УДК 615. 322: 582 734. 4: 581. 45

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМПЛЕКСОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ В СОСТАВЕ ГРАНУЛ

Никитина Н.В., Хаджиева З.Д., Лежнева Л.П., Тигиева З.Б.

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия», Пятигорск

tig-zarina@mail.ru

Разработаны оптимальные противовоспалительные композиции с биологически активными веществами, содержащимися в экстракте алтея лекарственного листьев сухом, соке крапивы двудомной листьев, экстракте солодки голой сухом и «Сальвине, экстракте густом».

На основе результатов сравнительных технологических исследований выбраны вспомогательные вещества и определены составы гранул. Проведены биофармацевтические исследования предложенных гранул методами in vitro, гранулы обладают высокой степенью биологической доступности. Изучены условия гранулирования и разработаны схемы получения гранул.

Ключевые слова: экстракт алтея листьев сухой, сок крапивы, солодки экстракт сухой, сальвин, экстракт густой, гранулы, схемы получения, язва желудка, атопический дерматит

В настоящее время актуальным является поиск и разработка новых высокоэффективных и доступных противовоспалительных, противомикробных, ранозаживляющих препаратов из лекарственного растительного сырья. Такой интерес обусловлен тем, что препараты растительного происхождения нетоксичны, не вызывают привыкания и, как правило, не дают нежелательных побочных эффектов. Согласно литературным данным, этими свойствами обладают листья алтея, листья крапивы двудомной, корень солодки, листья шалфея [2].

В процессе научных исследований ранее нами были получены сухой экстракт листьев алтея лекарственного и сок из свежесобранных листьев крапивы двудомной. Солодки экстракт сухой и «Сальвин, экстракт густой» были использованы в работе в виде готовых лекарственных препаратов, которые выпускаются фармацевтической промышленностью.

При выборе лекарственной формы наше внимание привлекли гранулы. В настоящее время эта лекарственная форма широко используется в медицинской практике. Преимуществом этой твердой лекарственной формы являются высокая биологическая доступность, относительная простота технологического процесса, несложность используемого оборудования и высокая стабильность в процессе хранения. За счет использования различных вспомогательных веществ в составе гранул можно придавать им необходимые свойства, такие, как корегирование вкуса, пролонгированность, значительно увеличить стабильность лекарственных веществ к воздействию влаги, ускорить растворимость и распадаемость.

Целью исследований явилась разработка составов, технологии гранул, содержащих экстракт листьев алтея сухой, гранул с соком крапивы и гранул с экстрактом солодки сухим и «Сальвин, экстракт густой».

Материал и методы исследований

Алтей лекарственный широко известен как ценное лекарственное сырье. Благодаря значительному содержанию полисахаридов его применяют при заболеваниях органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Однако используются только корни растения, листья же растения для этой цели в настоящее время не используются

[1]. Представляло интерес создать твердую лекарственную форму для внутреннего применения на основе экстракта сухого, полученного из листьев алтея лекарственного, богатых водорастворимыми полисахаридами и обладающих отхаркивающим действием.

Результаты изучения ранозаживляющей и противовоспалительной активности сока из свежесобранных листьев крапивы двудомной послужили основанием для технологических исследований по разработке состава и технологии гранул на его основе для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [7].

Кортикостероидные средства занимают существенное место в лечении дерматологических заболеваний, в том числе атопического дерматита. Однако при этом наблюдается огромное количество побочных эффектов. Поэтому поиск новых лекарственных средств, свободных от этих недостатков, но при этом не уступающих им по эффективности, вполне оправдан. С учетом этого были проведены исследования по разработке гранул с солодки с экстрактом сухим и «Сальвином, экстрактом густым» [11].

Гранулы получали методом влажного гранулирования с применением различных вспомогательных веществ. Для выбора оптимальных вспомогательных веществ и разработки составов необходимо было в ходе экспериментов изучить и сравнить технологические характеристики модельных прописей гранул, такие, как фракционный состав, насыпная плотность, прочность на истирание, сыпучесть, угол откоса, а также остаточная влажность, распадаемость и растворимость, внешний вид.

