

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО СРЕДСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА СОКА МЯКОТИ ТЫКВЫ В ФОРМЕ ГРАНУЛ

ЛАНДИНА Людмила Николаевна

Пятигорский медико-фармацевтический институт филиал
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
г. Пятигорск, Россия

Создание новых эффективных гиполипидемических средств с использованием лекарственного растительного сырья является актуальной проблемой современной медицины. В Пятигорском медико-фармацевтическом институте был предложен в качестве гиполипидемического средства сухой экстракт сока мякоти тыквы с целью расширения ассортимента фитопрепаратов на основе данного экстракта. Рассмотрен оптимальный состав и технология гранул. С точки зрения фармакокинетики гранулы являются наиболее удобной формой, позволяющей эффективно снижать уровень холестерина и триглицеридов в крови.

Ключевые слова: гиполипидемическое средство, оптимальная лекарственная форма, шипучие гранулы, высокая биологическая активность.

При получении лекарственной формы нами было принято во внимание фармакологическое действие сока мякоти тыквы и получение из него сухого экстракта, поэтому рассмотрены возможности получения лекарственных форм: дозированные порошки, таблетки и гранулы. Дозированные порошки весьма неудобны в приеме, при длительном хранении расслаиваются и отсыревают. Наиболее удобна для приема и хранения лекарственная форма – таблетка. Но в результате сильного механического воздействия в процессе прессования происходит деформация молекул действующих веществ экстракта сока мякоти тыквы, что приводит к усилению склеивающего эффекта и к резкому понижению распадаемости таблеток, т. е. таблетки с экстрактом сока мякоти тыквы не соответствуют требованиям ГФ XI по показателю «распадаемость» [2]. Наиболее оптимальной оказалась лекарственная форма – гранулы.

Они распадаются с большей скоростью, чем таблетки и характеризуются высокой биологической активностью действующих веществ. Гранулы удобнее еще тем, что позволяют экстенпорально готовить растворы [6].

Мы решили остановить свой выбор на гранулах. Поэтому, дальнейшей нашей задачей стал выбор вспомогательных веществ, позволяющих получить лекарственную форму в полной мере проявляющую фармакологическое действие [4].

Из сухого экстракта было получено несколько серий гранул различного состава.

В качестве наполнителей использовались: глюкоза, лактоза, сахароза, мука пшеничная и крахмал. При выборе вспомогательных веществ учитывали индифферентность к экстракту, отсутствие побочного действия и физико-химические свойства самого экстракта (растворимость, гигроскопичность). В качестве связывающих веществ использованы:

Связывающие вещества	Концентрация, в %
Раствор агар	1; 0,5; 0,25; 0,1
Раствор метилцеллюлозы	1; 0,5; 0,25
Раствор желатина	1; 0,5; 0,25
Сахарный сироп	64; 32
Спирт этиловый	95; 70; 40
Раствор ПЭО (спиртовый)	5; 2,5; 1
Вода очищенная	

Свойства использованных вспомогательных веществ оказывали существенное влияние на качество получаемых гранул, а следовательно они должны были соответствовать требованиям НТД:

Крахмал – ГФ-Х, стр. 823; агар-агар – ГФ-Х, стр. 866; желатин медицинский – ГФ-Х, стр. 309; метилцеллюлоза водорастворимая – ТУ 5-01-717-72; спирт этиловый – ГОСТ 3071-94; глюкоза – ГФ-Х, стр. 311; сахароза – ГФ-Х, стр. 901; сахар молочный – ГФ-Х, стр. 589; мука пшеничная – ГОСТ 26574-85; вода очищенная – ФС 42-2619-97; ПЭО-1500 – ВФС 42-885-82.

Гранулы получали в соотношении 1:9 путем влажного гранулирования, для чего: рассчитанное количество (9,0 г) вспомогательных веществ отвешивали, предварительно подсушенных в вакуумно-сушильном шкафу при температуре 50-60°C, измельчали и про-

сеивали через сито с диаметром отверстия 0,25 мм. Туда же помещали навеску измельченного сухого экстракта сока мякоти тыквы в количестве 1,0 г, тщательно перемешивали. Полученный порошок увлажняли связывающими веществами, добавляя их небольшими порциями до получения однородной влажной массы, которая, не прилипая к пальцам, сминается в комок (достаточно увлажненная масса). Увлажненную массу аккуратно переносили на перфорированную пластинку (называемую гранулятор) с диаметром отверстий 2 мм и протирали. Гранулят сушили при $t=50^{\circ}\text{C}$ в термостате. Высушенный гранулят повторно протирали через сито с диаметром отверстий 3 мм, отсеивали от пыли через сито с диаметром отверстий 1 мм. Полученные гранулы упаковывали в склянки темного стекла с герметично закрывающимися закручивающимися крышками.

Технологическая схема получения гранул



Определение технологических свойств гранул с сухим экстрактом сока мякоти тыквы. Для определения соответствия гранул требованиям ГФ XI нами проводилась проверка следующих технологических свойств гранул – распадаемость, влажность, истираемость и содержание частиц размерами 0,25-2,0мм [1].

