

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №2

2020



УДК 615.015:634.11

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.27

**ЭНТЕРОСОРБЕНТ ДВОЙНОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ЯБЛОЧНЫХ ВЫЖИМОК
© Рябинина Е.И., Никитина Т.Н., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И., Терских А.П.***Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10**Резюме*

Цель. На основе яблочных выжимок разработать состав таблеток, обладающих и сорбционной и регидратирующей способностью, и изучить их характеристики.

Методика. В качестве объекта исследования использовали сухие яблочные выжимки сорта. Таблетки из порошка яблочных выжимок с добавлением кукурузного крахмала и солей (NaCl, KCl, Na₃C₆H₅O₇) получали методом штемпельного прессования. Оценка качества готовых таблеток проводили согласно требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 по показателям: описание, однородность массы и распадаемость. Определение сорбционной активности таблетки по отношению к ионам цинка и никеля проводили титриметрическим методом с использованием раствора трилона Б и индикатора эриохром черный Т.

Результаты. Разработанный состав таблеток в соотношении 0,50 г яблочных выжимок, 0,25 г кукурузного крахмала, 0,10 г NaCl, 0,10 г KCl и 0,05 г Na₃C₆H₅O₇ соответствуют по фармацевтико-технологическим свойствам требованиям, предъявляемым нормативно-технической документацией к данной лекарственной форме. Показана целесообразность использования кукурузного крахмала в качестве вспомогательного вещества для получения таблетированной формы пектинсодержащего энтеросорбента. Доказано, что добавление вспомогательного вещества и электролитов не снижает сорбционную активность яблочных выжимок в составе таблетки в отношении ионов тяжелых металлов.

Заключение. Разработанная таблетированная форма на основе яблочных выжимок, обладая высокой сорбционной активностью, имеет еще ряд преимуществ: природное происхождение, низкая токсичность, доступность сырья, простота и экономичность технологии изготовления, удобство и простота применения. А наличие в составе таблетки регидратирующего комплекса солей обеспечивает ее применение как препарата двойного назначения.

Ключевые слова: яблочные выжимки, сорбент, крахмал, регидратирующий препарат

**DUAL-PURPOSE ENTEROSORBENT MADE ON THE BASIS OF THE PRESSED APPLE SKINS
Ryabinina E.I., Nikitina T.N., Zotova E.E., Ponomareva N.I., Terskih A.P.***Voronezh N. N. Burdenko State Medical University, 10, Studencheskaja St., 394036, Voronezh, Russia**Abstract*

Objective. To develop the composition of tablets having both sorption and rehydration capacity on the basis of the pressed apple skins (pomace) and to study their characteristics.

Methods. Dry pressed apple skins were used as the object of research. Tablets made from dry pressed apple skins powder with the addition of corn starch and several salts (NaCl, KCl, Na₃C₆H₅O₇) were produced by stamp pressing. The quality of the manufactured tablets was evaluated in accordance with the requirements of the General Pharmacopoeia Article 1.4.1.0015.15 by the following indicators: description, mass homogeneity and disintegration. Determination of the sorption activity of the tablet in relation to zinc and nickel ions was carried out by the titration method using a solution of Trilon B and eriochrome black T indicator.

Results. The developed composition of tablets in the ratio of 0,50 g of pressed apple skins, 0,25 g of corn starch, 0,10 g of NaCl, 0,10 g of KCl and 0,05 g of Na₃C₆H₅O₇ meets the pharmaceutical and technological requirements of the regulatory and technical documentation for this dosage form. The reasonability of using corn starch as an auxiliary substance for obtaining a tableted form of pectin-containing enterosorbent is clearly demonstrated. It is also proved that the addition of an auxiliary substance and electrolytes does not reduce the sorption activity of pressed apple skins in the tablet

composition against heavy metal ions.

Conclusion. The developed tableted form based on pressed apple skins characterized by a high sorption activity has a number of advantages: natural origin, low toxicity, availability of raw materials, simplicity and cost-effectiveness of manufacturing technology, convenience and ease of use. In addition, the presence of a rehydrating complex of salts in the tablet ensures its use as a dual-purpose drug.

