

ФАРМАЦИЯ

УДК 615.262:615.451.16'453.3.014.21

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОКОМПЛЕКСОВ КРАПИВЫ И СОЛОДКИ В ФОРМЕ ГРАНУЛ

В статье изложены исследования по разработке твердой лекарственной формы – гранул для лечения атопического дерматита с солодки экстрактом сухим и сальвином экстрактом густым и гранул с соком крапивы для лечения язвы желудка. Модельные образцы гранул проверяли по следующим технологическим показателям – насынная плотность, сыпучесть, распадаемость, истираемость. По результатам проведенных исследований наш выбор был остановлен на двух составах. Гранулы для лечения язвы желудка применяются во внутрь, а для атопического дерматита – наружно.

Ключевые слова: сок крапивы, солодки экстракт сухой, сальвин, экстракт густой, гранулы, атопический дерматит, язва желудка.

З.Д. Хаджиева
Л.П. Лежнева
З.Б. Тигиева

*Пятигорская государственная
фармацевтическая академия*

e-mail: tig-zarina@mail.ru

Современная практическая медицина широко использует для лечения многих заболеваний фитокомплексы различных биологически активных веществ. Одним из серьезных заболеваний в гастроэнтерологии является язва желудка. Проведенные нами фармакологические исследования подтвердили выраженную ранозаживляющую и противовоспалительную активность сока из свежесобранных листьев крапивы двудомной. Это явилось основанием технологических исследований по разработке состава и технологии гранул с соком крапивы для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Наш выбор остановлен на гранулах, потому что данная лекарственная форма не требует сложного технологического оборудования, обладает высокой биодоступностью и распадаемостью, удобна в применении. При изучении вспомогательных веществ исходили из того, что они должны придавать гранулируемой массе необходимые технологические свойства, хорошую дозируемость и обеспечивать получение гранул, соответствующих фармакопейным требованиям. Результаты фармакологического изучения сока крапивы позволили установить оптимальную терапевтическую дозу его на один прием – 1 мл (сухой остаток 0,1).

Важным фактором, влияющим на качество гранул, является количество увлажнителя, которым выступает сок крапивы. Для достижения гранулируемой массы соответствующего качества были изучены: сахароза, глюкоза, лактоза, альгинат натрия, натрия гидрокарбонат. В производстве гранул часто основным критерием степени увлажнения служит органолептическая проба – небольшое количество массы сжимают между пальцами, образовавшаяся «лепешка» не должна прилипать к пальцам (чрезмерное увлажнение) и рассыпаться при падении с высоты 15-20 см (недостаточное увлажнение). Наиболее конкретной и обоснованной характеристикой сле-

дует считать критическую влажность, при которой резко нарушаются структурно-механические свойства массы и появляется текучесть. Оптимальное количество увлажнителя составляет 86-90% в зависимости от критической влажности. Установлено, что для увлажнения изучаемой массы порошков сок крапивы следует использовать в количестве 88% от критической влажности. Для достижения данного требования и терапевтической дозы сока на один прием возникла необходимость его предварительного концентрирования.

Нами были разработаны 7 серий гранул с соком крапивы, состав которых представлен в табл. 1.

Таблица 1

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

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
натрия гидрокарбонат						0,4	

Отвешивали и смешивали до однородности порошкообразные вспомогательные вещества и увлажнители соком крапивы. Полученную массу протирали через гранулятор с диаметром отверстия 4 мм и оставляли для высушивания в естественных условиях при температуре 18-20°C на 1 сутки. Высушенные гранулы имели остаточную влажность 2%.

Проводили вторичное гранулирование через гранулятор с диаметром отверстий 2 мм с целью достижения однородных по форме и размерам крупинок. Каждую серию гранул анализировали по следующим технологическим параметрам: фракционный состав, истираемость, распадаемость.

