

УДК 615.453.42



РАЗРАБОТКА ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С АДсорбЦИОННОЙ АКТИВНОСТЬЮ

М.В. Чиркова, Д.К. Гуляев, М.П. Чугунова, В.Д. Белоногова

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

E-mail: dkg2014@mail.ru

Получено 19.03.2020

Рецензия (1) 15.05.2020

Рецензия (2) 06.08.2020

Принята к печати 05.09.2020

Энтеросорбенты выпускаются в различных лекарственных формах – порошки, таблетки, пасты и др., также некоторые наименования встречаются в виде капсул. Из шишек ели обыкновенной получен водорастворимый полисахаридный комплекс (ВРПК), проявляющий выраженную адсорбционную активность, что обуславливает перспективы разработки лекарственных форм сорбентов.

Цель работы – разработка твердой лекарственной формы с адсорбционной активностью на основе водорастворимого полисахаридного комплекса ели обыкновенной шишек.

Материалы и методы. В качестве растительного сырья использовали образцы ели обыкновенной шишек, собранные на территории Ильинского района Пермского края. Из сырья был получен водорастворимый полисахаридный комплекс. С целью улучшения технологических свойств субстанции ВРПК были получены грануляты ВРПК. Грануляты получали вручную, путем влажного гранулирования. Адсорбционную активность, полученных гранулятов, определяли по способности связывать метиленовый синий.

Результаты. В результате эксперимента установлено, что субстанция ВРПК шишек ели нуждается в улучшении технологических свойств. Гранулирование субстанции привело к улучшению технологических свойств и увеличению адсорбционной активности у большинства выбранных составов. Так же показано, что при повышенной влажности гранулята понижается его адсорбционная активность. Выявлена прямая зависимость адсорбционной активности от концентрации гранулирующей жидкости, за исключением некоторых гранулятов, но существенного влияния размера частиц гранулята на проявление адсорбционного действия, не было выявлено. По результатам исследования предложена лекарственная форма «Капсулы» для составов, показавших наилучшие результаты адсорбционной активности, и проведена их биофармацевтическая оценка по тесту «Распадаемость».

Заключение. Таким образом, была получена твердая лекарственная форма с адсорбционной активностью. Проведенное исследование показывает перспективность дальнейших исследований по получению лекарственного средства с адсорбционной активностью на основе водорастворимого полисахаридного комплекса шишек ели.

Ключевые слова: сорбенты, капсулы, водорастворимый полисахаридный комплекс, шишки ели обыкновенной, адсорбционная активность, грануляция

DEVELOPMENT OF A SOLID DOSAGE FORM WITH ADSORPTION ACTIVITY

M.V. Chirkova, D.K. Gulyaev, M.P. Chugunova, V.D. Belonogova

Perm State Pharmaceutical Academy
2, Poleyvaya St., Perm, Russia 2614990

E-mail: dkg2014@mail.ru

Received 19 March 2020

Review (1) 15 May 2020

Review (2) 06 July 2020

Accepted 05 September 2020

Для цитирования: М.В. Чиркова, Д.К. Гуляев, М.П. Чугунова, В.Д. Белоногова. Разработка твердой лекарственной формы с адсорбционной активностью. *Фармация и фармакология*. 2020;8(4):233-241. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-4-233-241

© М.В. Чиркова, Д.К. Гуляев, М.П. Чугунова, В.Д. Белоногова

For citation: M.V. Chirkova, D.K. Gulyaev, M.P. Chugunova, V.D. Belonogova. Development of a solid dosage form with adsorption activity. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(4):233-241. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-4-233-241

Enterosorbents are produced in various dosage forms - powders, tablets, pastes, etc., some of them are also manufactured in the form of capsules. A water-soluble polysaccharide complex (WSPC) manifesting a pronounced adsorption activity, which determines the prospects for the development of dosage forms of sorbents, was obtained from the cones of European Spruce (*Picea abies*).

The aim of the work is to develop a solid dosage form with an adsorption activity based on a water-soluble polysaccharide complex from the cones of European Spruce (*Picea abies*).

Materials and methods. The samples of European Spruce (*Picea abies*) cones were collected on the territory of Ilyinsky district of the Perm Krai and used as plant raw materials. A water-soluble polysaccharide complex was obtained from the raw materials. In order to improve the technological properties of the substance, (WSPC) granulates were obtained. The granulates were hand-made by wet granulation. The adsorption activity of the obtained granules was determined by the ability to bind methylene blue.

Results. As a result of the experiment it has been established, that the WSPC substance of European Spruce (*Picea abies*) cones needs to be improved in its technological properties. Granulation of the substance led to an improvement in technological properties and an increase in the adsorption activity in most of the selected compositions. It has also been shown that increased moisture content of granulate decreases its adsorption activity. A direct dependence of the adsorption activity on the concentration of the granulating liquid (with the exception of some granulates) has been revealed, but no significant effect of the size of the granulate particles on the manifestation of the adsorption effect has been reported. According to the results of the study, a dosage form "Capsules" has been proposed for the compositions that showed the best results of the adsorption activity, and their biopharmaceutical evaluation was carried out according to the disintegration test.