Keywords: pressed apple skins, sorbent, starch, tablet, rehydrating preparation

Введение

Пищеварительная система является одной из наиболее чувствительных систем человеческого тела. Каждый день желудочно-кишечный тракт перерабатывает огромное количество пищи и воды. Однако качество продуктов и источников воды может быть весьма сомнительным. Продукция может быть заражена вирусами, микроорганизмами, тяжелыми металлами и другими токсинами. Зачастую сильная интоксикация сопровождается диареей и рвотой, что приводит к потере большого количества жидкости и необходимых для организма микроэлементов. Поэтому обязательными компонентами лечения интоксикации являются не только энтеросорбенты, но и препараты восстанавливающие водно-солевой баланс организма. К средствам лечения интоксикации у взрослых и детей относят одни и те же группы препаратов. Однако для детского организма необходимо более тщательно подбирать дозировку и лекарственную форму препаратов. Для детей при интоксикации показано применение сорбентов: «Полисорб МП», «Энтеросгель», «Смекта», «Полифепан» и регидратирующего препарата «Регидрон», для восстановления обезвоживания [7].

Исследования последних лет показали, что сорбенты растительного происхождения содержащие пищевые волокна, такие как нерастворимые (лигнин, целлюлоза, хитин), так и растворимые (пектин, инулин), способны эффективно связывать ионы тяжелых металлов [6] и органические вещества [2]. Установлено [3], что курс энтеросорбции с применением пектиновых сорбентов более эффективен, чем курс лигнинсодержащего сорбента, и способствует восстановлению морфологических изменений в печени и почках, формирующихся при интоксикации солями тяжелых металлов.

Фармацевтический рынок России предлагает энтеросорбенты на основе высокоочищенного пектина. Однако, производство пектина дорогой и трудоемкий процесс. В данной работе мы предлагаем, не прибегая к выделению пектина, использовать в качестве энтеросорбента яблочные выжимки, содержащие около 18% пектина и 28,8% клетчатки [11]. Для восстановления водно-солевого и кислотно-щелочного баланса организма используют регидратирующий комплекс солей, включающий в себя: калия хлорид, натрия хлорид и натрия цитрат [7].

Цель исследования – на основе яблочных выжимок разработать состав таблеток, обладающих и сорбционной и регидратирующей способностью, и изучить их характеристики.

Методика

В качестве объекта исследования использовали выжимки яблок сорта «Синап орловский» (*Malus Sinap Orlovskiy*), полученные после переработки плодов на сок, высушенные воздушно-сухим способом (влажность $8,1 \pm 0,5\%$) и измельченные до порошкообразного состояния с размером частиц 0,5-1,0 мм.

Таблетки из порошка яблочных выжимок без добавления и с добавлением кукурузного крахмала (ГОСТ Р 51985-2002) и электролитов 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. 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 таблетки по отношению к ионам цинка и никеля проводили согласно методике [8]. К 50 мл 0,025 М раствора хлорида никеля или 0,025 М раствора ацетата цинка добавляли 1 таблетку, оставляли на 1 ч. 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 0,025 М раствором трилона Б с индикатором эриохромом черным Т.

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

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

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

где m – масса яблочных выжимок 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

Согласно литературным данным сорбционная активность порошка из яблочных выжимок в отношении ионов тяжелых металлов значительно выше, чем у широко применяемых в медицинской практике энтеросорбентов – активированного угля и лигнинсодержащего препарата «Полифепан» [9] и не уступает пектинсодержащему препарату «Карбопект» [1]. Однако, следует отметить, что помимо эффективности лекарственного средства, большое значение имеет его состав и лекарственная форма, особенно в лечении детей. Так, препарат «Карбопект», обладающий высокой сорбционной активностью, помимо пектина, содержит 50% активированного угля, с применением которого педиатры рекомендуют подождать до семи лет [7]. Таблетированные формы, по сравнению с другими лекарственными формами, наиболее удобны для применения и хранения, имеют высокую экономичность, компактность, устойчивы к воздействию неблагоприятных факторов, но содержат вспомогательные вещества, которые могут влиять на фармацевтико-технологические параметры лекарственной формы [8].

