

Семенцова Т.П., Жезняковская Л.Ф.

## РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК С ПОЛИСАХАРИДАМИ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого*

Гастроэнтерологи отмечают, что более 90% россиян страдают дисбактериозом различной степени тяжести, который к тому же имеет тенденцию к рецидивам [1].

Дисбактериоз всегда вторичен, то есть является не самостоятельным заболеванием, а осложнением других патологических состояний. Причинами дисбактериоза являются: лекарственная терапия (лечение антибиотиками, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков, антисекреторных, психотропных, гормональных контрацептивов и др), алиментарные факторы (несбалансированное питание, злоупотребление алкоголем, курение), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, острые кишечные инфекции, нарушения иммунного статуса, изменение климато-географических условий, нарушения экологии, гипокинезия, чрезмерные физические и нервно-эмоциональные нагрузки, радиация, ферментопатии, аллергозы (кожные и респираторные), гиповитаминозы [2].

Широкий спектр лекарственных препаратов, применяемых для лечения данных заболеваний, отвечает основным требованиям, предъявляемым к эффективной терапии. Однако, на наш взгляд, с целью наиболее эффективного применения существующих методик изучения данных заболеваний, следует всесторонне исследовать, научно обосновать применение различных лекарственных средств растительного происхождения, а также лекарственного растительного сырья.

В настоящее время все больше растет научно-практический интерес к изучению инулина, разработки новых лекарственных препаратов, продуктов питания и биологически активных добавок. Инулин начинает использоваться во многих отраслях промышленности. Идет интенсивная заготовка и поиск новых источников получения инулина из лекарственного растительного сырья. И в связи с этим изучение инулина, разработка методов его количественного определения в лекарственном растительном сырье и создание новых лекарственных форм имеет большие перспективы для фармации.

Как известно, на территории РФ, а в частности в Новгородской области, очень большое число лекарственных растений, содержащих полисахариды. И многие из них содержат полисахарид инулин, который используется при разработке лекарственных препаратов, применяемых для лечения вышеперечисленных заболеваний.

Объектом получения полисахаридов были выбраны корни Цикория обыкновенного в связи с высоким содержанием в них инулина. Помимо большого количества инулина, корни и листья содержат белковые вещества, гликозид инитибинин, придающий им специфический горький вкус, дубильные вещества, органические кислоты, витамины, микро- и макроэлементы [3].

Инулин модифицирует микрофлору кишечника, содействуя развитию бифидобактерий, снижает уровень глюкозы в крови у диабетиков, улучшает обмен липидов, чем предотвращает возникновение осложнений сахарного диабета (ретинопатий, ангиопатий и т.д.), снижает уровень холестерина, триглицеридов и фосфолипидов крови; снижает факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы; выводит из организма токсины, соли и радионуклиды; содействует нормальному функционированию желудочно-кишечного тракта устраняет запоры и диарею. Противостоит возникновению онкологических заболеваний. Оказывает иммуномоделирующее и гепатопротекторное действие; улучшает усвояемость витаминов и минералов в организме (особенно Са, Mg, Zn, Cu, Fe и P).

Инулин, попадая в желудок, растворяется с образованием геля. Организм человека не содержит энзимы, способные расщеплять инулин, поэтому вещество в неизменном виде достигает толстого кишечника. Часть превращается во фруктозу, которая всасывается в кровь. Полная ферментизация инулина бифидобактериями происходит в толстом кишечнике. Часть не всасывается и действует подобно пищевым волокнам [4].

Мы изучили состав различных препаратов и БАДов на основе инулина и разработали новый

состав таблеток пролонгированного действия (таблица 8), которого на данный момент на фармацевтическом рынке нет [5].

Сначала были выделены полисахариды из корней Цикория обыкновенного, собранного в сентябре 2012 года на территории Юрьевского монастыря Новгородской области. Полисахариды выделяли путем получения водной вытяжки с последующим осаждением этиловым спиртом.

Был получен инулин в комплексе с полисахаридами, представляющий собой порошок светло-коричневого цвета, сладковатого вкуса и запахом кофе (рис. 1).

