

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.26.45.007>

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ ЛАПЧАТКИ ЭКСТРАКТА СУХОГО

Л.П. Лежнева, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ставропольский край, г. Пятигорск, laralezhneva@yandex.ru

А.Е. Позднякова, канд. фарм. наук, преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ставропольский край, г. Пятигорск, techno.nastya2015@yandex.ru

Проведены исследования по разработке состава и технологической схемы производства гранул с лапчатки прямостоячей корневищ экстрактом сухим. Гранулы получали методом влажного гранулирования. Изучали технологические характеристики образцов гранул, изготовленных с различными наполнителями и увлажняющими агентами. Нарботаны три серии предлагаемой прописи гранул и определены показатели качества: описание, размер гранул, распадаемость, потеря в массе при высушивании, прочность на истираемость.

Ключевые слова: гранулы, влажная грануляция, сухой экстракт, лапчатки прямостоячей корневища

В современной практической медицине по-прежнему остается актуальной проблема лечения язвы желудка. Поиск эффективных и безопасных лекарственных средств подтвердил целесообразность применения с целью лечения фитокомплексов, которые легко усваиваются, менее токсичны, практически не вызывают привыкания, побочных явлений, аллергических реакций [1]. Принимая во внимание регенеративные, противовоспалитель-

ные, гемостатические свойства дубильных веществ, объектом нашего изучения явился лапчатки прямостоячей корневищ экстракт сухой (ЛПКЭС) [2]. При выборе лекарственной формы особый интерес представляли гранулы. Данная лекарственная форма весьма популярна, так как обладает рядом достоинств: высокая биологическая активность, несложность применяемого оборудования, относительная простота технологии, высокая стабильность в процессе хранения, удобство использования. Широкий спектр различных вспомогательных веществ в составе гранул позволяет придавать им желаемые свойства: пролонгированность, стабильность к воздействию влаги, ускорение распадаемости и растворимости [3,5].

Целью исследований являлась разработка состава, технологии и оценка качества гранул, содержащих лапчатки прямостоячей корневищ экстракт сухой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся лапчатки прямостоячей корневищ экстракт сухой.

Разовую дозу ЛПКЭС в гранулах предварительно устанавливали фармакологическими исследованиями, она составила 0,05 г. В качестве вспомогательных веществ изучали глюкозу, натрия альгинат, натрия гидрокарбонат. Гранулирующими агентами выступали 5% раствор метилцеллюлозы (МЦ), 5% крахмальный клейстер, 10% раствор поливинилпирролидона (ПВП), 50% раствор спирта этилового.

Гранулы получали методом влажного гранулирования. Для установления оптимальной композиции вспомогательных веществ и разработки состава гранул проводили сравнение технологических характеристик модельных прописей [5].

Технологические показатели гранул определяли по следующим методикам. *Описание гранул* – визуально. Фракционный состав или распределение гранул по размеру исследовали, используя ситовой анализ [4]. *Определение распадаемости и потерю в массе при высушивании* оценивали в соответствии с Государственной фармакопеей XIV издания [4].

Технологические характеристики «насыпная плотность», «сыпучесть», «прочность на истираемость» не входят в фармакопейные нормативы, предъявляемые к гранулам, однако существенно влияют на качество лекарственной формы. Насыпную плотность, то есть массу единицы объема свободно насыпанных гранул, измеряли на приборе 645P-AK3 (MT-30). 5,0 г исследуемых гранул с точностью до 0,001 г засыпали в цилиндр, уплотняли в течение 20 секунд и измеряли объем, занимаемый гранулами. Насыпную плотность рассчитывали как отношение взятой массы навески гранул к объему. *Сыпучесть* гранул – способность высыпаться из емкости под силой собственной тяжести – определяли по следующей методике. Навеску гранул массой 100,0 г засыпали в стеклянную воронку с углом конуса 60°, закрепленную в штативе электровибратора (100 колебаний в минуту). Используя секундомер,

фиксируют время «вытекания» гранул и проводят расчет. *Прочность на истираемость* гранул служит важной характеристикой, определяющей условия их упаковки, транспортировки и хранения. Определение проводится по методике, предлагаемой для оценки таблеток на истираемость [4]. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью определения вспомогательных веществ, обеспечивающих получение гранулируемой массы желаемого качества и гранул, отвечающих фармакопейным требованиям, были наработаны семь образцов лекарственной формы, содержащих глюкозу, лактозу, крахмал картофельный, натрия альгинат, натрия гидрокарбонат, их композиции: лактозу + натрия альгинат, лактозу + крахмал картофельный.

