

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГРАНУЛЯТОВ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ МЕТОДОМ ВЛАГОАКТИВИЗИРОВАННОЙ ГРАНУЛЯЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЛЕПТОЗЫ В КАЧЕСТВЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ВЕЩЕСТВА

Павлов В.М.², Чехани Н.Р.¹, Павлова Л.А.²

¹Лаборатория биологически активных соединений НИИ фармации ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1, e-mail: chehaninino@mail.ru;

²ГБОУ ВПО Российский государственный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: pavlov303@rambler.ru

Разработан состав и технологии получения гранулятов сухих экстрактов из сбора растительного сырья, состоящего из листьев смородины черной, листьев малины обыкновенной, травы кипрея узколистного и травы таволги вязолистной (СМИЛ) методом влагоактивизированной грануляции. Изучены технологические свойства вспомогательных веществ, используемых в методе влагоактивизированной грануляции, которые позволили решить проблему неудовлетворительных технологических характеристик сухих экстрактов и получить грануляты, качество которых позволяет использовать их для получения готовых лекарственных форм. Разработаны состав и технология твердых желатиновых капсул, наполняемых гранулятом сухих экстрактов. При анализе стабильности полученных капсул выявлено, что показатели их качества остаются неизменными в течение всего срока наблюдения, что доказывает целесообразность предложенного метода гранулирования и выбора готовой лекарственной формы.

Ключевые слова: влагоактивизированная грануляция, сухие экстракты, вспомогательные вещества, клептоза.

TECHNOLOGY OF GRANULATION OF DRY EXTRACTS BY MOISTURE-ACTIVATED DRY GRANULATION WITH KLEPTOSE AS AN EXCIPIENT

Pavlov V.M.², Chekhani N.R.¹, Pavlova L.A.²

¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Institute of Pharmacy, Laboratory of Bioactive Compounds, 8, Trubetskayast., Moscow, 119991, Russia, e-mail: chehaninino@mail.ru;

²The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, department of organization of pharmaceutical activities, e-mail: pavlov303@rambler.ru

Composition and technology of granules of dry extracts from combination of plant materials SMIL, composed of leaves of black currant, leaves of raspberry, herb of fireweed and herb of meadowsweet by moisture-active dry granulation were developed. Technological properties of excipients used in the method of moisture-activated dry granulation were studied, which solved the problem of poor manufacturing characteristics of dry extracts and obtaining of granules with high quality, which can be used for finished dosage forms. Designed composition and technology of hard gelatin capsules-filled granules dry extracts. In the analysis of the stability of the obtained capsules revealed that indicators of quality remain unchanged during the whole period of observation, which proves the feasibility of the proposed method of granulation and selection of the dosage form.

Keywords: moisture-activated dry granulation, dry extracts, excipients, kleptose.

Применение сухих экстрактов из растительного сырья в производстве лекарственных препаратов, как правило, связано с определенными трудностями, вызванными физико-химическими, структурными и технологическими характеристиками экстрактов.

Решением проблемы может стать прием гранулирования растительных экстрактов со вспомогательными веществами.

В последние годы в фармацевтической, пищевой, косметической промышленности получила распространение влагоактивизированная грануляция, выполняемая с помощью смесителей грануляторов различных фирм-производителей. Принцип действия этих аппаратов заключается в синхронно осуществляемых процессах смешивания и измельчения гранулируемой массы, и образования однородного по дисперсности продукта. Основным достоинством данного способа гранулирования является то, что полученный гранулят не нуждается в сушке – это ускоряет технологический процесс, сокращает трудо- и энергозатраты. Кроме того, полученный гранулят не нуждается в дополнительном измельчении, поскольку характеризуется однородным фракционным составом [5].

Целью настоящего исследования являлась разработка технологии получения гранулятов сухого экстракта из сбора растительного СМИЛ методом влагоактивизированной грануляции.

Материал и методы исследования

В работе использовались сухие экстракты из сбора растительного сырья СМИЛ, полученные методом водной экстракции в условиях термостатирования и методом спиртово-водной экстракции; вспомогательные вещества, необходимые для проведения процесса гранулирования: Starlac (Франция), лактоза USP (Германия), лактоза Pangeac (Испания), крахмал кукурузный (Россия), Aeroperl 300 pharma (EvonikIndustries, Германия), клептоза (Betacyclodextrine) "RoquetteFreres", France (Франция), поливинилпирролидон (ПВП) USP, спирт этиловый (Россия).