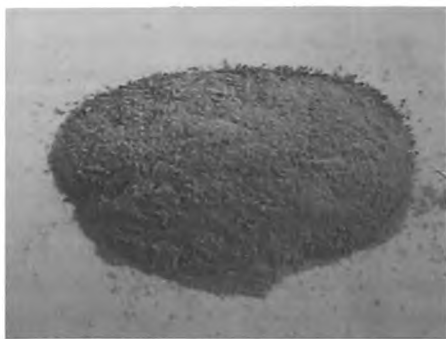


Рис. 1. Порошок-инулин в комплексе с полисахаридами

Далее проводили анализ физико-химических и технологических свойств порошка.

Результаты представлены в табл. 1.

При анализе физико-химических и технологических свойств порошка было выявлено, что для получения таблеток необходимо использовать гранулирование.

В качестве основных действующих веществ для разработки таблеток пролонгированного действия были выбраны полисахариды (инулин) и янтарная кислота. Соотношения ингредиентов были выбраны с учетом суточной потребности в инулине (до 1–2 г в сутки, [7, 8, 9]) и янтарной кислоте (100–250 мг) [6].

Для выбора метода получения таблеток и подбора вспомогательных веществ сначала был разработан первичный состав таблеток, изучена кинетика высвобождения действующих веществ и проведен контроль качества полученных таблеток.

В качестве вспомогательных веществ были выбраны:

Для таблеток состава № 1: натрийкарбонилметилцеллюлоза (NaКМЦ).

Для таблеток состава № 2: метилцеллюлоза (МЦ).

Для таблеток состава № 3: этилцеллюлоза (ЭЦ).

Таблетки состава № 1 и № 2 были изготовлены методом влажного гранулирования, а состава № 3 – микрокапсулированием (метод испарения органического растворителя, т.к. ЭЦ растворима с этиловым спирте).

Сыпучесть у каждого состава отличная; класс по насыпной плотности – средний.

Таблица 1  
Результаты анализа физико-химических и технологических свойств полученного порошка

Характеристика	Результат
Форма частиц	Пластинчатая. Типичная форма кристаллов – пинакоиды, призмы с кососрезанными гранями
Размер частиц	Средняя длина: 0,212 Средняя ширина: 0,144 Длина превышает ширину в 1,47 раз
Сыпучесть, кг/с	0,0000674
Угол естественного откоса, °	27° (отличная сыпучесть)
Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>	982,6 (средний класс порошков: 1100 > P <sub>n</sub> > 600 кг/м <sup>3</sup> )

Таблица 2  
Состав таблеток с различными связывающими компонентами

№	Количество действующих веществ	Количество вспомогательных веществ
1	Инулин 0,6	NaКМЦ 0,2 (водный раствор)
2	Янтарная кислота 0,2	МЦ 0,2 (водный раствор)
3		ЭЦ 0,2 (спиртовой раствор)

Таблица 3

Технологические показатели полученного гранулята и микрокапсул

Проверяемая характеристика	№ состава таблеток		
	№ 1 (с Na-КМЦ)	№ 2 (с МЦ)	№ 3 (с ЭЦ)
Сыпучесть (кг/с)	0,0020577	0,0017467	0,0018757
Угол естественного откоса (°)	210	270	280
Насыпная плотность (кг/м <sup>3</sup> )	933,33	909,62	863, 71

Таблица 4

Результаты испытаний технологических свойств полученных таблеток

Показатель	Состав № 1	Состав № 2	Состав № 3	Норма По НД
Отклонение от средней массы, %	0,42	0,89	1,08	+/-5
Время распадаемости, мин	120	125	60	-
Прочность на истирание, %	94,71	89,38	99,49	He ≤ 97%
Прочность на сжатие, кг	1,5	2	6	He ≤ 4



Рис. 2. Таблетки с Na-КМЦ, полученные с помощью влажного гранулирования



Рис. 3. Таблетки с МЦ, полученные с помощью влажного гранулирования

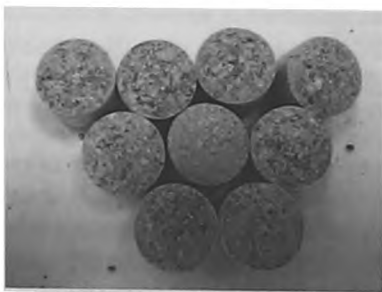


Рис. 4. Таблетки с ЭЦ, полученные методом испарения органического растворителя

Грануляция с Na-КМЦ шла лучше, масса менее прилипала к сито-гранулятору, но таблетки с МЦ имели лучший товарный вид, были более однородными. С ЭЦ таблетки получились более однородные, гладкие, имели красивый товарный вид.

