

С. А. Минина, Н. И. Пряхина, И. И. Чемесова, Д. В. Чижиков

ДЕТСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ С ЭКСТРАКТОМ КАСАТИКА МОЛОЧНО-БЕЛОГО

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

Разработана технология детской лекарственной формы — гранул, содержащих экстракт касатика молочного-белого (ЭКМБ). Подобран состав вспомогательных веществ с учетом высокой гигроскопичности и растворимости экстракта, подобраны оптимальные условия грануляции (структурная грануляция в псевдооживленном слое). Выход гранул по разработанной технологии составил 97,5 %. Гранулы с ЭКМБ не токсичны ($LD_{50} = 5,0 - 7,7$ г/кг), получен положительный результат при оценке иммуотропной активности. На детский препарат гранулы с ЭКМБ составлен проект ФСП и лабораторный регламент.

Касатик молочный-белый (*Iris lactea* Pall.) дикорастущее растение, используемое в тибетской медицине, широко распространено в Бурятии и Читинской области [1]. В растении обнаружено значительное количество ксантонов и флавоновых гликозидов [1]. На основании комплексных исследований, проведенных в СПХФА, предложен препарат “Лактир”, представляющий таблетки сухого экстракта касатика молочного-белого (ЭКМБ) 0,2 г, покрытые оболочкой [2, 3]. В результате фармакологических исследований [4 – 6] препарат рекомендован в качестве противовоспалительного средства с иммуномодулирующей активностью для лечения больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе аутоиммунной природы. Действие препарата сравнимо с такими синтетическими антифлогистиками, как ортофен и бутадион, но он выгодно отличается от них меньшей токсичностью и отсутствием отрицательного воздействия на желудочно-кишечный тракт. По данным фармакологов в реализации противовоспалительного действия лактира существенную роль играет его модулирующее влияние на иммунную систему, а также антигипоксические свойства экстракта касатика. В связи с тем, что воспалительными заболеваниями часто страдают дети с ослабленным иммунитетом, целесообразна разработка детской лекарственной формы экстракта касатика молочного-белого в виде гранул в капсулах или других упаковках.

Основная задача работы состояла в выборе состава вспомогательных веществ, позволяющих уменьшить влагопоглощение гранул, т. к. ЭКМБ гигроскопичен [2], и придании гранулам определенных свойств. Необходимо было также разработать методы качественного и количественного анализа гранул и составить на препарат проект фармакопейной статьи предприятия. Предварительно были определены технологические свойства сухого экстракта (табл. 1).

Определение технологических показателей экстрактов проводили по общепринятым методикам [7 – 9].

Из представленных в табл. 1 данных видно, что порошок экстракта обладает удовлетворительной сыпучестью, но, являясь весьма гигроскопичным [2], мо-

жет быть трудно прессуемым. Поэтому для грануляции необходимо выбрать влагорегуляторы, а также подобрать связывающие и антифрикционные вспомогательные вещества.

Для детских лекарственных форм в качестве вспомогательных могут быть использованы только фармакологически безвредные, преимущественно натуральные вещества [10]. Учитывали также биофармацевтические аспекты. Поэтому в качестве наполнителя была выбрана лактоза, являющаяся интенсивным влагорегулятором [11]. Лактозу вводили в смеси в количестве 52,5 % от массы загрузки. С целью улучшения вкуса, увеличения прочности гранул и повышения биодоступности [12] в гранулированные смеси вводили сахар свекловичный в количестве 2,5 и 21 %.

С целью дополнительного снижения гигроскопичности экстракта и достижения лучшей распадаемости гранул в одну из смесей ввели 10 % крахмала картофельного. Одновременно с этим крахмал способствует лучшей распадаемости гранул, что необходимо, так как экстракт мало растворим в воде — 0,18 % [2].

В качестве скользящего вещества вводили 0,5 % кальция стеарата во все гранулируемые смеси. При гранулировании в псевдооживленном слое кальция стеарат не только препятствует слипанию гранул, но и снижает электризацию частиц, улучшая их сыпучесть.

Увлажнение гранулируемой массы проводили с использованием 64 % сахарного сиропа и водных растворов метилцеллюлозы в концентрациях 2,5 и 3,0 %, широко используемых и доступных связывающих веществ, выбор которых был осуществлен еще при разработке технологии таблетирования ЭКМБ [13]. Всего было исследовано четыре варианта смеси (загрузка 200,0 г), составы которых приведены в табл. 2.

При выборе состава вспомогательных веществ и режима грануляции использовали два метода.