Определение угла естественного откоса сухих экстрактов и гранулятов проводили на электронном тестере для измерения сыпучести гранулированного материала ERWEKAGTB.

Процесс гранулирования проводили на универсальном настольном грануляционном смесителе со сменными рабочими резервуарами GlattTMG, Швейцария.

Гранулометрический (фракционный) состав гранулята определяли с помощью установки для ситового анализа Cisa – вибросито RT 200N.

Насыпную плотность сухих экстрактов и гранулятов определяли на приборе SVM 121 Erweka, Германия.

Сыпучесть сухих экстрактов и гранулята определяли на приборе ErwekaGTB, Германия.

Влагосодержание сухих экстрактов и гранулятов определяли на анализаторе влажности OHAUSMB-35.

Наполнение твердых желатиновых капсул проводили на ручной капсулонаполняющей машине ACG – PamMF 30.

Экспериментальные данные, полученные в ходе исследований, обработаны методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента с применением статистической программы «MicrosoftOfficeExcel». Вероятность ошибочного вывода не превышала 5 % ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

При разработке и изготовлении твердых лекарственных форм на основе сухих экстрактов важное значения имеют их технологические и

физико-химические характеристики, которые в значительной степени определяют выбор технологии и качество готового продукта [3,4]. Исследованы технологические свойства сухих экстрактов из сбора СМИЛ, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1

Технологические характеристики сухих экстрактов из сбора СМИЛ

№ п/п	Оцениваемые показатели	Сбор СМИЛ (спиртовой экстракт)	Сбор СМИЛ (водный экстракт)
1.	Влажность, %	4,65±0,03	4,80±0,02
2.	Насыпная плотность, г/см ³	0,49±0,05	0,66±0,04
3.	Насыпная плотность после утряски, г/см ³	0,67±0,04	0,84±0,03
4.	Сыпучесть, г/с	3,0±0,06	5,6±0,08
5.	Угол естественного откоса, °	47,3±0,02	43,3±0,02

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, технологические характеристики сухих экстрактов не являются удовлетворительными. Это обуславливает необходимость гранулирования материала с использованием вспомогательных веществ, улучшающих сыпучесть, а также снижающих гигроскопичность гранулируемого материала.

Процесс гранулирования в смесителе – грануляторе проводится в три стадии: образования зародыша гранулы, создание оболочек гранулы, и, наконец, их уплотнение. Поскольку все составные части этого процесса в значительной степени зависят от используемых вспомогательных веществ и режима работы оборудования, экспериментально подбирали такие условия гранулирования, чтобы в процессе получения материал сохранял текучесть.

В связи с этим представлял интерес отработки технологического процесса с использованием на каждой стадии различных вспомогательных веществ. Процесс гранулирования проводили на универсальном настольном грануляционном смесителе со сменными рабочими резервуарами GlattTMG, Швейцария, при следующих режимах: скорость ротора 50–1000 об/мин, скорость чоппера 300–3000 об/мин, время перемешивания и гранулирования 10–45 мин.

В литературе описано использование клептозы (бета-циклодекстрина) в производстве капсул, таблеток. Структура молекулы клептозы в первом приближении представляет собой полый усеченный конус. Внутренняя полость ее способна образовывать комплексы включения с молекулами веществ органической и неорганической природы. В комплексах включения клептоза является молекулой «хозяином», при этом соотношение «гость» – «хозяин» в значительной степени будет зависеть от размера молекул «гостя». Способностью образовывать соединения включения объясняются такие свойства бета-циклодекстрина, как стабилизация лабильных соединений. В случае бета-циклодекстрина соединения включения могут быть получены реакцией взаимодействия в жидкой среде, или механоактивацией продукта. В литературе описано получение комплекса включения витамина Е-циклодекстрин методом растирания в присутствии влаги. На основании вышеизложенного, было сделано предположение, что использование клептозы в методе влагоактивизированной грануляции будет способствовать созданию гранулята, устойчивого к действию влаги, обеспечивающего стабильность природных соединений, а также обладающего хорошей сыпучестью.