Распадаемость гранул во многом определяет эффективность терапевтического действия. Определение распадаемости гранул проводили на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости (прибор «качающаяся корзина»), разработанном в ХНИХФИ, по методике, указанной в ГФ XI. Навеску гранул в количестве 0,5 помещали в трубку прибора «качающаяся корзина» и определяли время их распадаемости при $t=37^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$.

По времени распадаемости только 4 серии гранул (мука – раствор агара 1% – 22'13"; мука – раствор агара 0,5% – 18'23"; мука – раствор МЦ 1% – 20'34"; мука – раствор МЦ 0,5% – 17'37") не соответствовали требованиям (гранулы должны распадаться в течение 15 минут), остальные же серии гранул соответствуют требованиям ГФ XI. Наиболее оптимальным оказались гранулы следующего состава: сахароза + 1% ПЭО; сахароза + 0,1% раствора агара; сахароза + 0,25% МЦ.

А так как на распадаемость гранул оказывает влияние природа увлажнителя и в меньшей мере состав наполнителя, то для подтверждения выбора были проведены повторные определения распадаемости для выбранных нами гранул.

Для шипучих гранул распадаемость определялась по той же самой методике со средой растворения водой очищенной с температурой $37\pm 2^{\circ}\text{C}$. Время распадаемости составило в среднем 42 секунды ($0,7\pm 0,05$ минуты). Результат получен после статистической обработки данных 7 определений.

На основании проведенных экспериментов по распадаемости гранул мы остановились на 3-х сериях гранул (в качестве увлаж-

нителей использованы 0,1% раствор агара, 1% раствор ПЭО и 0,25% раствор МЦ.

Одним из факторов, определяющих качество гранул и продолжительность их хранения является влажность.

Определение влажности проводили в соответствии с требованиями ГФ XI, методом высушивания. Навеску гранул (около 0,5000) помещали в бюкс, предварительно высушенный до постоянной массы, а затем сушили в термостате при $100-105^{\circ}\text{C}$ до постоянной массы. Расчет влажности вели по формуле:

$$B = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100, \text{ где}$$

B – влажность, %;

m_1 – масса навески до высушивания, г;

m_2 – масса после высушивания, г.

В ходе исследования было установлено, что в выбранных нами трех сериях гранул показатель влажности имеет приемлемые значения, т.е. не превышает регламентируемый показатель – 5%.

Далее, в соответствии с требованиями ГФ XI, определяли истираемость гранул на приборе для определения прочности на истирание.

Навеску гранул (около 10,0000 г), обеспыленных и взвешенных с точностью до 0,0001 г, помещали в барабан и включали прибор на 5 минут, что соответствует 100 оборотом барабана. По истечении установленного времени гранулы обеспыливали и определяли их массу с точностью до 0,0001 г.

Прочность гранул на истирание в процентах вычисляли по формуле:

$$П = \frac{P_{\text{нач.}} - P_{\text{кон.}}}{P_{\text{нач.}}} \times 100, \text{ где}$$

$P_{\text{нач}}$ и $P_{\text{кон}}$ – масса гранул до и после испытаний в граммах.

Форма гранул в процессе испытания не изменялась.

Испытание проводили с использованием фриобиолатора. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОЧНОСТИ ГРАНУЛ НА ИСТИРАНИЕ

№ серии	Время	Увлажнитель		
		Прочность гранул на истирание (%)		
		Раствор агара 0,1%	Раствор МЦ 0,25%	Раствор ПЭО 1%
1	5	70	71	68
2	5	69	70	72
3	5	71	72	70

Результаты эксперимента показали, что прочность гранул на истирание трех серий является удовлетворительной. Наименьшей истираемостью обладают гранулы, в которых в качестве связывающего вещества использовали 0,25% раствор МЦ. Далее проводилось исследование гранул на содержание частиц размером от 0,25-2,0 мм, которое проводили путем просеивания навески че-

рез сито с диаметром отверстий 0,25мм. Количество частиц размером от 0,25 до 2мм составило от 96,9% до 97,4%. Соответственно процентное содержание пылевидной фракции размером менее 0,25 составило от 2,6% до 3,5%.

Результаты определения содержания частиц размером от 0,25 до 2 мм представлены в таблице 2:

Таблица 2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЧАСТИЦ

№ № пп	Увлажнители	Контролируемые параметры	
		Содержание частиц от 0,25-2,0 мм (5)	Процентное содержание пылевидной фракции
1 2 3	0,1% р-р агара	97,4 97,3 97,4	2,6 2,7 2,6
1 2 3	0,25% р-р МЦ	97 96,9 97	3 3,1 3
1 2 3	1% р-р ПЭО	96,5 97 96,9	3,5 3 3,1

Как видно из табличных данных, наименьшее количество пылевидной фракции (2,6%) отмечено у гранул, при получении которых, в качестве связывающего вещества использовали 0,1% раствор агара.

Все серии гранул отвечают требованиям ГФ XI о содержании пылевидной фракции, не более 5%.