Conclusion. Thus, a solid dosage form with an adsorption activity has been obtained. The study shows the prospects for further research on the preparation of the drug with an adsorption activity based on the water-soluble polysaccharide complex of European Spruce (*Picea abies*) cones.

Keywords: sorbents, capsules, water-soluble polysaccharide complex, European Spruce (*Picea abies*) cones, adsorption activity, granulation

ВВЕДЕНИЕ

Энтеросорбенты – лекарственные средства различной структуры, которые связывают и выводят экзо- и эндогенные вещества в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) путем адсорбции, абсорбции, ионообмена, комплексообразования [1].

Растительные полисахариды обладают массой полезных свойств, в том числе адсорбционных [2–4]. Несмотря на растворимость в воде, они способны «связывать» тяжёлые металлы, некоторые группы вторичных метаболитов. Эти взаимодействия имеют сложный характер и описываются не только адсорбционными, но и межмолекулярными взаимодействиями или способностью к комплексообразованию. Кроме того, использование термина «водорастворимые полисахариды – ВРПС» часто критикуется, поскольку понятно, что вода извлекает комплекс веществ, при экстракции растительного сырья. Поэтому использование этого термина, скорее дань традиции, чем описание конкретных физико-химических взаимодействий [2–5]. Показано, что водные растворы пектиновых полисахаридов плодов рябины обыкновенной проявляют выраженную антиоксидантную и антирадикальную активность [6, 7]. Полисахариды водного растения *Brasenia schreberi* J.F.Gmel. проявляют выраженную антирадикальную активность [8]. Изучаются сорбционные свойства растительных полисахаридов: пектиновых веществ персика и персиковой камеди [9–11], яблок и корзинок подсолнечника [9]; растительных полисахаридных комплексов из расторопши, плодов шиповника, семян тыквы, арбуза, косточек винограда, грецкого ореха [13]. Полисахариды донника желтого, про-

являют противовоспалительное [13], иммуннокоррегирующее [14, 15], антианемическое и адаптогенное действие [16]. Полисахариды *Stipa parviflora* в экспериментах *in vivo* проявляют гепатопротекторную активность [17]. Полисахариды листьев *Psidium guajava* проявляют гипогликемическую активность на модели диабета, вызванного стрептозотоцином [18].

Сорбенты на растительной основе, в частности полисахаридные, попадая в тонкий кишечник, полностью или частично ферментируются под воздействием микрофлоры. Известно, что некоторые источники пребиотических волокон, такие как инулин, резистентные крахмалы и некоторые олигосахариды, действуют в качестве селективного субстрата для бактерий, которые продуцируют специфические короткоцепочечные жирные кислоты и могут снижать pH в кишечнике. Короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют пролиферацию клеток эпителия, что обеспечивает заживление поврежденного участка стенки толстой кишки [19]. Благодаря образованию короткоцепочечных жирных кислот, полисахариды способствуют росту полезной микрофлоры *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, а также угнетают рост патогенных микроорганизмов [2, 20]. В этом заключается преимущество сорбентов на основе полисахаридов по сравнению с другими сорбентами, получаемыми не из растительного сырья.

В Пермской государственной фармацевтической академии на кафедре фармакогнозии с курсом ботаники из сырья ели обыкновенной шишек был получен водорастворимый полисахаридный комплекс, обладающий адсорбционной активностью. ВРПК

шишек ели в эксперименте проявлял выраженную адсорбционную активность по способности связывать метиленовый синий, являющийся маркером для большинства медицинских сорбентов. Адсорбционная активность ВРПК шишек ели ($232,88 \pm 4,17$), оказалась выше активности препаратов сравнения – угля активированного ($230,9 \pm 1,12$) и диоксида ($211,5 \pm 1,42$) кремния коллоидного [21]. Водорастворимый полисахаридный комплекс шишек ели проявляет выраженную противовоспалительную активность, на модели острого каррагенинового отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 1% раствора каррагенина. Водорастворимый полисахаридный комплекс шишек ели достоверно в сравнении с контролем тормозил нарастание воспалительного отека на 65%, что сопоставимо с активностью препарата сравнения диклофенака натрия (68,3% торможения воспалительной реакции) [22]. Установлено, что ВРПК шишек ели обладает антиоксидантной активностью. Для определения антиоксидантной активности использовали реакцию со стабильным свободным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ). Величина IC_{50} (концентрация вещества, способная связать половинную концентрацию радикала ДФПГ) для ВРПК шишек ели составляет 19,56 мкг/мл, та же величина для вещества сравнения (аскорбиновая кислота) составляет 9 мкг/мл, что свидетельствует о присутствии антиоксидантной активности у исследуемого вещества [23].

Учитывая этот факт, являются актуальными исследования по разработке лекарственной формы для полученного комплекса.