Нами были проведены исследования качества полученных таблеток: средняя масса и отклонения от нее, прочность на истирание, прочность на сжатие, распадаемость и растворение (табл. 4).

Состав № 1 и № 2 не прошел по показателям прочность на истирание и прочность на сжатие. Состав № 3 проходит по всем показателям.

Нами была изучена кинетика высвобождения янтарной кислоты и полисахаридов (инулина) из полученных таблеток.

Для изучения кинетики высвобождения полученных таблеток использовали прибор типа «вращающаяся корзинка». Скорость вращения корзинки установили 100 об./мин. В процессе определения поддерживалась температура 37 ± 2°С. Определение проводили в водной среде.

Кинетику высвобождения янтарной кислоты проводили методом алкалометрии [10].

Отбирали пробу объемом 1 мл, добавляли 1 каплю индикатора (1% раствор фенолфталеина) и титровали 0,05 М раствором NaOH до появления розовой окраски, устойчивой в течение 30 с.

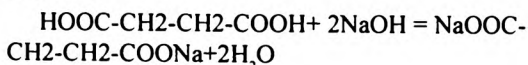


Таблица 5

Результаты количественного определения янтарной кислоты в процессе высвобождения в исследуемых таблетках

№ состава таблеток	Содержание янтарной кислоты в исследуемых таблетках, г				
	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1 (с NaКМЦ)	0,027	0,134	0,187	0,214	0,214
2 (с МЦ)	0,027	0,053	0,080	0,134	0,187
3 (с ЭЦ)	0,055	0,110	0,220	0,220	0,220

Расчет содержания янтарной кислоты проводили по формуле:

$$X(r) = \frac{V_{пр} \times T \times K_{п} \times B \times V_{к}}{a(r) \times V_{п}}$$

Результаты алкалиметрии представлены в табл. 5.

Наилучшее высвобождение янтарной кислоты наблюдалось у таблеток состава № 3(с ЭЦ).

Далее провели изучение кинетики высвобождения полисахаридов (инулина).

Определение содержания полисахаридов проводили двумя методами. Рефрактометрический анализ не показал никаких результатов. Показатель преломления был идентичным с показателем преломления воды. Затем был проведен спектрофотометрический анализ, который дал результаты.

Проведение осуществлялось по следующей методике [11]:

1 мл исследуемой пробы переносим в пробирку вместимостью 25 мл, приливаем 1 мл 0,01% раствора тиомочевины, 1 мл 1% раствора резорцина, 8 мл 95% раствора этанола, 9 мл кислоты хлористоводородной концентрированной и нагреваем на кипящей водяной бане в течение 8 мин. После охлаждения реакционную смесь переносим в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводим объем раствора до метки водой очищенной. Определяем оптическую плотность раствора при длине волны 480 нм.

Приготовление раствора сравнения:

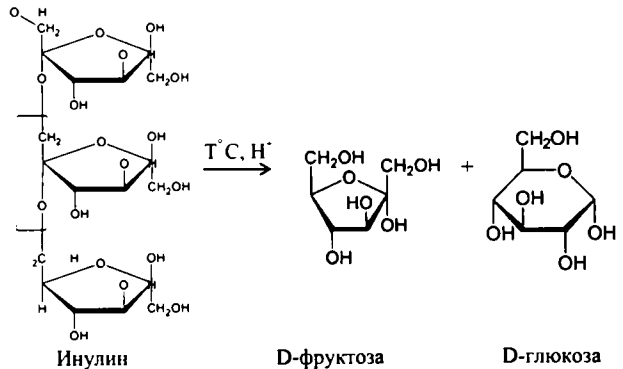
1 мл исследуемой пробы переносим в пробирку вместимостью 25 мл, приливаем 1 мл 0,01% раствора тиомочевины, 9 мл 95% раствора этанола,

9 мл кислоты хлористоводородной концентрированной и нагреваем на кипящей водяной бане в течение 8 мин. После охлаждения реакционную смесь переносим в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводим объем раствора до метки водой очищенной.