Технологические показатели гранул определяли по следующим методикам. Сыпучесть, т.е. способность порошкообразной системы высыпаться из емкости или «течь» под силой собственной тяжести и обеспечивать равномерное дозирование, определяли по скорости высыпания материала на вибрационном устройстве модели ВП-12А (МТЗО). Фракционный состав, или распределение частиц « по крупности», оказывает определенное влияние на сыпучесть, точность дозирования, а также на скорость высвобождения активных компонентов из состава гранул. Наиболее быстрым и удобным методом определения дисперсности является ситовой анализ, для чего использовали в экспериментах комплект фармакопейных сит. Насыпную плотность (объёмную), т.е. массу единицы объёма свободно насыпанных гранул, определяли путем свободного насыпания гранул в ёмкость определенного объёма со стандартным уплотнением. Насыпную плотность определяли с целью изучения влияния используемых вспомогательных веществ и точности дозирования гранул в индивидуальные упаковки. Измерение проводили на приборе 645Р-АК3 (МТЗО). 5 г исследуемых гранул с точностью до 0,001 г засыпали в измерительный цилиндр, после чего осуществляли утряску гранул в течение 20 секунд. Затем измеряли объем, занимаемый гранулами. Насыпную плотность определяли как отношение взятой для испытания массы навески к определенному объёму. Угол естественного откоса – угол между образующимся конусом сыпучего материала и горизонтальной поверхностью, который является показателем, определяющим потенциальную сыпучесть материала, определяли с помощью прибора ВП-12А. Прочность на истирание гранул является важной характеристикой, определяющей условия их упаковки, транспортирования и хранения. Для количественной оценки прочности гранул использовали барабанный истиратель 545Р – АК-8(ЖЗТО) [5, 6, 8].

Важным биофармацевтическим показателем для гранул является их распадаемость и способность растворяться за необходимый промежуток времени, так как эти показатели связаны с эффективностью терапевтического воздействия на организм. Определение распадаемости и растворения гранул проводили согласно требованиям методик, предложенных ГФ-XII [4].

Экстракт листьев алтея сухой получали методом ремацерации водой очищенной. Экстракт сухой, содержащий полисахаридный комплекс, представляет собой мелкодисперсный порошок серо-зеленого цвета, растворимый в воде, со специфическим запахом, обладающий незначительной сы-

пучестью и насыпной плотностью, гигроскопичен. Количественное определение полисахаридов в сухом экстракте в пересчете на глюкозу проводили спектрофотометрическим методом, основанным на взаимодействии восстанавливающих сахаров с пикриновой кислотой в щелочной среде. Содержание полисахаридов в экстракте сухом составило 5,3 ± 0,06 % [10].

Разовую дозу экстракта сухого алтея лекарственного листьев в гранулах устанавливали исходя из результатов фармакологических исследований отхаркивающего действия в опытах in vivo, используя модель изучения моторной функции мерцательного эпителия пищевода лягушки по методике В.В. Гацуры [3, 9]. Содержание сухого экстракта составило 0,026.

Результаты и обсуждения

Предварительные исследования показали, что сухой экстракт листьев алтея лекарственного обладает низкими технологическими свойствами, поэтому для создания стабильной твердой лекарственной формы, отвечающей всем требованиям НД, его подвергали влажному гранулированию. Изучено влияние различных соотношений и количеств наполнителей, разрыхлителей, связывающих агентов и их концентраций. Исследовали различные условия сушки гранул на остаточную влажность гранул, влияние ее на количественное содержание действующих веществ – водорастворимого комплекса полисахаридов.

Наиболее оптимальными технологическими показателями отличались серии гранул, где в качестве вспомогательных веществ были введены: в роли наполнителя-лактоза. С целью улучшения сыпучести и тем самым дозирования гранул в индивидуальную упаковку использовали опудривающую смесь. Оптимальной оказалась смесь, состоящая из аэросила и крахмала в соотношении 1:2. Кроме того, аэросил как высокогигроскопичный компонент предохраняет гранулы от увлажнения при их дозировании и хранении. В результате анализа модельных прописей гранул выбрана серия, где в качестве гранулирующего агента предложен 5 %-ный раствор метилцелюлозы. При изучении фракционного состава гранул этой серии показано, что фракция гранул с размером 1,5–2 мм составила 95,8 % ± 0,3 %. Угол естественного откоса равен 32,1 ± 0,3 град., что характерно для хорошо сыпучих материалов. Содержание остаточной влаги в гранулах этой серии не превышало 1,7 ± 0,035 %. Результаты изучения технологических характеристик гранул, полученных с использованием различных гранулирующих агентов, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Технологические свойства гранул

Связывающий агент	Насыпная плотность, г/см^2	Сыпучесть, г/сек	Прочность на истирание, %	Распадаемость, с
5 %-ный раствор метилцеллюлозы	0,58±0,05	9,9±0,12	97,8±0,1	420±15
5 %-ный крахмальный клейстер	0,63±0,03	11,0±0,14	92,9±0,2	980±18
10 %-ный раствор поливинилпирролидона	0,57±0,04	7,6±0,13	95,8±0,2	870±17
50 %-ный раствор спирта этилового	0,47±0,01	5,8±0,15	94,7±0,1	260±16

При изучении биофармацевтических характеристик испытуемых серий гранул определено, что время распадаемости гранул у серии гранул с использованием

в качестве связующего агента – 5%-ного; раствора метилцеллюлозы, не превышает 7 минут. Изучена стабильность модельных серий гранул. Количественное содержание полисахаридов в гранулах показало, что содержание их не изменилось в сериях гранул, полученных с использованием 5%-ного раствора метилцеллюлозы (срок наблюдения составил 24 месяца). Внешний вид гранул и технологические характеристики находились в пределах нормы. Экспериментально установлена оптимальная упаковка для гранул – полиэтиленовые пакеты, стабильность гранул в которых в естественных условиях составила 26 месяцев.