Таблица 2

Результаты изучения фракционного состава гранул с соком крапивы разных серий

Номер серии	Размер частиц	Содержание фракций в общей массе гранул	
		г	%
1	2	3	4
1	2,0-1,0	20,8	41,6
	1,0-0,5	13,3	26,6
	<0,5	15,9	31,8
2	2,0-1,0	44,0	88,0
	1,0-0,5	4,9	9,7
	<0,5	1,1	2,3
3	2,0-1,0	35,5	71,0
	1,0-0,5	8,25	16,5
	<0,5	6,25	12,5
4	2,0-1,0	45,0	90,0
	1,0-0,5	4,3	8,6
	<0,5	0,7	1,4
5	2,0-1,0	40,3	80,6
	1,0-0,5	5,5	11,0
	<0,5	4,2	8,4
6	2,0-1,0	44,2	88,4
	1,0-0,5	4,8	9,6
	<0,5	1,0	2,0
7	2,0-1,0	43,8	87,6
	1,0-0,5	5,4	10,7

	<0,5	0,8	1,7
--	------	-----	-----

Для изучения фракционного состава гранул применяли ситовой метод. 50 г полученных гранул каждой серии просеивали через сита набора с диаметром отверстий 2 мм, 1 мм, 0,5 мм. Результаты изложены в таблице 2.

Лучшими по фракционному составу оказались гранулы серии №4, содержащие сок крапивы 0,1 г, лактозу 1,0 г и глюкозу 0,4 г. Количество более мелких и более крупных фракций гранул в сумме не превышало 5%.

Все серии гранул подвергали тесту на истираемость (механическую прочность), который служит одним из критериев выбора вспомогательных веществ. Определение проводили на устройстве для истирания таблеток (ГФ XI издания). Только гранулы серии №4 выдерживали испытание на истираемость. Гранулы других серий не обладали механической прочностью и быстро истирались в порошок.

Исследования по изучению распадаемости гранул с соком крапивы проводили на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости с использованием навески лекарственной формы 0,5 г и сетки с размером отверстий 5 мм. Полученные результаты обобщены в виде диаграммы (рис.1).

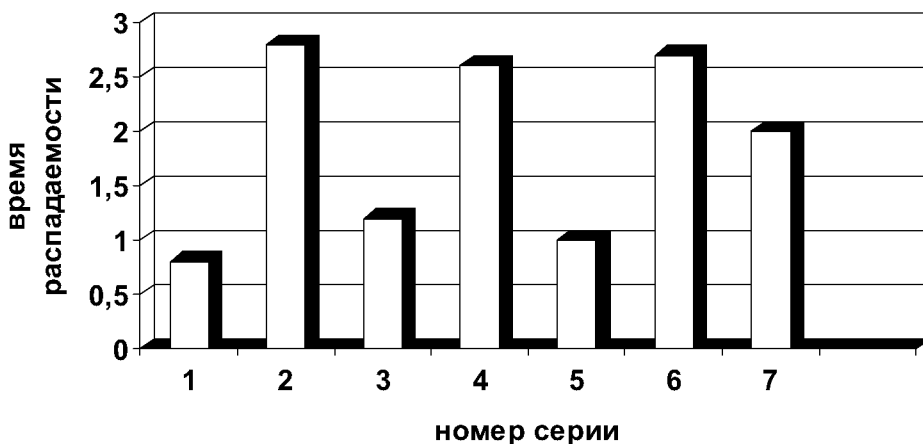


Рис. 1. Зависимость распадаемости гранул с соком крапивы от вида вспомогательных веществ

Из данных диаграммы можно заключить, что все серии гранул с соком крапивы отвечали требованию ГФ XI издания по распадаемости – не более 15 минут.

На основании проведенных исследований по определению фракционного состава, истираемости и распадаемости семи серий гранул с соком крапивы нами выбран следующий их состав на один прием (1,5 г): сока крапивы 1 мл (0,1 г); лактозы 1,0 г; глюкозы 0,4 г.

В настоящее время многие исследователи обратили свое внимание на лекарственную форму – гранулы. Преимуществом данной лекарственной формы является биологическая доступность, относительная простота технологического процесса, несложность используемого оборудования, стабильность в процессе хранения.

Разработка гранулированной формы экстракта солодкового корня сухого с экстрактом сальвина густым представляет несомненный интерес как для расширения ассортимента выпускаемой продукции, так и для создания противовоспалительного средства для лечения atopического дерматита.

В экспериментальных исследованиях использовались лекарственное сырье и вспомогательные вещества, полученные от заводов-изготовителей, отвечающие требованиям НД (ГФ X и XI изд., ВФС, ФС, ГОСТов, ТУ).