ЦЕЛЬ работы – разработка твердой лекарственной формы в виде капсул с адсорбционной активностью на основе водорастворимого полисахаридного комплекса шишек ели обыкновенной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали водорастворимый полисахаридный комплекс, представляющий собой тонкодисперсный аморфный порошок светло-коричневого цвета с характерным запахом. ВРПК из шишек ели получали по стандартной методике, описанной Н.К. Кочетковым [24]. Навеску воздушно-сухого сырья измельчали до размера частиц диаметром 2 мм. Водорастворимый полисахаридный комплекс шишек ели получали экстрагированием водой очищенной в соотношении 1:10 при температуре 80°C в течение 1,5 часов. Полученные экстракты упаривали под вакуумом и осаждали ВРПК добавлением трехкратного количества спирта 95%. При добавлении спирта, полисахариды выпадали в осадок, далее осадок отфильтровывали и очищали многократным промыванием спиртом этиловым 95%. Высушивали в суховоздушном шкафу при температуре 60°C, измельчали.

Образцы ели обыкновенной шишек для полу-

чения полисахаридного комплекса собирали до созревания семян в июле 2017 года, на территории Ильинского района Пермского края в ельнике зеленомошном. Сушка образцов сырья проводилась естественным воздушно-теневым способом. Заготовленное и высушенное сырье соответствовало требованиям Государственной Фармакопеи XIV издания по показателям: содержание эфирного масла, содержание дубильных веществ и содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой [24].

С целью улучшения технологических свойств субстанции ВРПК были получены грануляты ВРПК. Грануляты ВРПК шишек ели получали влажным гранулированием. Влажное гранулирование проводили вручную по следующей: навеску порошка ВРПК отвешивали на аналитических весах в ступку, необходимое количество гранулирующей жидкости отвешивали мерным цилиндром. Овлажняли порошок путем постепенного добавления гранулирующей жидкости и смешиванием с порошком. Затем массу протирали через плетеное сито с отверстиями 1 мм и 0,5 мм. Полученные гранулы рассыпали тонким слоем на бумагу в металлический поднос и сушили в сушильном шкафу при температуре 60° в течение 2 часов.

Определение технологических параметров субстанции и полученных гранулятов проводили согласно методикам, изложенным в Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV издания [25]: сыпучесть, насыпная плотность (масса), прессуемость, влажность.

Для выбора необходимого рационального состава было использовано математическое планирование методом латинского квадрата [26]. В качестве факторов, которые повлияют на адсорбционную активность, были взяты: водные гранулирующие жидкости (фактор А): A_1 – раствор агар-агара; A_2 – раствор альгината натрия; A_3 – раствор метилцеллюлозы; A_4 – раствор пектина; концентрация гранулирующей жидкости (фактор В): B_1 – 1%; B_2 – 5%; влажность полученного гранулята (фактор С): C_1 – от 6% до 8%; C_2 – свыше 8%, размер частиц гранулята (фактор D): D_1 – 1 мм; D_2 – 0,5 мм, наполнитель в гранулируемой смеси (фактор E): E_1 – без наполнителя; E_2 – с наполнителем (лактозой).

Сорбционную активность определяли по способности вещества связывать метиленовый синий по методике В.И. Решетникова [27]. Около 0,2 г полисахаридов или гранулятов (точная навеска) помещали в коническую колбу вместимостью 250 мл, добавляли 50 мл 0,15% раствора метиленового синего, и перемешивали на лабораторном шейкере с числом колебаний 140 в минуту в течение 1 часа. Отделение равновесного раствора после сорбции проводили путем центрифугирования при 8000 оборотов в минуту. Один миллилитр надосадочной жидкости переносили в мерную колбу объемом 500 мл, и доводили до метки водой очищенной. Далее измеряли опти-

ческую плотность на спектрофотометре СФ 2000 при 664 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Расчет показателя сорбционной активности проводили по общепринятой формуле:

$$X = \frac{(A_0 - A) \times a \times 50}{A_0 \times b \times (1 - 0,01 \times W)},$$

где A_0 – оптическая плотность раствора РСО метиленового синего; A – оптическая плотность испытуемого раствора; a – фактическая концентрация раствора РСО метиленового синего мг/мл; b – навеска вещества в граммах; 50 – объем раствора РСО альбумина, мл; W – влажность вещества в процентах.

Испытание на распадаемость проводили по методике [24] на приборе «Качающаяся корзинка» ERWEKA ZT 223. Отбирали 18 образцов наполненных капсул и помещали по одному образцу в каждую из 6 трубок. Далее опускали корзинку в сосуд с водой температуры 36°C, включали прибор и засекали время. По истечении 30 мин корзинку вынимали и исследовали состояние капсул. Все образцы должны распасться. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться.

Для некоторых образцов применяли методику с использованием дисков – в этих случаях перед началом определения на каждый из шести образцов помещался диск. В остальном методика идентична.

Образец считался полностью распавшимся, когда кроме фрагментов нерастворимой оболочки капсулы, находящихся на сетке или прилипших к нижней поверхности диска, нет никакого остатка или остаток представляет собой мягкую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки.