Таким образом, нами определены оптимальные вспомогательные вещества, их количественное содержание, гранулирующий агент и рациональная технология гранул, содержащих экстракт алтея листьев сухой. Разработана технологическая схема гранул.

Основная часть эксперимента по созданию гранул с соком крапивы посвящена выбору вспомогательных веществ и их количества. При этом исходили из того, что они должны придавать гранулируемой массе необходимые технологические свойства, хорошую дозируемость и обеспечивать получение гранул, соответствующих фармакопейным требованиям. Для изготовления гранулируемой массы желаемого качества были изучены: сахараза, глюкоза, лактоза, альгинат натрия, гидрокарбонат натрия. В качестве увлажнителя выступал сок крапивы, оптимальная терапевтическая доза которого на один прием установлена 1 м (сухой остаток не менее 0,1). Наиболее конкретной и обоснованной характеристикой при определении количества увлажнителя следует считать критическую влажность, при которой резко нарушаются структурно-механические свойства массы и появляется её текучесть. Оптимальное количество увлажнителя чаще всего составляет 86–90% от критической влажности. Нами установлено, что для увлажнения изучаемой массы порошков сок крапивы следует использовать в количестве 88% от критической влажности. Для достижения указанного условия и терапевтической дозы сока на один приём возникла необходимость его предварительного концентрирования.

Нами наработаны 7 серий гранул, различающихся по составу и количеству вспомогательных веществ, у которых определяли фракционный состав, истираемость и распадаемость в соответствии с требованиями НД (табл. 2).

Таблица 2

Составы гранул с соком крапивы на один прием (1,5)

Компоненты гранул	Номер серии						
	1	2	3	4	5	6	7
Сок крапивы	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Глюкоза	1,4			0,4	0,7		
Сахароза			1,4		0,7		
Лактоза		1,4		1,0		1,0	1,0
Альгинат натрия							0,4
Гидрокарбонат натрия						0,4	

Изучение фракционного состава гранул ситовым методом подтвердило, что лучшими являлись гранулы серии №4, так как количество более мелких и более круп-

ных фракций в сумме не превышало 5%. Испытание на истираемость выдержали только гранулы серии №4. Гранулы других серий были очень хрупкими, не обладали механической прочностью и быстро истирались в порошок. Исследование распадаемости гранул с соком крапивы всех серий проводили на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости. Полученные результаты позволили заключить, что все серии гранул отвечали требованию ГФ-X издания по распадаемости – не более 15 минут.

На основании проведенных исследований нами выбран состав гранул серии №4 и разработана технологическая схема их получения способом влажного гранулирования. Лактозу и глюкозу измельчали, просеивали, отвешивали, проводили концентрирование сока крапивы двудомной. Вспомогательные вещества смешивали до однородности, увлажняли соком крапивы и гранулировали. Полученный гранулят сушили при температуре 20 °С до остаточной влажности 2% и проводили сухое гранулирование. Отсеивали фракцию гранул размером 1,0–2 мм и осуществляли их анализ, фасовку и упаковку.

Кортикостероидные средства занимают существенное место в лечении дерматологических заболеваний, в том числе, атопического дерматита. Однако при этом наблюдается огромное количество побочных эффектов. Поэтому поиск новых лекарственных средств, свободных от этих недостатков, но при этом не уступающих им по эффективности, вполне оправдан.

При разработке гранул для лечения атопического дерматита проведены сравнительные исследования по созданию модельных прописей, где в качестве основных действующих компонентов были использованы хорошо зарекомендовавшие себя в терапии этого заболевания солодки экстракт сухой и «Сальвин, экстракт густой».

Было наработано 10 составов гранул. Гранулирующими агентами при получении массы для гранулирования являлись 1,5%-ный раствор метилцеллюлозы, спирт этиловый 95%-ный, спирт этиловый 70%-ный, 5%-ный спиртовый раствор коллидона, 5%-ный крахмальный клейстер. Гранулы получали методом влажного гранулирования. В качестве вспомогательных веществ использовали морскую соль, метилцеллюлозу, фуджикалин. Составы модельных прописей гранул представлены в табл. 3

Качество полученных гранул проверяли согласно ГФ XII издания. Подвергали анализу по таким технологическим параметрам, как: фракционный состав, насыпная плотность, а также остаточная влажность, распадаемость и внешний вид.

