.453.3

PHARMACOLOGICAL STUDY OF PLANTAGLUCIDE GRANULES, IRRADIATED WITH ACCELERATED ELECTRON BEAM

V.G.Demyanenko, G.V.Obolentseva, D.V.Demyanenko, I.A.Yegorov

Results of the pre-clinical study of "Plantaglucide" granules irradiated with accelerated electron beam at doses up to 25 kGr have been presented. We have studied specific activity and acute toxicity of investigated samples in comparison with the drug of commercial production. The estimation of pharmacological activity was carried out by means of the modified aspirin ulcer model, and also on the basis of preparation influence on stomach secretory function. The results of research have been shown that irradiated "Plantaglucide" granules don't differ from the unirradiated preparation of factory technology by specific activity and acute toxicity. It has been proved an opportunity for the application of radiative decontamination in technology of "Plantaglucide" preparation.