Тиомочевина используется для стабилизации окрашенного комплекса фруктозы с резорцином [12].

Т.е. мы не используем в растворе сравнения резорцин (т.к. с резорцином идет цветная реакция) и берем для уравнивания объема на 1 мл больше спирта этилового. Реакция с резорцином (проба Селиванова):

Сначала полисахарид инулин в кислой среде (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> конц. или HCl конц.) подвергается гидролизу до D-фруктозы и небольшого количества D-глюкозы.



При дальнейшем нагревании, фруктоза в присутствии резорцина и концентрированной соляной кислоты дает вишнево-красное окрашивание.

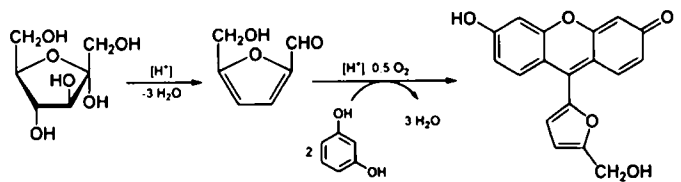


Таблица 6

Результаты спектрофотометрического определения полисахаридов в исследуемых пробах

№ состава таблеток	Оптическая плотность раствора (А, опт.ед) при λ=480 нм				
	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1 (с NaКМЦ)	0,044	0,054	0,074	0,163	0,134
2 (с МЦ)	0,054	0,063	0,094	0,101	0,123
3 (с ЭЦ)	0,066	0,078	0,092	0,121	0,176

Таблица 7

Результаты спектрофотометрического определения полисахаридов в исследуемых пробах

№ состава таблеток	Содержание полисахаридов в процессе высвобождения из исследуемой таблетки, (%)				
	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1(с NaКМЦ)	0,08812	0,10770	0,14687	0,32468	0,26436
2 (с МЦ)	0,10822	0,12593	0,18692	0,20069	0,24398
3(с ЭЦ)	0,12925	0,15240	0,17941	0,23535	0,34145

Расчет содержания полифруктанов (X) в пересчете на фруктозу в процентах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{c \times K_v \times K_g \times 100}{m \times 10^6}$$

Где:

c – содержание фруктозы, определенное по градуировочному графику, мкг/мл;

K<sub>v</sub> – коэффициент разбавления (90000), т.к. брали таблетку массой 1 г, погружали в раствор на 900 мл, затем 1 мл пробы разбавляли 100 мл воды.

K<sub>g</sub> – коэффициент гидролиза (0,91). Из литературных данных [24].

m – масса навески, г

10<sup>6</sup> – коэффициент пересчета мкг в г.

Содержание фруктозы определяли по градуировочному графику.

Для этого был проведен спектрофотометрический анализ, основанный на реакции резорцина с фруктозой. Был построен градуировочный график (рисунок 5).

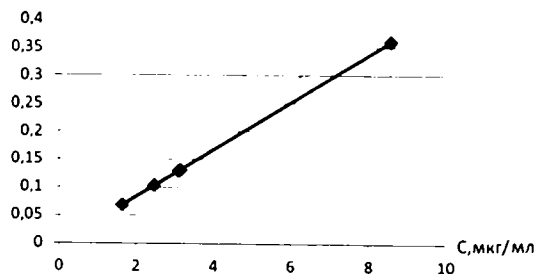


Рис. 5. Градуировочный график фруктозы

Градуировочный график фруктозы, согласно литературным данным, описывается уравнением: A=0,042×C-0,001 с учетом коэффициента гидролиза [11]. Результаты спектрофотометрического определения полисахаридов представлены в таблице 7 и на графике (рисунок 6).