Все измерения проводили минимум в семи повторениях. Статистическую обработку проводили согласно ОФС.1.1.0013.15 ГФ XIV изд. «Статистическая обработка результатов химического эксперимента». Расчет граничных значений доверительного интервала проводили по критерию Стьюдента в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки возможности использования субстанции в твердой лекарственной форме (капсулы) были исследованы технологические свойства и получены следующие характеристики, представленные в таблице 1.

Наиболее важным показателем при капсулировании порошкованных масс является сыпучесть, так как наполнении твердых желатиновых капсул дозирование осуществляется объемным методом. Как показано в таблице 1, у субстанции ВРПК отсутствует способность свободно высыпаться из воронки под воздействием силы тяжести (свободная сыпучесть). Воздействие вибрации не оказало значительного

улучшения показателя (индекс Карра = 22,78%, индекс Хауснера = 1,30). Величина угла естественного откоса исследуемой субстанции также оказалась выше рекомендованного значения (36–45°). При определении насыпной плотности установлено, что значения данного показателя находятся ниже пределов нормы. Таким образом, проведенные исследования показали, что субстанция ВРПК имеет неудовлетворительные технологические характеристики: сыпучесть (с вибрацией и без вибрации), угол естественного откоса, насыпная плотность. В связи с этим в дальнейшем при разработке состава и технологии капсулированной лекарственной формы с субстанцией ВРПК необходимо будет улучшать технологические характеристики данной субстанции путем добавления вспомогательных веществ и использования различных технологических приемов (например, влажного гранулирования).

Известно, что превращение порошкообразного материала в частицы определенной величины (гранулирование) оказывает выраженное положительное влияние на показатели сыпучести. Классическим способом гранулирования является скрепление частиц материала раствором связующего вещества (раствор агар-агара, раствор альгината натрия, раствор метилцеллюлозы, раствор пектина) с последующей сушкой (влажное гранулирование). С целью улучшения сыпучести субстанции ВРПК был получен ряд гранулятов в комбинациях с различными вспомогательными веществами.

Также известно, что одним из важнейших показателей качества для сухих препаратов из лекарственного растительного сырья является влажность. Данный параметр оказывает выраженное влияние на самые различные показатели: стабильность препарата, его количественное содержание, технологические характеристики, такие как сыпучесть и насыпная плотность, адсорбционная активность. Значительное количество влаги на поверхности и внутри материала может заметно снижать его адсорбционную активность. Поэтому у каждого изготовленного гранулята были изучены технологические характеристики, определена влажность и адсорбционная активность.

Результаты изучения влажности полученных гранулятов и адсорбционной активности представлены в таблице 2.

В результате проведенных исследований установлено, что грануляция способом влажного гранулирования привела к увеличению адсорбционной активности у большинства выбранных составов, за исключением составов №1 и №3. Наибольшую адсорбционную активность среди составов № 1-8 показал гранулят №8. При изучении полученных данных из таблицы 2, было подтверждено влияние влажности гранулята на его адсорбционную активность. При повышенной влажности гранулята понижается его адсорбционная активность, что может быть объясне-

но уменьшением сорбционной емкости материала вследствие связывания с молекулами воды. Учитывая полученные данные, следующие грануляты были получены с влажностью не более 8% (фактор С).

Также выявлена прямая зависимость адсорбционной активности от концентрации гранулирующей жидкости (фактор В), за исключением гранулятов №4 и №5. По результатам таблицы 2, были выбраны для дальнейшего исследования гранулирующие жидкости – растворы альгината натрия, метилцеллюлозы и пектина в концентрации 5%. Смеси, гранулируемые раствором агар-агара, были исключены из дальнейшего анализа в виду низкой адсорбционной активности (1% раствор) и затрудненного процесса гранулирования (5% раствор).

Для дальнейшего исследования с целью оптимальной корректировки технологических характеристик в гранулируемую смесь ВРПК была добавлена лактоза. Лактоза является известным вспомогательным веществом группы дисахаридов, широко применяемым в технологии твердых лекарственных форм. После проведенных предварительных исследований технологических характеристик смеси гранулятов ВРПК с лактозой в различных соотношениях, было предложено оптимальное соотношение 9:1 (ВРПК : лактоза) [27]. Были изучены технологические характеристики составов и их адсорбционная активность.

Изучалось влияние факторов А (вид гранулирующей жидкости), В (концентрация гранулирующей жидкости), D (размер частиц гранулята), Е (наличие или отсутствие лактозы) на адсорбционную активность гранулятов. Показатели адсорбционной активности оценивали в сравнении с исходной субстанцией ВРПК и порошком угля активированного. Активированный уголь использовали в качестве препарата сравнения как известный адсорбционный препарат с широким спектром действия.

Результаты исследований влияния гранулирующей жидкости, влажности и размера частиц на технологические характеристики гранулятов ВРПК с лактозой представлены в таблице 3.