Гранулы имели коричневый цвет. При определении фракционного состава определено, что средний размер гранул составил 1–2 мм. Наилучшие показатели у составов №5, №8, №9, где количество более мелких и более крупных гранул не превышало 5%, что соответствует требованиям ГФ XII. Среднее содержание гранул размером 0,25–3 мм составило около 97%.

При исследовании сыпучести и насыпной плотности определили, что по степени уплотнения гранулы обладают хорошей и удовлетворительной текучестью.

Результаты экспериментов по изучению времени полной распадаемости гранул показали, что оно составило 6 минут, это соответствует требованиям ГФ XII издания. Остаточная влажность гранул не превышала 3%.

Согласно полученным результатам исследований предложены состав и технология гранул для наружного применения: солодки экстракт сухой – 20,0%; «Сальвин, экстракт густой» – 10,0%; соль морская – 33,0%; крахмал модифицированный – 32,0%; коллидон – 5%.

Выводы: на основании проведённых исследований обоснована возможность получения гранул, содержащих экстракт алтея сухой, экстракт солодки сухой и «Сальвин, экстракт густой», гранул с соком крапивы. Подобран оптимальный состав вспомогательных веществ и активных компонентов. Установлены нормы качества гранул. Предложены технологические схемы получения новых лекарственных форм.

Таблица 3

Составы гранул

Наименование компонентов	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6	Состав 7	Состав 8	Состав 9	Состав 10
Солодки экстракт сухой	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
«Сальвин, экстракт густой»	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Лактоза 200 МЕШ	60	40			40		45			
Фуджикалин (двуосновные фосфаты кальция)					25					
МКЦ PH 101		25							15	
Морская соль								33	30	47
Крахмал картофельный			65				24	32	20	21,5
Крахмал Starch Cap (COLORCON)						65				
Крахмал кукурузный				65						
Прежелатинизированный крахмал (увлажняют водой)	10									
ПВП (Коллидон К-25)		5,0	5,0	5,0		5,0	1,0	5,0		
Раствор МЦ 1,5										1,5
Спирт этиловый 95%					5,0					
Спирт этиловый 70%									5,0	

Список литературы

1. Алтей лекарственный (аналитический обзор) / Б.М. Зузук и др. // Провизор. – 2005. – № 20. – С. 20–28.

2. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский и др. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-е, 1990. – 333 с.

3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.

4. Государственная фармакопея Российской Федерации // МЗиСР РФ. – 12-е изд. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008.

5. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырьё / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – Вып. 2. – 400 с.

6. Езерский М.Л. Определение физико-химических параметров фармацевтических порошков // Хим. – фармац. журн. – 1970. – Т.4, № 9. – С. 91.

7. Лежнева Л.П. Теоретическое и экспериментальное обоснование возможности применения крапивы двудомной в практической медицине. – Пятигорск, 2010. – 100 с.

8. Рук-во к лаб. занятиям по заводской технологии лекарственных форм / под ред. А.И. Тенцовой. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.

9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – 832 с.

10. Степанюк С.Н. Определение полисахаридного комплекса в алтея лекарственного листьях и экстракте сухом / С.Н. Степанюк, Н.В. Никитина, Н.В. Причиненко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С.336–337.

11. Технология и исследование свойств гранул, обладающих противовоспалительным действием / З.Б. Тигиева и др. // Человек и лекарство: тез. докл. 17 Рос. нац. конгр., 12-16 апр. 2010 г. – М., 2010. – С. 727.

TECHNOLOGICAL STUDY ON THE USE OF COMPLEXES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM SOME PLANTS IN THE COMPOSITION OF GRANULE

Nikitina N.V., Khadzhieva Z.D., Lezhneva L.P., Tigieva Z.B.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk

tig-zarina@mail.ru

Optimum anti-inflammatory composition with biologically active substances contained in the extract althaeae folia dry, the juice urticae, extract glycyrrhizae dry and salvine, dense extract.

Based on the results of comparative technological studies selected adjuvants and formulations identified granules. Held biopharmaceutical research methods proposed granules in vitro, granules have a high degree of bioavailability. The conditions of granulation and the schemes of obtaining granules were developted.

Key words: extract althaeae folia dry, juice urticae, extract glycyrrhizae dry, salvine, dense extract, granules, schemes of, gastric ulcer, atopic dermatitis