Грануляция методом продавливания. Небольшие серии гранул готовили методом влажной грануляции продавливанием увлажненной массы через сито с диаметром отверстий 2 мм. Влажный гранулят сушили при температуре 40 °С в сушильном шкафу, а затем протирали через сито. Полученные гранулы опудривали стеаратом кальция. Следует отметить, что при

Таблица 1
Технологические свойства сухого экстракта касатика молочного-белого

Остаточная влажность экстракта, %	Сыпучесть, г/с	Угол откоса, град	Насыпная масса, г/см ³	Прессуемость, кг
2,55	4,35	59,7	0,63	3,35
3,01	4,27	55,3	0,60	3,53
4,20	4,15	58,5	0,61	3,30

Таблица 2
Составы гранулируемых смесей

Сухой экстракт, г	Вспомогательные вещества, г						Раствор МЦ-16	
	Лактоза	Крахмал	Сахар свекловичный	Кальция стеарат	64 % сахарный сироп	3,0 %	2,5 %	
50,0	105,0	20,0	–	1,0	40,0	–	–	
50,0	105,0	–	5,0	1,0	60,0	–	–	
50,0	105,0	–	42,0	1,0	–	50,0	–	
50,0	105,0	–	42,0	1,0	–	–	50,0	

Показатели качества гранул, полученных в псевдооживленном слое

Гранулят	Выход, %	Влажность, %	Фракционный состав, %					Насыпная масса, г/см ³	Сыпучесть, г/с	Прочность на истирание, %	Содержание ксантонов, %
			2 – 3 мм	1 – 2 мм	0,5 – 1,0 мм	0,25 – 0,5 мм	< 0,25 мм				
1	97,5	2,7	–	18,0	34,2	43,0	7,8	0,47	11,71	97,2	0,62
2	97,0	1,9	–	57,9	19,0	14,5	8,6	0,48	5,0	89,6	0,56
3	96,1	4,2	41,4	48,5	5,2	2,0	2,6	0,47	4,6	92,4	0,60
4	94,3	6,1	75,4	22,2	0,9	0,9	0,6	0,59	3,6	92,3	0,63

Таблица 3

увлажнении раствором метилцеллюлозы образовывалась растекающаяся липкая масса, которую гранулировали методом промежуточной грануляции (после предварительного подсушивания в сушильном шкафу и последующей грануляции смеси). С сахарным сиропом достигнуто получение гранул при увлажнении. Процесс грануляции путем продавливания сопровождался большими потерями. Выход гранул составлял 75 – 79 %.

Структурная грануляция в псевдооживленном слое является более совершенным методом с точки зрения качества гранул и экономической целесообразности [13]. Процесс грануляции в псевдооживленном слое проводили в лабораторной установке “Аэроматик”. Получили гранулы четырех составов (табл. 2). Экстракт и вспомогательные вещества измельчали и просеивали через сито с отверстиями диаметром 0,25 мм. Измельченные вещества в соответствии с составом гранулируемой смеси загружали на дно аппарата, включали компрессор, вентилятор и подавали увлажняющий раствор с помощью дозирующего устройства. В соответствии с ранее произведенными исследованиями [3] был выбран следующий режим гранулирования:

давление на форсунке при подаче увлажняющего раствора 0,033 МПа; температура воздуха на входе в аппарат — 60 – 65 °С, расход воздуха 40 – 45 м³/ч; расход гранулирующего раствора 1 – 3 мл/мин; время гранулирования 40 – 45 мин; время сушки 10 – 15 мин.

Выход гранул от массы загрузки составил во всех четырех случаях от 94,3 до 97,5 %. Гранулы имели правильную округлую форму, выход гранулята № 1 составил 97,5 %.

Полученный гранулят оценивали по следующим показателям: потеря массы при высушивании (влажность), насыпная масса, фракционный состав, сыпучесть, истираемость, качественное и количественное содержание действующих веществ по описанным ранее методикам [2, 9]. Результаты анализа представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, гранулят первого состава резко отличается от остальных по сыпучести и фракционному составу. Низкая сыпучесть и преобладание частиц крупной фракции (> 2 мм) у гранулятов № 3 и № 4 (увлажнитель — растворы МЦ-16),