Модельным гранулирующим агентом был выбран 50% раствор спирта этилового. Наиболее обоснованной и конкретной характеристикой при установлении количества увлажнителя считают критическую влажность, при которой резко нарушаются структурно-механические свойства массы и появляется ее текучесть. Оптимальным принято считать количество увлажнителя 89–90% от критической влажности. Установлено, что для увлажнения смеси сухого экстракта лапчатки и вспомогательных веществ (порошкообразной массы) увлажнитель необходимо использовать в количестве 87% от критической влажности [8].

Гранулы изготавливали методом влажного гранулирования по следующей технологии. Отвешивали и смешивали до однородности вспомогательные вещества (ВВ) (в композициях), добавляли ЛПКЭС, гомогенизировали и увлажняли 50% раствором спирта этилового.

Полученную массу протирали в грануляторе с диаметром отверстий 4 мм и высушивали в естественных условиях при температуре $20 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 6 часов. Высушенные гранулы имели остаточную влажность не более 2%. Проводили повторное (сухое) гранулирование, используя гранулятор с диаметром отверстий 2 мм, что позволило получить однородные по форме и размерам гранулы. Каждую серию гранул анализировали по следующим технологическим параметрам: распадаемость, насыпная плотность, сыпучесть, прочность на истираемость. Оптимальные показатели соответствовали прописи, содержащей композицию лактозы и крахмала картофельного. Далее были изготовлены 4 серии гранул с ЛПКЭС с использованием различных увлажняющих агентов: 5% раствора МЦ, 5% раствора крахмального клейстера, 10% раствора ПВП, 50% раствора спирта этилового. Сравнительную оценку образцов проводили по технологическим характеристикам: распадаемость, насыпная плотность, сыпучесть, прочность на истираемость, потеря в массе при высушивании. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Из полученных результатов следует, что наилучшие технологические показатели соответствовали гранулам, изготовленным

с использованием в качестве увлажнителя 5% раствора МЦ. Распадаемость их не превышала 15 минут, гранулы обладали хорошей насыпной плотностью и сыпучестью, выдерживали испытание на истираемость – не более 3%. Потеря в массе при высушивании составляла не более 3%.

При изучении фракционного состава гранул этой прописи установлено, что на долю гранул с размером 0,2–3,0 мм приходится $95,7 \pm 0,3\%$. Таким образом, количество более мелких и более крупных гранул не превышало 5% [7].

В итоге проведенных исследований предложен следующий состав гранул (на 100,0 г):

- лапчатки прямостоячей
корневищ экстракта сухого 5,0 г
- лактозы 60,0 г
- крахмала картофельного 20,0 г
- 5% раствора метилцеллюлозы 15,0 г

Гранулы ЛПКЭС рекомендуются для внутреннего применения. Терапевтическая доза экстракта на один прием – 0,05 г при дозировании гранул чайными ложками. В соответствии с фракционным составом гранул, одна чайная ложка вмещает 1,0 г гранул.