В качестве лекарственного сырья выступали объекты растительного происхождения, произведенные заводом ЗАО «Вифитех», г. Москва.

1. Солодки экстракт сухой.



2. Экстракт сальвина густой.

Экстракт солодкового корня сухой – буровато-желтый мелкий порошок при- торно-сладкого вкуса, слабого своеобразного запаха, растворимый в воде с образова- нием прозрачного пенящегося раствора. Его получают из густого экстракта солодко- вого корня путем высушивания. Содержит глицирризиновой кислоты не менее 17%. Глицирризиновая кислота является тритерпеноидным гликозидом, обладает проти- вовоспалительными свойствами. Срок хранения- 5 лет.

Экстракт сальвина густой – смолистая масса зеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом шалфея. Растворяется в 95% этиловом спирте, ацетоне, практически не растворим в воде. Используется как антисептик и дезинфицирующее средство. Срок хранения 2 года [3].

С учетом этого были проведены исследования по разработке гранул, где ос- новными объектами служили растительные экстракты солодки и шалфея. Гранулы получали методом влажного гранулирования. В качестве вспомогательных веществ использовали морскую соль, МЦ, фуджикалин. Подробно составы представлены в табл. 3.

Таблица 3

Состав модельных образцов гранул для лечения атопического дерматита

Наименование ком- понентов	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10
Экстракт солодкового корня сухой	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Экстракт сальвина густой	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Лактоза 200 МЕШ	60	40			40		45			
Фуджикалин (двуос- новные фосфаты кальция)					25					
МКЦ РН 101		25							15	
Морская соль								35	30	40
Крахмал картофе- льный			65				20	30	20	30
Крахмал Starch Cap (COLORCON)						65				
Крахмал кукурузный				65						
ПВП (Коллидон К-25)		5	5	5	5	5	5	5	5	
Раствор МЦ 1,5	10									1,5
Спирт этиловый 95%										
Спирт этиловый 70%										

Качество полученных гранул проверяли согласно ГФ XI издания [4]. Подвер- гали анализу по технологическим параметрам: внешний вид, фракционный состав, насыпная плотность, остаточная влажность, а также распадаемость и истираемость.

Гранулы имели коричневый цвет, средний размер 1-2мм, были однородны по окраске. Размер устанавливали методом ситового анализа (табл. 4).

Наилучшие показатели у составов №5, №8, №9, где количество более мелких и более крупных гранул не превышало 5%, что соответствует требованиям ГФ XI. Среднее содержание гранул размером 0,25-3мм составило около 97%.

Сыпучесть и насыпная плотность не входят в нормативы, предъявляемые к гранулам согласно ГФ XI, однако достижение хорошей сыпучести и насыпной плот- ности является одной из основных целей гранулирования.

Смешение порошков с различными формами частиц или различными разме- рами способствует лучшему пространственному распределению частиц, чем в моно- дисперсных порошках, особенно с крупными частицами.

Сыпучесть и насыпную плотность определяли на стандартном приборе.

Таблица 4

Определение фракционного состава гранул, n=6

№ п/п	Фракционный состав, %				
	>2,0	2,0- 1,0	1,0 – 0,5	0,5 – 0, 25	<0,25
1	2	3	4	5	6
1	0,45	53,28	35,52	9,02	2,18
2	0	44,27	41,43	7,14	7,16
1	2	3	4	5	6
3	0,83	57,50	37,50	1,67	2,5
4	0,40	62,80	22,62	11,86	2,32
1	2	3	4	5	6
5	0	80,56	14,52	3,35	1,47
6	0	50,63	31,65	10,13	7,59
7	0	38,10	40,32	15,52	6,06
8	0,57	62,82	22,60	11,86	2,32
9	0,39	78,46	12,59	5,64	2,92
10	0,75	70,13	16,53	9,38	3,22

По степени уплотнения гранулированные порошки обладали хорошей и удовлетворительной текучестью (табл. 5).