По результатам проведенных исследований установлено, что все исследуемые грануляты (№9 – №11) имеют следующие технологические характеристики: удовлетворительную сыпучесть с приемлемым углом естественного откоса (индекс Хауснера 1,09–1,19; индекс Карра 8,94–16,49%) и достаточно высокую насыпную плотность.

При анализе полученных результатов, представленных в таблице 3, было отмечено следующее: уменьшение размера частиц до 0,5 мм (№ 10 и № 12) привело к незначительным изменениям технологических характеристик, по сравнению с гранулятами с размером частиц 1 мм (№ 9, № 11, № 13) и практически не оказало влияние на исходные технологические характеристики субстанции ВРПК. Таким образом, сделан вывод, что размер частиц гранулята в интерва-

ле от 0,5 до 1,0 мм не оказывает существенного влияния на его технологические характеристики.

Также установлено, что вид гранулирующей жидкости и наличие в гранулятах лактозы не изменяют технологические характеристики исследуемых гранулятов.

При изучении адсорбционной активности исследуемых гранулятов (№9 – №11) был установлен ряд выводов. Из полученных результатов, приведенных в таблице 4, следует, что при добавлении лактозы в гранулируемую смесь увеличивается адсорбционная активность гранулята, за исключением гранулятов состава №11, №12. Изменение размера частиц не выявило зависимости, т.к. адсорбционная активность гранулятов №13, №14, №11, №12 уменьшается при уменьшении размера частиц, а адсорбционная активность гранулятов № 9, №10 увеличивается при уменьшении частиц. Для установления зависимости адсорбционной активности от размера частиц необходимо в дальнейшем провести дополнительные исследования.

Для разработки твердой дозированной лекарственной формы с адсорбционной активностью были учтены литературные данные. Известно, что существуют ряд проблем при разработке твердых дозированных лекарственных форм с высокой адсорбционной активностью. В случае применения сорбентов отсутствуют высвобождение и всасывание какого-либо активного начала в биологические среды. Другой особенностью сорбентов является возможность частичной или полной инактивации фармакологически активного ингредиента в процессе приготовления лекарственной формы от ряда факторов: нагревание или контакт со вспомогательными веществами и растворителями, механические воздействия, обезвоживание, создание защитных покрытий и т.д. [28]. Учитывая выше сказанное, при разработке твердой дозированной лекарственной формы, были выбраны твердые желатиновые капсулы. Преимуществом капсул перед другими твердыми лекарственными формами (например, таблетки) является уменьшение технологических стадий, т.к. отсутствует стадия таблетирования (прессования), где необходимы механические воздействия, часто приводящие к снижению адсорбционной активности вещества.

Для наполнения были выбраны желатиновые капсулы STANDARD типоразмера 0 с объемом заполнения 0,68 мл [29]. Большой типоразмер капсул был выбран с учетом предполагаемой дозировки субстанции ВРПК.

Капсулы наполняли гранулятами №9, №10, №11, №12, №13, №14 объемным способом и проводили определение распадаемости полученной лекарственной формы, согласно ГФ [25]. Тест проводили в приборе «Качающаяся корзинка» с использованием дисков и без них. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 1 – Технологические характеристики субстанции ВРПК

Объект	Влажность, %	Сыпучесть, г/с		Угол естественного откоса, °	Насыпная плотность, кг/м ³		Индекс Хауснера	Индекс Карра
		Без вибрации	С вибрацией		До уплотнения (неупл)	После уплотнения (упл)		
ВРПК	8,2	Отсутствует	2,74 ± 0,2	51	569,69±3,56	737,83±2,26*	1,30	22,78
Нормы	–		3,06,5	36–45	> 600	> 600	1,19–1,25	16–20
Соответствие нормам	–	Не соотв.	Не соотв.	Не соотв.	Не соотв.	Соотв.	Не соотв.	Не соотв.

Примечание: * р≥0,001 – по сравнению с образцом до уплотнения

Таблица 2 – Влияние гранулирующей жидкости, ее концентрации и влажности на адсорбционную активность гранулятов

№ п/п	Объект	Влажность, %	Адсорбционная активность, мг/г
			$\bar{x} \pm \Delta x$
1	ВРПК	8,2	180,03 ± 0,88
2	Порошок угля активированного	7,8	232,64 ± 0,51
3	№1 – А ₁ В ₁ С ₁ Д ₁ Е ₁	8,5	112,28 ± 0,54
4	№2 – А ₁ В ₂ С ₁ Д ₁ Е ₁	9,7	195,91 ± 0,85**
5	№3 – А ₁ В ₂ С ₂ Д ₁ Е ₁	18,3	94,13 ± 0,52
6	№4 – А ₂ В ₁ С ₁ Д ₁ Е ₁	7,3	221,91 ± 0,51**
7	№5 – А ₂ В ₂ С ₁ Д ₁ Е ₁	7,5	192,25 ± 0,91**
8	№6 – А ₃ В ₁ С ₁ Д ₁ Е ₁	6,6	191,41 ± 0,41**
9	№7 – А ₃ В ₂ С ₁ Д ₁ Е ₁	7,2	215,44 ± 0,76**
10	№8 – А ₄ В ₂ С ₁ Д ₁ Е ₁	7,7	266,95 ± 0,83*