В состав гранулируемой смеси вводили также Aeroperl 300 pharma (EvonikIndustries, Германия), в количестве 1 % от общей массы смеси. Aeroperl 300 pharma представлял собой гранулы диоксида кремния сферической формы, средним размером около 30 мкм, обладающий высокой удельной поверхностью (300 м²/г), развитой системой мезо- и макропор, которые обладают удельным объемом порядка 2,5 мл/г. Разработанные составы смесей для грануляции, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Составы смесей для грануляции

№	Состав смеси для грануляции
	Экстракт СМИЛ (водный)
1.	Экстракт СМИЛ (водный/спиртовой) – 66% Starlac – 33%
2.	Экстракт СМИЛ (водный/спиртовой) – 66% Клептоза (Betacyclodextrine) – 2% Starlac – 31%
3.	Экстракт СМИЛ(водный/спиртовой) – 66% Клептоза (Betacyclodextrine) – 2% Лактоза USP – 10% Крахмал кукурузный – 21%
4.	Экстракт СМИЛ (водный/спиртовой) – 66% Лактоза Panreac – 5% Крахмал кукурузный – 28%

В качестве увлажняющих агентов использовали: спирт этиловый в концентрации 96 %, 70 %, 40 %, 20 %; растворы поливинилпирролидона (ПВП) в 96 % спирте – 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, а также воду очищенную до 10 % от гранулируемой массы. Количество вспомогательной жидкости варьировалось в зависимости от состава смеси, до получения однородной массы, сохраняющей свойства сыпучести.

Навески сухого экстракта и вспомогательных веществ помещали в чашу смесителя-гранулятора GlattTMG, Швейцария, вместимостью 1 л.

Процесс смешивания осуществляли при следующих условиях.

Технологический процесс получения гранулята не превышал 40 мин. В первую очередь проводили смешивание ингредиентов. Вначале загружали отвешенную навеску клетозы и сухого экстракта перемешивали в течение 10 мин, при частоте работы мешалки 50 оборотов /мин, чоппера – 300 оборотов /мин.

Затем в смесь вводили часть увлажняющего агента, количество которого варьировалось в пределах 0,5–1 % от массы гранулируемой смеси. Перемешивание вели в течение 10 мин, при частоте вращения лопастей мешалки 300 оборотов /мин и оборотах чоппера 1500 оборотов /мин. Постепенно добавляли остальные вспомогательные вещества (лактозу и крахмал). Перемешивали еще 10 ±1 мин при выбранном режиме перемешивания.

На стадии 2, постепенно снижая скорость вращения мешалки (каждые 10 об/мин в течение 5 мин) до 100 об/мин и чоппера (каждые 140 об/мин в течение 5 мин) до 1000 об/мин, вводили остаток гранулирующей жидкости, визуальнo фиксируя текучесть системы. При устоявшемся режиме работы мешалки и чоппера перемешивание вели 5±1 мин. На этой же стадии в смесь вводили *Aeroperl 300 pharma* и перемешивали при выбранном режиме в течение 10±1 мин.

Затем постепенно увеличивали скорость вращения мешалки и чоппера (на каждые 50 об/мин в течение 5 мин).

Выбранный режим работы смесителя – гранулятора обусловлен предварительными испытаниями, в ходе которых визуальнo оценивалась текучесть смеси при перемешивании в течение всего процесса смешивания. После завершения процесса смешивания и грануляции материал выгружали.

В ходе предварительного анализа полученных гранулятов по показателям: внешний вид, сыпучесть, содержание целевой фракции (частиц 200–300 мкм) установлено, что удовлетворительным размером гранул и наилучшей сыпучестью обладали грануляты № 4 (из спиртового и водного экстрактов), полученные с использованием в качестве увлажнителя 2 % спиртового раствора ПВП (рисунок 1).



Рисунок 1. Внешний вид гранулятов сухих экстрактов из сбора СМИЛ, полученных методом влагоактивизированной грануляции: а – гранулят спиртового экстракта СМИЛ спиртовой; б – гранулят водного экстракта СМИЛ

Данные грануляты были исследованы более детально, их оценивали по показателям: влажность, сыпучесть, насыпная плотность, предельная насыпная плотность, угол естественного откоса, фракционный состав (табл. 3).