Разработана технологическая схема производства гранул с ЛПКЭС, представленная на рис. 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОПИСЕЙ ГРАНУЛ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ УВЛАЖНЯЮЩИМ АГЕНТОМ

Увлажняющий агент	Распадаемость, сек	Насыпная плотность, г/см ³	Сыпучесть, г/сек	Прочность на истираемость, %	Потеря в массе при высушивании, %
5% раствор МЦ	620 ± 14	$0,58 \pm 0,05$	$7,05 \pm 0,25$	$98,1 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,6$
5% раствор крахмального клейстера	920 ± 17	$0,69 \pm 0,03$	$4,24 \pm 0,18$	$92,3 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,7$
10% раствор ПВП	942 ± 17	$0,41 \pm 0,02$	$6,32 \pm 0,23$	$94,7 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,6$
50% раствор спирта этилового	92 ± 10	$0,44 \pm 0,03$	$5,11 \pm 0,21$	$96,2 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,5$

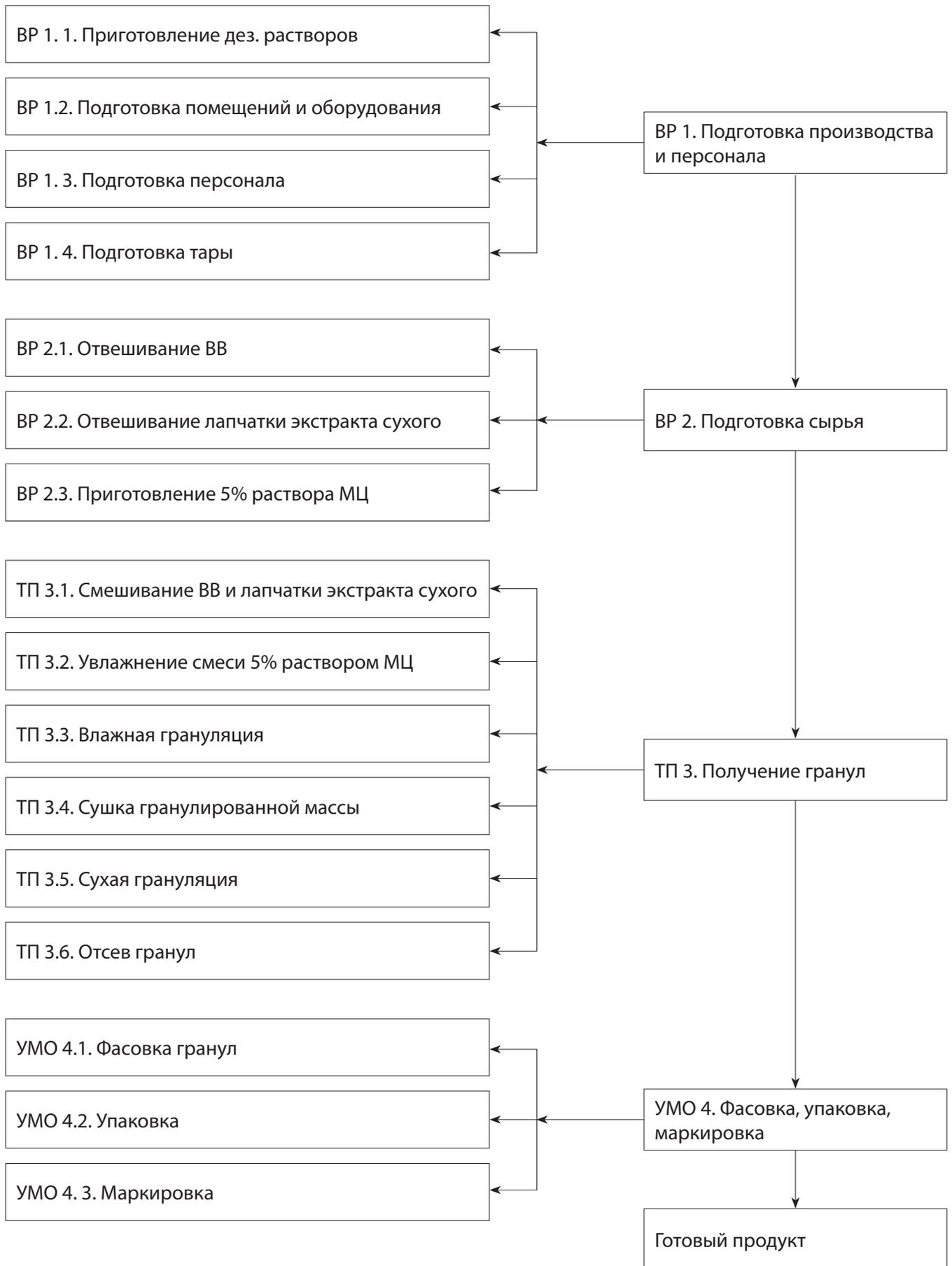


РИС. 1. Технологическая схема производства гранул с ЛПКЭС

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ГРАНУЛ С ЛПКЭС

Показатель	Серия № 1	Серия № 2	Серия № 3
Описание	Гранулы коричневого цвета, вытянутой или сферической формы		
Размер гранул	от 0,2 до 3,0 мм 95,7%	от 0,2 до 3,0 мм 95,4%	от 0,2 до 3,0 мм 95,8%
Распадаемость, сек	620	624	618
Потеря в массе при высушивании	2,3	2,6	2,1
Прочность на истираемость, %	98,1	98,6	98,5

По предлагаемой технологической схеме были наработаны три серии гранул и определены показатели их качества, представленные в табл. 2.

Полученные результаты подтвердили соответствие качества разработанного состава гранул требованиям Государственной фармакопеи XIV издания [4].

ВЫВОДЫ

В результате изучения технологических характеристик образцов гранул, содержащих различные композиции вспомогательных веществ, установлен оптимальный состав лекарственной формы с лапчатки прямостоячей корневищ экстрактом сухим.

Разработана рациональная технологическая схема получения гранул с использованием метода влажного гранулирования. Определены показатели качества гранул с лапчатки прямостоячей корневищ экстрактом сухим.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акамова А.В., Немяных О.Д., Наркевич И.А. *Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов //*

Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №4. – С. 276–280.