Примечание: * – достоверно при доверительном интервале р≥0,001 по сравнению с порошком активированного угля; ** – р≥0,001 по сравнению с ВРПК

Таблица 3 – Влияние гранулирующей жидкости, влажности и размера частиц на технологические характеристики гранулятов ВРПК с лактозой (9:1)

№ п/п	Объект	Размер частиц, мм	Влажность, %	Сыпучесть при вибрации, г/с	Угол естественного откоса, °	Насыпная плотность, кг/м ³		Индекс Хауснера	Индекс Карра, %
						До уплотнения (неупл)	После уплотнения (упл)		
1	ВРПК	1,0	8,2	2,74 ± 0,2	51	569,69±3,56	737,83±2,26	1,30	22,78
2	№9 – А ₄ В ₂ С ₁ Д ₁ Е ₂	1,0	7,3	8,47 ± 0,82*	35	537,72±2,89	590,54±2,34	1,09	8,94
3	№10 – А ₄ В ₂ С ₁ Д ₂ Е ₂	0,5	7,3	7,44 ± 0,39*	40	575,16±3,04***	662,30±2,58***	1,15	13,16
4	№11 – А ₃ В ₂ С ₁ Д ₁ Е ₂	1,0	6,8	6,02 ± 0,30*	60	458,45±3,25	529,80±2,19	1,16	13,47
5	№12 – А ₃ В ₂ С ₁ Д ₂ Е ₂	0,5	7,4	5,03 ± 0,79**	40	488,24±2,97***	578,14±2,47***	1,18	15,50
6	№13 – А ₂ В ₂ С ₁ Д ₁ Е ₂	1,0	6	7,16 ± 0,54*	38	481,60±3,16	542,38±2,32	1,12	11,20
7	№14 – А ₂ В ₂ С ₁ Д ₂ Е ₂	0,5	6	6,10 ± 0,42*	40	511,50±3,05***	612,54±2,28***	1,19	16,49
8	Нормы	–	–	3,0-6,5	36–45	> 600	> 600	1,19–1,25	16–20

Примечание: * – достоверно при доверительном интервале р≥0,001 по сравнению с ВРПК; ** – р≥0,05 по сравнению с ВРПК; *** – р≥0,001 по сравнению с размером частиц 1 мм

Таблица 4 – Влияние гранулирующей жидкости, влажности и размера частиц на адсорбционную активность гранулятов ВРПК с лактозой (9:1)

№ п/п	Объект	Размер частиц, мм	Влажность, %	Адсорбционная активность, мг/г
				$\bar{x} \pm \Delta x$
1	ВРПК	1	8,2	180,03 ± 0,88
2	Порошок угля активированного	1	7,8	232,64 ± 3,12
3	№9 – A ₄ B ₂ C ₁ D ₁ E ₂	1	7,3	215,73 ± 0,43*
4	№10 – A ₄ B ₂ C ₁ D ₂ E ₂	0,5	7,3	271,54 ± 0,10**
5	№11 – A ₃ B ₂ C ₁ D ₁ E ₂	1	6,8	150,80 ± 0,84
6	№12 – A ₃ B ₂ C ₁ D ₂ E ₂	0,5	7,4	115,66 ± 0,74**
7	№13 – A ₂ B ₂ C ₁ D ₁ E ₂	1	6,0	250,58 ± 0,95*/***
8	№14 – A ₂ B ₂ C ₁ D ₂ E ₂	0,5	6,0	232,70 ± 0,94*

Примечание: * – достоверно при доверительном интервале $p \geq 0,001$ по сравнению с ВРПК; ** – $p \geq 0,001$ по сравнению с размером частиц 1 мм; *** – $p \geq 0,001$ по сравнению с размером частиц 0,5 мм; A₂ – раствор альгината натрия; A₃ – раствор метилцеллюлозы; A₄ – раствор пектина

Таблица 5 – Результаты теста «Распадаемость» капсул, наполненных гранулятами ВРПК с лактозой (9:1)

№ п/п	Объект	Размер частиц, мм	Распадаемость, мин.	
			Без дисков	С дисками
1	№13 – A ₂ B ₂ C ₁ D ₁ E ₂	1	> 30	–
2	№14 – A ₂ B ₂ C ₁ D ₂ E ₂	0,5	> 30	–
3	№11 – A ₃ B ₂ C ₁ D ₁ E ₂	1	> 30	–
4	№12 – A ₃ B ₂ C ₁ D ₂ E ₂	0,5	25	18
5	№9 – A ₄ B ₂ C ₁ D ₁ E ₂	1	> 30	–
6	№10 – A ₄ B ₂ C ₁ D ₂ E ₂	0,5	> 30	27

В ходе исследований было установлено, что факторы А (гранулирующая жидкость) и D (размер частиц гранулята) оказывают прямое влияние на способность капсулы распадаться за регламентированное время (не более 30 минут). Из результатов, представленных в таблице 5, видно, что капсулы, наполненные гранулятом № 12, распались за 25 минут по методике без дисков, капсулы с гранулятами №13, №14, №11, №9, №10 – более чем за 30 минут. Для улучшения показателей теста «Распадаемость» была применена методика с использованием дисков. По методике с дисками капсулы с гранулятом № 12 распались за 18 минут, с гранулятом № 10 – за 27 минут, что соответствует регламентированному времени. В дальнейших исследованиях возможно применение методики с использованием дисков.