Результаты анализа капсул с гранулами из ЭКМБ

№ серии	Средняя масса капсул, г	Отклонение от средней массы капсул, %	Средняя масса содержимого капсул, г	Отклонение от средней массы содержимого капсул, %	Распадаемость, мин	Растворение через 45 мин, %	Количественное содержание ксантонов в дозе, г
Требования ФСП	0,27 ± 0,03 г	± 10 %	0,20 ± 0,02 г	± 10 %	не более 15 мин	не менее 75 %	не менее 0,001 г
1	0,270	от – 0,4 до + 2,5	0,209	от – 0,4 до + 5,03	1 ± 0,25	90,0	0,00124
2	0,272	от – 0,36 до + 1,7	0,204	от – 3,3 до + 1,3	1 ± 0,25	92	0,00126
3	0,278	от – 0,4 до + 4,9	0,206	от – 0,92 до + 5,03	1	92	0,00130
4	0,276	от – 0,3 до + 2,5	0,209	от – 1,88 до + 5,03	1 ± 0,25	96	0,00124
5	0,269	от – 2,8 до + 3,1	0,201	от – 2,8 до + 3,5	1 ± 0,25	90	0,00130

Таблица 4

вероятно, объясняется повышенным влагосодержанием, что могло явиться причиной склеивания гранул.

Хроматографические исследования (БХ и ТСХ) показали, что грануляты 4 составов содержат все БАВ, присутствующие в исходном сырье и сухом экстракте. Важнейшими показателями при дозировке гранул являются их сыпучесть и прочность на истирание, поэтому нами для наработки с целью дальнейшего изучения был выбран гранулят первого состава.

Оценку иммунотропной активности осуществляли при изучении влияния гранул на первичный гуморальный иммунный ответ у крыс на модели пластинчатой гемагглютинации [4]. В группах животных, получивших гранулы с экстрактом после иммунизации в дозах 4 и 40 мг/кг экстракта, наблюдали увеличение концентрации антител в сыворотке крови по сравнению с контролем. Гранулы с ЭКМБ являются практически безопасными ($LD_{50} = 5,0 - 7,7$ г/кг) [4].

Предусмотрена фасовка гранул в желатиновые капсулы № 2 по 0,2 г с дозой экстракта 0,05 г. Характеристика разработанной лекарственной формы — капсул с ЭКМБ — дана в табл. 4.

Капсулы с гранулами выдержали срок хранения в течение 3 лет. На препарат разработаны ФСП и лабораторный регламент.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. И. Пряхина, *Автореф. дис. канд. фармац. наук*, Ленинград (1984).
2. С. А. Минина, Г. Схела, Т. В. Астахова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **33**(4), 40 – 42 (1999).
3. С. А. Минина, Т. В. Астахова, Г. Схела и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(2), 24 – 26 (2001).
4. Т. И. Мельникова, *Автореф. дис. канд. фармакол. наук*, Ленинград (1994).
5. Е. А. Баринев, Г. Схела, Т. В. Астахова и др., *Впервые в медицине*, № 2 – 3, 18 (1995).
6. Патент РФ № 2123349 (1998).
7. Государственная Фармакопея СССР, XI, Медицина, Москва (1987). Вып. 1; (1990), Вып. 2.
8. П. А. Белоусов Э. Э. Кольман-Иванов, И. П. Поддубная и др., *Хим.-фарм. журн.*, **6**(2), 37 – 42 (1972).
9. М. Л. Езерский, *Хим.-фарм. журн.*, **11**(8), 98 – 114 (1977).
10. Л. В. Соллогуб, Г. С. Киселева, С. М. Выровщикова и др., *Фармация*, **XL**(1), 12 – 15 (1991).
11. П. Д. Пашнев, *Автореф. дис. докт. фарм. наук*, Харьков (1992).
12. С. А. Минина, О. Н. Пожарицкая, Л. С. Ефимова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(6), 49 – 53 (1998).
13. Н. И. Рошин, *Гранулирование таблеточных смесей в аппаратах с псевдоожиженным слоем*, № 8, Медпром, ЦБНТИ, Москва (1992), 50 с.

Поступила 11.05.06

MEDICINAL PREPARATION FROM *Iris lacteal* FOR CHILDREN

S. A. Minina, N. I. Pryakhina, I. I. Chemesova, and D. V. Chizhikov

St. Petersburg State Chemico-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, Russia

The technology of a new medicinal form for children – granules with extract of *Iris. Lacteal* Pall. (EIL) – has been developed. The optimum composition of auxiliary components has been selected taking into account the high hygroscopicity and small solubility of the plant extract. The optimum technology for the production of granules with EIL is offered by air-fluidized bed process. The yield of granules was 97.5 %. The granules with EIL are nontoxic and ($LD_{50} = 5.0 - 7.7$ g/kg in mice) and exhibit pronounced immunopotentiating effect in experiment. Based on these results, a project of the Manufacturer's Pharmacopoeial Article and Laboratory Regulations for granules with EIL have been formulated.