По результатам определения качества разработанных гранул были выбраны гранулы отвечающие требованиям ГФ XI по всем

регламентируемым показателям. Наилучшими оказались гранулы состава: сахароза – 0,1% раствор агара; сахароза – 1% раствор ПЭО и сахароза – 0,25% раствор МЦ, которые подвергались дальнейшему химическому анализу и фармакологическим исследованиям. В связи с тем, что шипучие гранулы применяются в виде раствора для них прочность на истираемость и фракционный состав не имеют существенного значения и нами не определялись [3].

Определений насыпной части гранул.

Насыпная масса (плотность) – это масса единицы объема свободно насыпанного материала. Насыпная масса зависит от размера, формы частиц, влажности, сил сцепления между частицами и является одной из характеристик устойчивости гранул при хранении. Насыпанную массу определяли на приборе модели 545 Р-АН-3 по следующей методике:

Взвешивали 5г гранул с точностью до 0,01 и засыпали в измерительный цилиндр прибора вместимостью 25см³. устанавливали амплитуду колебаний цилиндра в пределах 80-100 кол./мин посредством регулировочного винта и после отметки на шкале фиксировали положение контрагайкой.

После встряхивания в течение 5-10 минут отмечали уровень гранул в цилиндре. Насыпную массу определяли по формуле:

$$\gamma = \frac{m}{V} \text{ г/см}^3, \text{ где}$$

γ – насыпная масса г/см³;

m – масса гранул;

V – объем гранул в цилиндре после утряски (см³).

Насыпная масса шипучих гранул составила 0,57±0,02 г/см³, для гранул с экстрактом сока мякоти тыквы 3 серий оптимального состава находилось в пределах от 0,45 до 0,70 г/см³.

Определение сыпучести и угла естественного откоса. Сыпучесть (текучесть) выражают как среднюю скорость истечения

сыпучего материала через отверстие воронки определенного диаметра, обычно превышающего размер частиц в 10-15 раз. Сыпучесть зависит от формы, размера частиц, насыпной массы, коэффициентов межчастичного и внешнего трения, влажности и может характеризовать также устойчивость гранул при хранении [5]. Сыпучесть определяли на приборе модели ВП-12А, основой которого является коническая воронка с углом конуса 60° и укороченным стеблем, укрепленном на вибраторе. Диаметр выпускного отверстия – 12мм. Среднее из 7 определений время высыпания 100г шипучих гранул – 14сек, гранул с экстрактом сока мякоти тыквы – 13-15 сек. Сыпучесть высчитывали по формуле:

$$V_T = \frac{4m}{\pi d^2 \gamma t}, \text{ где:}$$

m – масса навески порошка (г);

γ – насыпная масса (г/см³);

d – диаметр стебля воронки (см);

t – время истечения (сек).

Угол естественного откоса составил от 34°±0,5 до 36°±0,5. он определялся с помощью имеющегося в комплекте примера угломера.

В заключение необходимо отметить перспективу фармакологического исследования созданной гипополидемии лекарственной формы – гранул с сухим экстрактом сока мякоти тыквы – по имеющимся современным методикам [7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная Фармакопея. – XI-е изд. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – Т. 2. – С. 160-161, 371-372.
2. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Ковалев В.Н. Биологически активные добавки, содержащие лекарственное растительное сырье // Провизор. – 2002. – № 3. – С. 37-40.
3. Машковский М.Д. Лекарства XX века / Очерк создания современных лекарственных средств. – М.: Новая волна, 1998. – С. 163-168.
4. Пашинов П.Д. Создание составов, разработка технологии новых лекарственных препаратов в форме таблеток и гранул с растительными экстрактами и их исследование: автореферат дис. ... докт. фарм. наук. – Харьков: Харьковский госфарминститут, 1992. – С. 34-35.
5. Латыпова Г.М., Давлетишина Р.Я., Катаев В.А., Романова З.Р. Получение гранул на основе экстракта травы первоцвета весеннего // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т. 13. – № 5. – С. 64-67.
6. Давыдова В.Н. Получение сухих экстрактов из растений и создание на их основе препаратов и биологически активных добавок: автореферат дис. ... докт. фарм. наук. – М.: ВИ-ЛАР, 2002. – 237 с.

7. Седова А.Б., Липатникова И.А., Юшкова Т.А. Фармакологические исследования гранул на основе противодиабетического сбора «Фармитин» // Здоровье и образование в XXI веке – 2017. – Т. 19(5). – С. 39-42.

PROSPECTS FOR MEDICAL APPLICATION OF A HYPOLIPIDEMIC MEDICINE OF DRY PUMPKIN FLESH JUICE EXTRACT IN THE FORM OF GRANULES

LANDINA Lyudmila Nikolaevna

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute a branch of the Volgograd State Medical
University of the Ministry of Health of Russia
Pyatigorsk, Russia

The creation of new effective lipid-lowering drugs using medicinal plant materials is an urgent problem of modern medicine. At the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a dry extract of pumpkin pulp juice was proposed as a lipid-lowering drug in order to expand the range of herbal preparations based on this extract. The optimal composition and technology of granules is considered. From the point of view of pharmacokinetics, granules are the most convenient form that can effectively reduce blood cholesterol and triglycerides.

Key words: lipid-lowering agent, optimal dosage form, effervescent granules, high biological activity.