2. Абрамчук А.В., Карпунин М.Ю. *Особенности применения лапчатки (Potentilla L.) в медицине // Вестник биотехнологии. – 2019. – №3. – С. 15–15.*

3. Тигиева З.Б., Хаджиева З.Д. *Технология и исследование свойств гранул, обладающих противовоспалительным действием // Человек и лекарство: тезисы докладов 17-го Российского национального конгресса, 12–16 апреля 2010 г. – М. – 2010. – С. 727.*

4. *Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс] / МЗ РФ. – М.: ФЭМБ, 2018. – С. 1816–3262. – [Электронный ресурс]. URL: <http://femb.ru>.*

5. Балакина М.В., Охотникова В.Ф. *Гранулы как перспективная лекарственная форма // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – №5. – С. 29–30.*

6. Балакина М.В., Охотникова В.Ф., Семкина О.А. *Быстрорастворимые гранулы – рациональная и современная лекарственная форма // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №11. – С. 22–26.*

7. Блынская Е.В., Буюева В.В., Алексеев К.В., Алексеев В.К., Минаев С.В., Тишков С.В. *Оценка размера и формы гранул ГСБ-106, полученных влажным гранулированием, с использовани-*

ем метода анализа изображений // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2021. – №2(32). – С. 47–53.

8. Хаджиева З.Д., Лежнева Л.П., Тигиева З.Б. Изучение возможности медицинского при-

менения фитокомплексов крапивы и солодки в форме гранул // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – №16(87). – С. 114–119.

SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF GRANULES BASED ON THE DRY EXTRACT OF POTENTILLA ERECTA

L.P. Lezhneva, A.E. Pozdnyakova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University

Studies have been carried out on the development of the composition and technological scheme for the production of granules from dry extract of the Potentilla erecta rhizomes. The granules were obtained by wet granulation. The technological characteristics of granule samples made with various fillers and moisturizing agents were studied. Three series of the proposed recipe of granules have been developed and quality indicators have been determined: description, size of granules, disintegration, weight loss during drying, abrasion resistance.

Keywords: granules, wet granulation, dry extract, Potentilla erecta rhizomes