Таблица 5

Результаты определения сыпучести и насыпной плотности гранул с экстрактом солодкового корня и сальвина экстрактом, n=6

№ п/п	Насыпная плотность г/см ³	Сыпучесть, г/с
Состав 1	0,46 ± 0,07	3,6 ± 0,04
Состав 2	0,44 ± 0,05	3,8 ± 0,3
Состав 3	0,50 ± 0,05	5,6 ± 0,2
Состав 4	0,52 ± 0,03	5,2 ± 0,03
Состав 5	0,59 ± 0,03	4,9 ± 0,4
Состав 6	0,64 ± 0,02	6,2 ± 0,2
Состав 7	0,56 ± 0,03	5,6 ± 0,03
Состав 8	0,60 ± 0,04	5,9 ± 0,2
Состав 9	0,62 ± 0,02	5,9 ± 0,03
Состав 10	0,48 ± 0,04	5,0 ± 0,02

Одним из важных показателей качества является распадаемость, так как она связана с эффективностью терапевтического воздействия на организм. Определение распадаемости проводили с помощью прибора Качающаяся корзинка. Время полной распадаемости гранул не должно превышать 15 минут (900 секунд).

Таблица 6

Результаты определения распадаемости гранул

Время распадаемости гранул, сек									
состав 1	состав 2	состав 3	состав 4	состав 5	состав 6	состав 7	состав 8	состав 9	состав 10
352	364	358	380	350	356	364	340	360	347
360	340	364	365	346	343	352	354	354	370
358	356	350	368	362	358	346	350	348	352
348	360	344	354	356	362	358	343	350	364
340	348	357	348	353	360	350	350	362	350

Из данных таблицы следует, что время распадаемости гранул находится в пределах 6 минут, что соответствует требованиям ГФ XI издания.



Большое влияние на обеспечение качества гранул оказывают условия сушки влажного гранулята. Равномерная сушка происходит при равенстве скоростей двух процессов – диффузии влаги из материала и отвода влаги. В связи с этим наш выбор был остановлен на сушилке полочного типа.

Показатель влажности определялся методом высушивания (ГФ XI, вып.1, с. 176). По результатам определения 10 лабораторных серий гранул потеря в массе не превышала 3%.

Таблица 6

Результаты определения влажности 10 образцов гранул с экстрактом солодкового корня сухим и экстрактом сальвина

№ состава	влажность
1	1,85 ± 0,04
2	2,34 ± 0,03
3	1,96 ± 0,02
4	2,30 ± 0,02
5	1,78 ± 0,04
6	1,80 ± 0,03
7	2,15 ± 0,03
8	1,85 ± 0,02
9	1,94 ± 0,03
10	2,34 ± 0,02

В результате проведенных исследований разработан состав и технология гранул для наружного применения для лечения atopического дерматита.

Литература

1. Лежнева, Л.П. Крапива двудомная как источник ценных фармакологически активных веществ / Л.П. Лежнева, Ю.Г. Пшуков.- ОИ: Хим.- фармацев. производство.- М.: ГНИИ-ЭМП, 1995.- Вып.8.- 29 с.
2. Технология и исследование свойств гранул, обладающих противовоспалительным действием / З.Б. Тигиева и [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. 17 Рос. нац. Конгр. 12-16 апр. 2010 г.- М, 2010.- С.727.
3. Зилфикаров, И.Н. Новые подходы в разработке и стандартизации фитопрепаратов из эфирномасличного сырья: автореф. дис ... канд. фармацев. наук: 15.00.01 / Зилфикаров Ифрат Назимович.- Пятигорск, 2008.- 48с.
4. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР.- 11-е изд. доп.- М.: Медицина, 1990.- Вып. 2.- 400 с.

STUDIES OF THE POSSIBILITY OF MEDICAL APPLICATION OF THE NETTLE AND LIQUORICE PHYTOCOMPLEXES AS GRANULES

Z.D. Khadzhieva
L.P. Lezhneva
Z.B. Tigieva

*Pyatigorsk State
 Pharmaceutical Academy*

e-mail: tig-zarina@mail.ru

The investigation results on the development of the solid dosage form, i.e. granules with liquorice dry extract and salvine dense extract as well as granules with nettle juice for treatment of the atopic dermatitis are stated in the paper. Granule model samples were verified according to the technological indices. Two composition have been chosen according to the results of the investigation carried out/ granules for gastric ulcer treatment are administered orally (per os), and for atopic dermatitis treatment are applied topically.

Key words: nettle juice, liquorice dry extract, salvine, dense extract, granules, atopic dermatitis and gastric ulcer.