Для определения максимального содержания полисахаридов (инулина) в исследуемых таблетках, навеску порошка растертой таблетки (0,1000 г) растворяли в 90 мл воды с T=37±2°C. Отбирали 1 мл пробы и проводили такое же количественное определение, как и на предыдущие образцы.

Расчет производили по формуле, описанной выше. A=0,177, что соответствует 0,3471% полифруктанов.

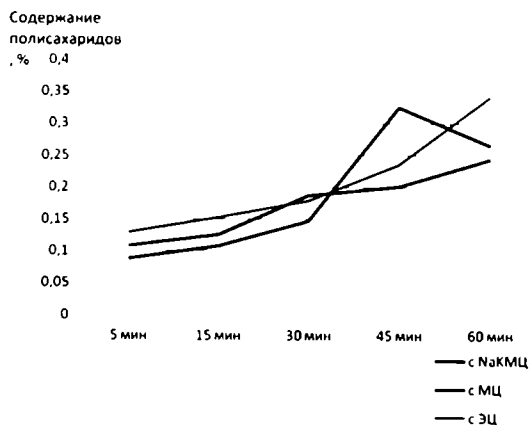


Рис. 6. График зависимости высвобождения полисахаридов (инулина) из таблетки от времени

На графике видно, что в течение всего времени происходит постепенное высвобождение

полисахаридов из таблетки. Таблетки с NaKMЦ достигают максимума за 45 мин, высвобождение не равномерное. Таблетки с МЦ высвобождаются в процессе всего эксперимента. Таблетки с ЭЦ высвобождаются медленно, равномерно в течение всего времени с наибольшим выходом действующего вещества.

В результате анализа кинетики высвобождения был отобран состав таблеток № 3, полученный методом микрокапсулирования с использованием этилцеллюлозы.

Для получения таблеток наилучшего качества, улучшения фармакологического действия и товарного вида, был разработан новый состав таблеток пролонгированного действия (табл. 8).

Полученные ранее таблетки состава № 3 были переработаны и использовались в дальнейшем производстве. Таблетки с микрокапсулами были получены методом испарения органического растворителя. Для этого был приго-

товлен 5% раствор этилцеллюлозы в этиловом спирте.

Был проведен анализ полученных микрокапсул (табл. 9).

Таким образом, масса для таблетирования обладает хорошей сыпучестью, относится к среднему классу по насыпной плотности. Поэтому были спрессованы таблетки.



Рис. 7. Таблетки пролонгированного действия, полученные микрокапсулированием путем испарения органического растворителя

Таблица 8

Состав на одну таблетку и функции входящих компонентов

Наименование и количество ингредиента (г)	Функция действующего/ вспомогательного вещества
<b>Основные действующие вещества:</b>	
Инулин 0,3	Пребиотик, гипогликемическое средство
Янтарная кислота 0,1	метаболическое, антигипоксическое, антиоксидантное.
<b>Вспомогательные вещества:</b>	
Этилцеллюлоза (ЭЦ) 0,1	Пленкообразователь, связывающее
Кальция карбонат (CaCO <sub>3</sub> ) 0,1	Наполнитель. Также оказывает антацидное действие для предотвращения побочного действия янтарной кислоты на желудок
Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) 0,05	Связывающее, разрыхляющее (набухающее), наполнитель
Смесь сахарината и цикломата натрия 0,005	Подсластитель. Не влияет на уровень глюкозы в крови. Может использоваться диабетиками
Аэросил 0,020	Разрыхляющее (улучшает смачиваемость и водопроницаемость), антифрикционное (скользящее, смазывающее, противосклеивающее)
Эфирное масло мяты перечной	Корригент запаха. Также оптимизирует пищеварение, снимает приступы изжоги

Таблица 9

Технологические показатели полученных микрокапсул

Проверяемая характеристика	Результат определения
Сыпучесть (кг/с)	0,002235714
Угол естественного откоса (°)	30
Насыпная плотность (кг/м <sup>3</sup> )	621,85

Таблица 10

Результаты контроля качества полученных таблеток

Показатель	Результат	Норма по НД
Отклонение от средней массы, %	1,14	+/-5
Прочность на истирание, %	99,991%	не ≤ 97%
Прочность на сжатие, кг	5 кг	не ≤ 4кг.
Распадаемость	20 мин	Не более 25 мин

Таблица 11

Результаты спектрофотометрического определения полисахаридов в исследуемых пробах

Показатель	Время, мин					Макс. содержание
	5	15	30	45	60	
Оптическая плотность раствора (А. опт. ед) при λ=480 нм	0,005	0,389	0,424	0,240	0,236	0,455
Содержание полисахаридов в процессе высвобождения из исследуемой таблетки, (%)	0,1638	1,0864	1,1839	0,6714	0,6603	0,1270

Затем был проведен контроль качества полученных таблеток (таблица 10).

В процессе изменения состава, путем добавления разрыхляющих компонентов, распадаемость улучшилась на 40 мин или на 33,3%.

Определение высвобождения полисахаридов в течение заданного времени проводили спектрофотометрическим методом по методике, описанной ранее.

Данные о кинетике высвобождения полисахаридов (инулина) представлены в табл. 11.



Рис. 8. Реакция с резорцином при спектрофотометрическом определении полисахаридов (инулина)

Колбы с надписью 5-60 мин-окраска растворов при реакции с резорцином

КИ-максимальное содержание полисахаридов (контроль инулина)

СР-раствор сравнения (реакция не пошла, поэтому раствор бесцветный)

Выводы в ходе исследования:

1. Нами была разработана технология получения таблеток пролонгированного действия с

полисахаридами Цикория обыкновенного и янтарной кислотой.

2. В ходе подбора состава вспомогательных веществ и проведения технологических испытаний полученных таблеток, была выбрана этилцеллюлоза в качестве связывающего, пленкообразующего компонента для получения таблеток с микрокапсулами методом испарения органического растворителя.

3. Был разработан новый, улучшенный состав и технология таблеток с полисахаридами и янтарной кислотой путем добавления микрокристаллической целлюлозы, кальция карбоната (для предотвращения побочного действия янтарной кислоты на желудок), эфирного масла мяты перечной (корригент запаха) и подсластителя, не влияющего на уровень глюкозы в крови.

4. Был проведен контроль качества полученных таблеток и изучена кинетика высвобождения действующих веществ. Таблетки прошли контроль качества по всем показателям.

Литература

1. Дисбактериоз: лечение без повторений. «Фармацевтический вестник» №33 (693) Октябрь, 2012 г.

2. Костюкевич О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и его коррекция.// «Российский медицинский журнал», №28, декабрь 2007 г.

3. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов. Самара: ООО «Офорт» СамГМУ, 2004. 1180 с.

4. Вальшев А.В. Влияние инулина на биологические свойства энтеробактерий / А.В. Вальшев, В.А. Кириллов, Д.А. Кириллов, О.В. Бухарин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2000. – № 1. – С. 79

5. Справочник ВИДАЛЬ: Лекарств. препараты в России: Справ. - 11 - е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Астра-ФармСервис, 2005. - XIV, 1520 с.

6. Инструкция по применению биологически активной добавки Янтарная кислота, производитель: Марбиофрам (Россия)

7. Инструкция к применению: Олиджим таб.0,52 г. №100, Компания «Эвалар», Россия

8. Инструкция к применению: Магнезия плюс на основе инулина таб.№70 и №180, НПО «МИКМ» Россия- «Ханкитатукку» Финляндия

9. Мастер Детоксин Инулин-актив таб. по 0,5 г №40, Новосибир-Ноосфера, г.Новосибирск, Россия

10. ФСП 42-4517-07 Янтарная кислота

11. Д.Н.Оленников, Л.М. Танхаева, Г.В. Чехирова, Е.В. Петров «Методика количественного определения суммарного содержания полифруктанов в корневищах и корнях девясила высокого (INULA HELENIUM)». Химия растительного сырья. 2008. №1.С.95-99.

12. Д.Н. Оленников, Л.С. Танхаева: Исследование колориметрической реакции фруктозы с резорцином в зависимости от условий ее проведения.