Таким образом, наилучшие результаты теста Распадаемость были получены с использованием гранулирующей жидкости – раствора метилцеллюлозы при размере частиц гранулята 0,5 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В лабораторных условиях получена субстанция ВРПК шишек ели и определены ее технологические характеристики (сыпучесть с вибрацией и без вибрации, угол естественного откоса, насыпная масса до и

после уплотнения, индекс Карра и индекс Хауснера).

В лабораторных условиях получены грануляты ВРПК шишек ели и смеси ВРПК шишек ели с лактозой (9:1) с гранулирующими жидкостями: растворы агар-агара, альгината натрия, метилцеллюлозы, пектина в различных концентрациях с размерами частиц 1 мм и 0,5 мм и влажностью от 6% и выше. Всего было получено 14 гранулятов. Определены технологические характеристики (сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная масса до и после уплотнения, индекс Карра и индекс Хауснера) и адсорбционная активность полученных гранулятов и зависимость данных показателей от факторов процесса грануляции.

В лабораторных условиях получены капсулы с гранулятами смеси ВРПК шишек ели с лактозой (9:1) и проведен тест «Распадаемость» полученной лекарственной формы. По методике с дисками капсулы с гранулятом двух составов показали удовлетворительный результат.

При исследовании фактора А перспективной гранулирующей жидкостью из выбранных нами оказался раствор пектина.

Таким образом, после проведенных исследований и статистической обработки полученных результатов был выбран оптимальный состав для капсулирования в твердые желатиновые капсулы STANDARD

типоразмера 0: субстанция ВРПК шишек ели с наполнителем лактозой в соотношении 9 : 1, связующей жидкостью раствором пектина 5% при влажности не выше 8% и размере частиц 0,5 мм, который можно

использовать для дальнейших исследований в рамках разработки создания нового лекарственного препарата природного происхождения с высокой адсорбционной активностью.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа не имела финансирования от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Новокшенов А.А., Соколова Н.В. Метод энтеросорбции и его клиническая эффективность в комплексной терапии ОКИ у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, №1. – С. 140–147.
2. Хотимченко Ю.С., Ермак И.М., Бедняк А.Е. и др. Фармакология некрахмальных полисахаридов // Вестник ДВО РАН. 2005. № 1. С. 72–82.
3. Куличенко Е.О., Мыкоц Л.П., Туховская Н.А., Лигаи Л.В., Андреева О.А., Оганесян Э.Т. Изучение адсорбционных и кинетических характеристик природных сорбентов по отношению к катионам свинца (II) // Химия растительного сырья. – 2019. – № 3. – С. 335–344.
4. Оводов Ю.С. Полисахариды цветковых растений: структура и физиологическая активность // Биоорганическая химия. – 1998. – Т. 24, № 7. – С. 483–501.
5. Sakagami, H. Antitumor, antiviral and immunopotentiating activities of Pine cone extracts: potential medicinal efficacy of natural and synthetic lignin-related materials / H. Sakagami, Y. Kawazoe, N. Komatsu, A. Simpson // Anticancer research. – 1991. – P. 881–888.
6. Лаксаева, Е. А., Сычев И. А. Влияние полисахарида ирги обыкновенной на физическую работоспособность животных // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2010. – №4. С. 148–152.
7. Злобин А.А., Мартинсон Е.А., Литвинец С.Г., Овечкина И.А., Дурнев Е.А., Оводова Р.Г. Пектиновые полисахариды рябины обыкновенной *Sorbus aucuparia* L // Химия растительного сырья. – 2011. – №1. С. 39–44.
8. Huiwen Xiao, Xueru Cai, Yijun Fan, Aoxue Luo. Antioxidant Activity of Water-soluble Polysaccharides from *Brasenia schreberi* // Pharmacognosy magazine. – 2016. – N12. P. 193–197. DOI: 10.4103/0973-1296.186343
9. Халиков Д.Х., Мирзоева Р.С., Бободжинова Г.Н. О сорбционной активности пектиновых полисахаридов по отношению к ионам металлов // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2017. – Т.60, №7–8. – С. 333–341.
10. Bo Huang, Meice Lu, Dali Wang, Yiheng Song, Li Zhou. Versatile magnetic gel from peach gum polysaccharide for efficient adsorption of Pb²⁺ and Cd²⁺ ions and catalysis // Carbohydrate Polymers. – 2018. – V. 181. – P. 785–792. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.11.077>
11. Jisuan Tan, Yiheng Song, Xiaohua Huang, Li Zhou* Facile Functionalization of Natural Peach Gum Polysaccharide with Multiple Amine Groups for Highly Efficient Removal of Toxic Hexavalent Chromium (Cr(VI)) Ions from Water // ACS Omega. – 2018. – №12. – P. 17309–17318. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02599>
12. Глаголева Л.Э., Корнеева О.С., Родинова Н.С., Шуваева Г.П. Определение сорбционных характеристик растительных полисахаридных комплексов в различных технологических средах // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5542>
13. Сычев И.А. Механизм противовоспалительного действия полисахаридов донника желтого // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2008. – №2. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mechanizm-protivovospalitel'nogo-deystviya-polisaharidov-donnika-zheltoho>
14. Huijun Wang, Guodong Wei, Fei Liu, Gautam Banerjee, Manoj Joshi, Annie Bligh, Songshan Shi, Hui Lian, Hongwei Fan, Xuelan Gu, Shunchun Wang. Characterization of Two Homogalacturonan Pectins with Immunomodulatory Activity from Green Tea // International journal of molecular sciences. – 2014. – №15. – P. 9963–9978. <https://doi.org/10.3390/ijms15069963>
15. Popov S.V., Ovodov Yu.S. Polypotency of the immunomodulatory effect of pectins // Biochemistry. – 2013. – Vol. 78. – №7. P. 1053–1067.
16. Сычев И.А., Подкозлин В.И., Донцов В.И., Кобелева Г.Ю., Харченко О.Н. Иммунокорректирующее, антианемическое и адаптогенное действие полисахаридов из донника лекарственного // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – № 6. – С. 661–663.
17. Bargougui K., Athmouni K., Chaieb M. Optimization, characterization and hepatoprotective effect of polysaccharides isolated from *Stipa parviflora* Desf. against CCl₄ induced liver injury in rats using surface response methodology (RSM) // International Journal of Biological Macromolecules. – 2019. – №132. – P. 524–533. DOI: 10.1016/j.ijbiomac
18. You Luo, Bin Peng, Weiqian Wei, Xiaofei Tian and Zhenqiang Wu. Antioxidant and Anti-Diabetic Activities of Polysaccharides from Guava Leaves // Molecules. – 2019. – №24. – P. 1343. doi:10.3390/molecules24071343.
19. Otles S., Ozgos S. Health effects of dietary fiber // Acta Sci. Pol. Technol. Aliment. – 2014. – V. 12. – P. 191–202.
20. Han Su, Jinghao Chen, Song Miao, Kaibo Deng, Jiawen Liu, Shaoxiao Zeng, Baodong Zheng, Xu Lu Lotus seed oligosaccharides at various dosages with prebiotic activity