Таблица 3

Технологические характеристики гранулятов, полученных методом влагоактивизированной грануляции

№ п/п	Оцениваемый параметр	Результаты определений	
1.	Состав гранулята	Экстракт СМИЛ (водный) – 66 %	Экстракт СМИЛ (спиртовой) – 66 %
		Лактоза Рангас – 5% Крахмал кукурузный – 28 % Аероперл 300 pharma – 1 % 2 % раствор ПВП в 96 % этиловом спирте – до 20 % от массы сухой порошковой смеси	
2.	Сыпучесть, г/с	17,7±0,03	23,0±0,02
3.	Угол естественного откоса, °	35,3±0,04	33,3±0,03
4.	Насыпная плотность, г/см ³	0,41±0,03	0,47±0,02
5.	Плотность утряски, г/см ³	0,59±0,02	0,61±0,01
6.	Содержание пылевой фракции (частиц, проходящих сквозь сито 100 мкм), %	8,6±0,02	9,2±0,02

7.	Влажность, %	3,19±0,03	3,07±0,02
----	--------------	-----------	-----------

Результаты исследования свидетельствуют о том, что гранулят, полученный методом влагоактивизированной грануляции, с применением в качестве вспомогательных веществ клетозы, лактозы Рапгеас и крахмала кукурузного, а в качестве увлажняющего агента 2 % раствора ПВП в 96 % этиловом спирте, обладал лучшими технологическими свойствами, целесообразными для использования данного состава с целью получения твердой лекарственной формы – капсулы с гранулятом экстрактов из сбора СМИЛ.

Наполнение твердых желатиновых капсул проводили на ручной капсулонаполняющей машине АСГ – РамМФ 30 (производительность: 2400 капсул в час; количество ниш для капсул в поддоне – 300). Гранулят засыпали в корпус капсул и закрывали крышечками. Состав гранулята на одну капсулу представлен в таблице 4.

Таблица 4

Состав гранулятов, содержание действующих и вспомогательных веществ на одну капсулу

Наименование вещества	Содержание	
	в %	в г на 1 капсулу
Экстракт СМИЛ (водный или спиртовой)	66 %	0,264
Лактоза Рапгеас	5 %	0,020
Крахмал кукурузный	28 %	0,112
Аегорел 300 pharma	1 %	0,004
2 % раствор ПВП в 96 % этиловом спирте *	до 20 % от массы сухой порошковой смеси	0,0016
Итого	100 %	0,400

* – удаляется при высушивании.

Упаковку полученных капсул с гранулятом осуществляли на машине ручной блистерной Maxi-Пакс в блистерную ячейковую упаковку из поливинилхлорида и алюминиевой фольги, обеспечивающие сохранность капсул от воздействия влаги воздуха и стабильность действующих веществ в течение установленного срока годности.

Определение стабильности твердых желатиновых капсул, наполняемых гранулятом сухих экстрактов (водного и спиртового) из сбора СМИЛ, проводили в естественных условиях в течение 2-х лет (срок наблюдения). Анализ образцов проводили в установленные контрольные сроки. При анализе стабильности полученных капсул выявлено, что показатели их качества остаются неизменными в течение всего срока наблюдения, что доказывает целесообразность предложенного метода гранулирования и выбора готовой лекарственной формы.

Заключение

В результате проведенного научно-обоснованного эксперимента разработан состав и технология получения гранулятов сухих экстрактов (водного и спиртового) из сбора СМИЛ, обладающих удовлетворительными технологическими характеристиками, позволяющими использовать их для получения готовых лекарственных форм. Разработаны состав и технология твердых желатиновых капсул с гранулятами сухих экстрактов (водного и спиртового) из сбора СМИЛ, установлены сроки годности препаратов.

Список литературы

1. Блинова, О.А. Теоретические и экспериментальные аспекты создания лекарственных средств на основе сырья природного происхождения: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Пермь, 2009. – 43 с.
2. Качалина, Т.В. Разработка технологии получения твердых лекарственных форм, содержащих растительные экстракты: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – М., 2005. – 22 с.
3. Палечкин, А.В. Использование новых вспомогательных веществ в технологии твердых лекарственных форм на основе лекарственного растительного сырья / А.В. Палечкин [и др.]. // Материалы 59-ой региональной конференции «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». – Пятигорск, 2004. – С. 106-107.
4. Чехани Н.Р., Павлова Л.А., Козин С.В. СМИЛ – новый безопасный и эффективный гепатопротекторный препарат растительного происхождения // Сеченовский вестник. – 2014. – № 2 (16). – С. 117.
5. Moisture-activated dry granulation – Part II: the effects of formulation ingredients and manufacturing-process variables on granulation quality attributes / I. Ullah [et al.] // Pharmaceutical technology, 2009. Vol. 33, no. 12, pp. 42-51.

Рецензенты:

Рудакова И.П., д.х.н., профессор, г.н.с. лаборатории анализа и технологии отдела разработки лекарственных средств НИИ фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва.

Пятигорская Н.В., д.фарм.н., доцент, профессор кафедры промышленной фармации фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва.