ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 17, №2

2018

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 663.81+547.458.2):615.458

ВЛИЯНИЕ КАОЛИНА НА СВОЙСТВА ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ЯБЛОЧНОГО ЖМЫХА

© Рябинина Е.И.[1], Зотова Е.Е.[1], Никитина Т.Н.[1], Андреева Н.А.[2]

[1]*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10*

[2]*АМП «Здоровый город», Россия, 394019, Воронеж, ул. 9 Января, 133*

Резюме

Цель. Разработка состава таблетированной лекарственной формы на основе яблочного жмыха и исследование ее фармацевтико-технологических характеристик и сорбционных свойств.

Методика. В качестве объекта исследования использовали яблочный жмых, полученный после переработки плодов на сок, высушенные воздушно-сухим способом и измельченные до порошкообразного состояния. Влажность порошка определяли по методике ГОСТ 12597-67, а сыпучесть, угол естественного откоса, насыпной объем по ОФС.1.4.2.0016.15. Таблетки из порошка яблочного жмыха без добавления и с добавлением вспомогательного вещества получали методом штемпельного прессования. Оценку качества готовых таблеток проводили согласно требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 по показателям: описание, однородность массы и распадаемость. Определение сорбционной активности лекарственных форм (порошок, таблетки) по отношению к ионам цинка и никеля проводили титриметрическим методом с использованием раствора трилона Б и индикатора эриохром черный Т.

Результаты. Порошок яблочного жмыха может прессоваться без предварительной грануляции, но полученные из него таблетки имеют недостатки по технологическим характеристикам, для устранения которых необходимо введение вспомогательных веществ. Разработанный состав в соотношении 0,50 г яблочного жмыха и 0,50 г каолина соответствуют по фармацевтико-технологическим свойствам требованиям, предъявляемым нормативно-технической документацией к данной лекарственной форме. Добавление каолина незначительно (всего на 4%) снижает сорбционную активность яблочного жмыха в составе таблетки в отношении ионов тяжелых металлов по сравнению с порошкообразной формой.

Заключение. Показана целесообразность использования каолина в качестве вспомогательного вещества для получения таблетированной формы пектинсодержащего энтеросорбента, к преимуществам которого относятся: природное происхождение, низкая токсичность, доступность сырья, простота и экономичность технологии изготовления, удобство и простота применения.

Ключевые слова: яблочный жмых, сорбент, каолин, таблетка, лекарственная форма

KAOLIN EFFECT ON THE PROPERTIES OF A TABLETED DOSAGE FORM ON THE BASIS OF PRESSED APPLE SKINS

Ryabinina E.I.[1], Zotova E.E.[1], Nikitina T.N.[1], Andreeva N.A.[2]

[1]*Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, 10, Studencheskaja St., 394036, Voronezh, Russia*

[2]*AMP «Zdorovyj Gorod», 133, 9 YAnvarya St., 394019, Voronezh, Russia*

Abstract

Objective. The development of a tableted dosage form on the basis of pressed apple skins and the investigation of its pharmaceutical-technological properties and sorption properties.

Methods. Pressed apple skins derived after the fruit juice processing, dried by air-dry method and then powdered were used as the object of the research. The powder humidity was determined by State

Standard 12597-67 method while its flowability, angle of natural slope and bulk volume were determined by General Pharmacopeia Article (GPA) 1.4.2.0016.15. Tablets from pressed apple skins powder with and without the introduction of adjuvant were manufactured by stamp pressing. Quality assessment of ready tablets was carried out according to GPA 1.4.1.0015.15 requirements by the following criteria: description, mass homogeneity and disintegration. Determination of dosage forms (powder, tablets) sorption activity towards zinc and nickel ions was performed by titration method with the use of Trilon B solution and eriochrome black T indicator.

Results. Apple skins powder can be pressed without preliminary granulation but the manufactured tablets have poor processing characteristics. To eliminate such defects it is necessary to introduce some adjuvants. Developed formulation in the ratio of 0.50 g of pressed apple skins and 0.50 g of kaolin meets the pharmaceutical-technological standards towards such dosage form claimed in technological normative documents. Kaolin introduction decreases pressed apple skins sorption activity in the tablet in relation to heavy metals ions in comparison with powder-like form insignificantly (by 4% only).

Conclusions. The reasonability of kaolin use as an adjuvant to obtain a tableted dosage form of pectin-containing enterosorbate was demonstrated. Its advantages are natural origin, low toxicity, raw material availability, usability, simplicity and efficiency of manufacturing technique.

Keywords: pressed apple skins, sorbent, kaolin, tablet, dosage form

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения уровень здоровья населения на 20-30% напрямую зависит от факторов внешней среды и только на 8-12% от качества медицинского обслуживания. Одним из путей решения проблем экологической медицины, является поиск и создание новых высокоэффективных и доступных энтеросорбентов на основе разных видов биомассы растительного происхождения [1, 5, 6, 7, 9], которая в своем составе содержит органические соединения, обладающие способностью связывать и выводить из организма разнообразные токсические вещества. Перспективным классом таких веществ, являются некрахмальные полисахариды, и в частности, пектины. В работах [5, 6] установлено, что порошкообразный яблочный жмых, содержащий пектины, обладает более выраженной сорбционной активностью к катионам тяжелых металлов по сравнению с используемыми в медицинской практике энтросорбентами – активированным углем и лигнинсодержащим препаратом «Полифепан».

Однако, помимо эффективности лекарственного средства, большое значение имеет его лекарственная форма. Таблетированные формы наиболее удобны для применения и хранения, имеют высокую экономичность, компактность, по сравнению с другими лекарственными формами, устойчивы к воздействию неблагоприятных факторов, но содержат вспомогательные вещества, которые могут влиять на фармацевтико-технологические параметры лекарственной формы [2].

Среди многих разновидностей глин, каолин (глина белая, Е-559), обладающий высокой адсорбционной и ионнообменной активностями, разрешен для внутреннего применения и использования в качестве вспомогательного вещества в составе таблетированных препаратов [2]. Добавка Е-559 внесена в СанПиН 2.3.2.1293-03 как продукт, препятствующий слеживанию и комкованию. Применяют каолин во всех странах, допустимая норма не установлена.

Цель данной работы – разработать состав таблеток на основе порошка яблочного жмыха с использованием каолина, и изучить их сорбционные свойства и технологические характеристики.

Методика

В качестве объекта исследования использовали яблочный жмых, полученный после переработки плодов на сок, высушенные воздушно-сухим способом (влажность 8,1±0,5%) и измельченные до порошкообразного состояния с размером частиц 0,5-1,0 мм. Влажность порошка определяли по методике ГОСТ 12597-67 «Сорбенты. Метод определения массовой доли воды в активных углях и катализаторах». Сорбент представлял собой порошок коричневого цвета, без запаха.

Основными технологическими характеристиками таблетируемых материалов являются степень сыпучести и прессуемость. Для оценки степени сыпучести определяли сыпучесть, угол естественного откоса, насыпной объем по общепринятым методикам, утвержденным ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков». На практике оценка степени сыпучести порошков определяется по одному, реже – двум критериям. Выбор критериев зависит от конкретных технологических задач.

Таблетки из порошка яблочного жмыха без добавления и с добавлением вспомогательного вещества получали методом штемпельного прессования на лабораторном ручном гидравлическом прессе Pike Technologies (США) для производства таблеток диаметром 13 мм, с выдержкой при давлении прессования 10 атм. в течение 1 мин. Согласно ОСТ 64-072-89 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры», при таком диаметре таблеток масса изготавливаемых таблеток должна варьировать от 0,50 до 1,10 г. Высота таблеток должна составлять 30–40% их диаметра. На аналитических весах брали точные навески (0,25 г; 0,50 г; 0,75 г; 0,80 г; 1,00 г; 1,10 г) порошка яблочного жмыха для изготовления таблеток различной массы. Определение высоты таблеток проводили при помощи микрометра.

Оценку качества готовых таблеток проводили согласно требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» по следующим показателям: описание, однородность массы и распадаемость.

Определение сорбционной активности лекарственных форм (порошок, таблетки) по отношению к ионам цинка и никеля проводили согласно методике [6]. К 50 мл 0,025 М раствора хлорида никеля или 0,025 М раствора ацетата цинка добавляли 1,00 г порошка или 1 таблетку, оставляли на 1 час. Отфильтровывали, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. В колбу для титрования отбирали мерной пипеткой 10 мл фильтрата, добавляли аммиачный буферный раствор до pH = 7,5 и титровали 0,05 М раствором трилона Б с индикатором эриохромом черным Т до перехода красно-фиолетовой окраски в синюю.

На основании полученных данных рассчитывали сорбционную емкость лекарственной формы (A_T, мг/г) и степень извлечения (α, %) тяжелых металлов по формулам:

$$A_T = \frac{(C_0 - C_T)\cdot V \cdot M \cdot 1000}{m}, \qquad (1)$$

$$\alpha = \frac{C_0 - C_T}{C_0}\cdot 100\%, \qquad (2)$$

где m – масса яблочного жмыха в лекарственной форме, г; V – объем водного раствора соли металла, л; C_0 – начальная концентрация ионов металлов, моль/л; C_T – текущая концентрация ионов металла, моль/л; M – молярная масса ионов металла (Ni^{2+} или Zn^{2+}), г/моль.

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки возможности создания таблетированной формы из порошка яблочного жмыха были определены технологические свойства порошка: сыпучесть, угол естественного откоса и насыпной объем, которые соответственно равны 20,0±0,3 с/100 г (воронка с выходным стволом 12 мм); 40,0°±1,0; 1,4±0,2 мл. Согласно полученным данным и критериям оценки сыпучести (ОФС.1.4.2.0016.15), порошок яблочного жмыха обладает удовлетворительной сыпучестью и может прессоваться без предварительной грануляции.

Для определения возможности получения таблетированной формы из яблочного жмыха с заданными параметрами высоты и диаметра (ОСТ 64-072-89), сначала была проведена серия экспериментов по подбору массы таблетки. Результаты, приведенные в таблице 1, показывают, что этим требованиям удовлетворяют таблетки с массой от 0,80 до 1,00 г. Для дальнейших исследований был выбран образец массой 1,00 г с отношением высоты к диаметру 38,46%.

Таблетки, полученные из порошка яблочного жмыха, имели коричневый цвет, цилиндрическую форму с гладкими поверхностями и выщербленные края. Таблетки не соответствовали требованиям ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» (9 из 20 индивидуальных масс отклонялись от средней массы на величину, превышающую 5%). Время распадаемости составляло 10 мин (в качестве жидкой среды использовали воду очищенную). Таблетки были хрупкими, крошились при минимальном механическом воздействии. Согласно ОФС.1.4.1.0015.15 таблетки должны иметь правильную форму, быть целыми, без выщербленных краев, поверхность их должна быть гладкой и однородной. Таблетки должны обладать достаточной прочностью и не должны крошиться. Время распадаемости таблеток, не покрытых оболочкой, не должно превышать 15 мин.

Таблица 1. Влияние массы на геометрические параметры таблеток на основе яблочного жмыха

Состав таблеточной массы	Масса ингредиентов, г	Высота, мм	Отношение высоты к диаметру, %	Требования ОСТ 64-072-89 к отношению высоты к диаметру, %
Яблочный жмых	0,50	2,5	19,23	30-40%
	0,75	3,8	29,23	
	0,80	4,1	31,53	
	1,00	5,0	38,46	
	1,10	5,5	42,31	
Яблочный жмых и каолин	0,25 + 0,75	3,8	29,23	
	0,50 + 0,50	4,0	30,76	

Таким образом, таблетки, полученные из яблочного жмыха, не отвечали требованиям нормативной документации. Наличие выщербленных краев и хрупкость таблеток, вероятнее всего, обусловлено слабой когезией под давлением и свидетельствует о необходимости применения связующих веществ для обеспечения прочности прессуемых таблеток.

Исходя из полученных данных (табл. 1) таблетка состава 0,50 г яблочного жмыха и 0,50 г каолина удовлетворяла требованиям ОСТ 64-072-89 по показателю «Отношение высоты к диаметру» и была выбрана для дальнейших исследований.

Полученные таблетки имели белый цвет с коричневыми вкраплениями, цилиндрическую форму с плоскими, гладкими поверхностями, цельными краями, что отвечает нормативной документации ОФС.1.4.1.0015.15 по показателю «Описание». Добавление каолина в таблетки из яблочного жома увеличило время их распадаемости до 12 мин, но они, по-прежнему, соответствуют ОФС.1.4.1.0015.15 по показателю «Распадаемость». Однако, согласно полученным данным (табл. 1), увеличение концентрации каолина на 25% приводит к снижению отношения высоты таблетки к диаметру на 1,5%, что, возможно, связано с увеличением прессуемости яблочного жмыха, за счет уменьшения улучшения упругопластических свойств таблеточной массы.

Следующей задачей данного исследования являлось сравнительное изучение сорбционных свойств различных лекарственных форм препарата на основе яблочного жмыха. Согласно полученным данным (табл. 2) сорбционная емкость измельченного и прессованного яблочного жмыха одинакова. Это служит доказательством того, что прессование не изменяет структуру и пористость сорбента.

Таблица 2. Сорбционная активность и степень извлечения тяжелых металлов в зависимости от лекарственной формы и состава сорбента

Вид препарата	Количество ингредиентов, г	Zn^{2+}		Ni^{2+}	
		A_T, мг/г	α, %	A_T, мг/г	α, %
Порошок яблочного жмыха	1,00	61,33±0,50	74,88±0,53	51,43±0,50	70,08±0,53
Таблетки из порошка яблочного жмыха	1,00	61,36±0,50	74,88±0,53	51,43±0,50	70,08±0,50
Таблетки из порошка яблочного жмыха и каолина	0,50 + 0,50	59,50±0,50	72,80±0,53	49,30±0,50	67,20±0,53

Исходя их литературных данных [3], мы предполагали, что введение каолина не только должно способствовать улучшению фармацевтико-технологических параметров лекарственной формы, но и увеличению терапевтического эффекта энтеросорбента, так как главным свойством белой глины считается ее адсорбирующая способность в отношении токсинов, микроорганизмов и тяжелых металлов. Сорбция ионов металла обусловлена их взаимодействием с электродонорным основным центром, образованным поверхностным атомом кислорода каолина [4] (рис. 1).

Однако, согласно полученным данным, при введении в яблочный жмых каолина не наблюдается роста сорбционной активности и степени извлечения тяжелых металлов, а напротив – небольшое понижение (табл. 2). Следовательно, каолин и яблочный жмых не проявляют аддитивных свойств, что дает основание полагать об их негативном влиянии на сорбционную активность друг друга.

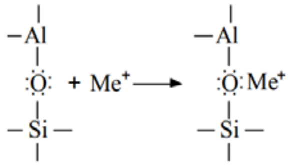

Рис. 1. Схема сорбции ионов металла поверхностным атомом кислорода каолина

Поскольку сорбционная активность яблочного жмыха, обусловлена наличием пектина, имеющим в своем составе карбоксильные и гидроксильные группы галактуроновой кислоты, способствующих хелатообразованию с ионами d- металлов [8], а на поверхности каолина (а именно базальных гранях и ребрах частиц) имеются как кислотные, так и основные поверхностные центры [4], то при контакте с пектином электроноакцепторные льюисовские центры каолина в первую очередь реагируют с карбоксильным кислородом галактуроновой кислоты, имеющим заполненную внешнюю орбиталь (рис. 2).

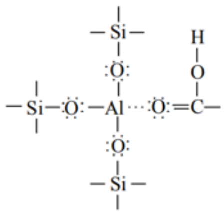

Рис. 2. Схема взаимодействия карбоксильных групп галактуроновой кислоты с электроноакцепторными центрами каолина

Вероятно, что в результате такого взаимодействия происходит инактивация галактуроновой кислоты из-за перераспределения электронной плотности и снижения полярности связи -ОН карбоксильной группы. В свою очередь адсорбция галактуроновой кислоты приводит к экранированию электронодонорного атома кислорода, который является основным центром адсорбции ионов тяжелых металлов и сокращению активной поверхности каолина.

Таким образом, галактуроновая кислота и каолин оказывают не синергетическое, как мы предполагали, а антагонистическое влияние на сорбционные свойства друг друга. Однако, такое влияние оказывается слабым, так как согласно экспериментальным данным сорбционная активность таблеточной массы снижается всего на 4% по сравнению с порошкообразной формой.

Заключение

Полученные экспериментальные данные показывают, что для получения таблеток на основе яблочного жмыха необходимо использование вспомогательного вещества, в качестве которого исследован каолин. Установлено, что введение каолина способствует улучшению технологических показателей изучаемого сорбента, разработанный состав в соотношении 0,50 г яблочного жмыха и 0,50 г каолина соответствуют по фармацевтико-технологическим свойствам требованиям, предъявляемым нормативно-технической документацией к данной лекарственной форме. Добавление каолина незначительно, на 4%, снижает сорбционную активность яблочного жмыха в составе таблетки в отношении ионов тяжелых металлов по сравнению с порошкообразной формой. Таким образом, показана целесообразность использования каолина в качестве вспомогательного вещества для получения таблетированной формы пектинсодержащего энтеросорбента, к преимуществам которого относятся: природное происхождение, низкая токсичность, доступность сырья, простота и экономичность технологии изготовления, удобство и простота применения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно – технической сфере» в рамках договора №12111ГУ/2017.

Литература (references)

1. Веприкова Е.В., Щипко М.Л., Кузнецова С.А. и др. Сорбция органических веществ, моделирующих различные факторы интоксикации, энтеросорбентом из луба коры березы // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – Т.18, №3. – С. 239-247. [Veprikova E.V., Shhipko M.L., Kuznecova S.A. i dr. *Himija v interesah ustojchivogo razvitija*. Chemistry for the Benefit of Continuous Development. – 2010. – V.18, N3. – P. 239-247. (in Russian)]
2. Моцар В.С., Волошина И.Н. Использование вспомогательных веществ при производстве таблеток // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – Т.24, №4. – С. 147-152. [Mochar V.S., Voloshyna I.N. *Aktual'nye nauchnye issledovanija v sovremennom mire*. Topical scientific research in the modern world. – 2017. – V. 24, N4. – P. 147-152. (in Russian)]
3. Омарова Р.А., Сакипова З.Б., Караубаева А.А. Перспективы использования в фармации каолинитовых глин // Вестник КазНМУ. – 2013. – Т.3, №5. – С. 56-58. [Omarova R.A., Sakipova Z.B., Karaubaeva A.A. *Vestnik KazNMU*. Bulletin of the Kazakh National Medical University. – 2013. – V.3, N5. – P. 56-58. (in Russian)]
4. Прокофьев В.Ю., Разговоров П.Б. Физико-химические процессы, протекающие при введении каолиновых глин в растительные масла // Химия растительного сырья. – 2010. – №2. – С. 159-164. [Prokof'ev V.Ju., Razgovorov P.B. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of vegetable raw materials. – 2010. – N2. – P. 159-164. (in Russian)]
5. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И. Изучение адсорбционной активности энтеросорбентов различной природы по отношению к катионам свинца // Вестник ВГУ, Серия «Химия. Биология. Фармация». – 2016. – №1. – С. 21-24. [Ryabinina E.I., Zotova E.E., Ponomareva N.I. *Vestnik VGU, Serija «Himija. Biologija. Farmacija»*. Bulletin of Voronezh State University, Series "Chemistry. Biology. Pharmacy". – 2016. – N1. – P. 21-24. (in Russian)]
6. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И., Андреева Н.А. Сорбционная активность яблочного жома по отношению к ионам цинка, меди и никеля // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2015. – Т.18, №2. – С.78-82. [Ryabinina E.I., Zotova E.E., Ponomareva N.I., Andreeva N.A. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny*. Applied Information Aspects of Medicine. – 2015. – V.18, N2. – P.78-82. (in Russian)]
7. Рябинина Е.И., Тимашова А.А., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И. Разработка энтеросорбентов на основе свекловичного жома с повышенной активностью в отношении ионов цинка, меди и никеля // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т.19, №4. – С.11-15. [Ryabinina E.I., Timashova A.A., Zotova E.E., Ponomareva N.I. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny*. Applied Information Aspects of Medicine. – 2016. – V.19, N4. – P.11-15. (in Russian)]
8. Хотимченко Ю.С., Одинцова М.В., Ковалев В.В. Полисорбовит. – Томск: НТЛ, 2001. – 132 с. [Hotimchenko Ju.S., Odincova M.V., Kovalev V.V. *Polisorbovit*. Polisorbovit. – Tomsk: NTL, 2001. – 132 p. (in Russian)]
9. Onishchenko D., Reva V. Sorption properties of carbon – base materials from sphagnum moss // Chemistry and Technology of Fuels Oils. – 2013. – V.49. – P. 93-98.

Информация об авторах

Рябинина Елена Ивановна – кандидат химических наук, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: ryabinina68@mail.ru

Зотова Елена Евгеньевна – кандидат химических наук, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: zotova1109@yandex.ru

Никитина Татьяна Николаевна – кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: ilyushina_t@mail.ru

Андреева Наталья Александровна – провизор АМП «Здоровый город», Воронеж. E-mail: natalian2304@gmail.com