- regulate gut microbiota and relieve constipation in mice // *Food and Chemical Toxicology*. – 2019. – V. 134. DOI. org/10.1016/j.fct.2019.110838.
21. Гуляев Д.К., Белоногова В.Д., Лялина Н.В. Изучение сорбционных свойств полисахаридов древесной зелени и шишек ели обыкновенной // Сборник научных работ XIV Международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований». – 2015. – № 5. – С. 64–65.
22. Гуляев Д.К., Лялина Н.В., Рудакова И.П., Белоногова В.Д. Изучение противовоспалительной активности полисахаридных фракций древесной зелени и шишек ели обыкновенной // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 1–2. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19958>
23. Гуляев, Д.К. Антиоксидантная активность полисахаридов древесной зелени и шишек ели обыкновенной (*Picea abies* (L.) H.Karst) / Д.К. Гуляев, Д.О. Семакин // *Вестник ПГФА*. – 2017. – №20. – С. 161–164.
24. Кочетков, Н.К. Химия углеводов. – М.: Изд-во «Химия», 1967. – 672 с.
25. Государственная фармакопея XIV издания. Том 2. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2018. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
26. Конорев М.Р. Клиническая фармакология энтеросорбентов нового поколения // *Вестник фармации*. – 2013. – №4. – С. 79–85.
27. Решетников, В.И. Принципы разработки лекарственных форм сорбентов: монография. – Пермь: ГОУ ВПО ПГФА Росздрави, 2008. – 196 с.
28. Ахназарова С.Л., Кафаров В.В. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии. – М.: Высш. шк., 1985. – 327 с.
29. Василова Р.А., Чиркова М.В., Гуляев Д.К., Чугунова М.П. Исследование технологических характеристик полисахаридного комплекса шишек ели обыкновенной // Сборник научно-практической конф. – *Вестник ПГФА, Пермь*, №21. – 2018. – С. 168–169.

АВТОРЫ

Чиркова Мария Владимировна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. E-mail: m.v._majka@inbox.ru

Гуляев Дмитрий Константинович – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. ORCID: 0000-0001-9464-1869. E-mail: dkg2014@mail.ru

Чугунова Мария Петровна – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. E-mail: chmp@mail.ru

Белоногова Валентина Дмитриевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. E-mail: belonogova@pfa.ru