Для оценки возможности создания таблетированной формы из порошка яблочных выжимок нами ранее были определены технологические свойства данного порошка и установлено, что он обладает удовлетворительной сыпучестью и может прессоваться без предварительной грануляции [8]. Полученные из порошка яблочных выжимок таблетки массой 1,0 г, имели коричневый цвет, цилиндрическую форму с гладкими поверхностями. По отношению высоты к диаметру (38,46%) и распадаемости (10 мин.) таблетки отвечали требованиям ОСТ 64-072-89 и ОФС.1.4.2.0009.15, но были хрупкими и имели выщербленные края, что не соответствовало нормативной документации (табл. 1).

Таблица 1. Влияние массы на геометрические параметры таблеток на основе яблочных выжимок

Состав таблеточной массы	Масса ингредиентов, г	Высота, мм	Отношение высоты к диаметру, %	Требования ОСТ 64-072-89 к отношению высоты к диаметру, %
Яблочные выжимки [8]	1,00	5,0	38,46	30–40
Яблочные выжимки, кукурузный крахмал и соли соляной и лимонной кислот	0,50 + 0,25 + 0,10 NaCl + 0,10 KCl + 0,05 Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇	5,0	39,09	

Для обеспечения прочности прессуемых таблеток необходимо применение вспомогательных веществ. Широко используемым вспомогательным веществом в фармацевтической технологии является крахмал, который выполняет различные функции в составе таблеток. В фармацевтических рецептурах используют как картофельный, так и кукурузный крахмалы, для обеспечения связывания компонентов таблеточной массы и сохранения однородности состава при таблетировании, а также в качестве дезинтегранта, для обеспечения достижения необходимого

времени распадаемости и степени высвобождения действующего вещества из таблетки [4]. Собственный выбор в пользу кукурузного крахмала обусловлен тем, что в нем присутствует тринадцать аминокислот: Ala, Val, Gly, Ile, Leu, Pro, Thr, Ser, Met, Phe, Asp, Glu и Lys, а в картофельном семь. Сумма аминокислот в пересчете на сухое вещество в кукурузном крахмале составляет 2,2%, что в два раза выше, чем в картофельном [5]. Это свидетельствует о высокой пищевой ценности и пользе кукурузного крахмала, способного активизировать формирование мышечной массы и питать нервные клетки.

На первом этапе разработки состава комбинированного энтеросорбента, исходя из инструкций по применению препаратов «Регидрон» и «Карбопект», нами был определен количественный состав регидратирующих солей (0,10 г натрия хлорида, 0,10 г калия хлорида и 0,05 г натрия цитрата), необходимый при разовом приеме 1,00 г энтеросорбента, так как при введении слишком большого количества компонентов «Регидрона» возможно возникновение гипернатриемии и гиперкалиемии. У пациентов со сниженной функцией почек может возникнуть метаболический алкалоз.

Исходя из полученных данных (табл. 1) таблетка состава 0,50 г яблочных выжимок, 0,25 г кукурузного крахмала, 0,10 г натрия хлорида, 0,10 г калия хлорида и 0,05 г натрия цитрата 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 кукурузного крахмала и солей в таблетки из яблочных выжимок понизило время их распадаемости до 9,5 минут, что соответствует ОФС.1.4.1.0015.15 по показателю «Распадаемость». Однако, хранение данных таблеток на воздухе в течение нескольких часов увеличило время распадаемости до 15 минут и более, что вероятнее всего обусловлено сорбцией паров воды зернами крахмала, приводящей к их структурным изменениям [10]. Данный фактор также свидетельствует о том, что при разработке упаковочного материала для данной лекарственной формы энтеросорбента необходимо учитывать его высокую гигроскопичность.

Следующей задачей данного исследования являлось сравнительное изучение сорбционных свойств сорбентов на основе яблочных выжимок от их состава. Согласно полученным данным (табл. 2) сорбционная активность таблеток из порошка яблочных выжимок и комбинированных таблеток на основе яблочных выжимок в пересчете на один грамм сорбента одинакова. Это служит доказательством того, что вспомогательные компоненты не изменяют структуру и пористость сорбента. При этом степень извлечения ионов цинка и никеля снизилась практически в два раза, что связано с уменьшением доли пектина в комбинированном сорбенте на 50% и свидетельствует об отсутствии сорбционной активности кукурузного крахмала в отношении этих ионов.

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

Вид препарата	Количество ингредиентов, г	Zn ²⁺		Ni ²⁺	
		Ат, мг/г	α, %	Ат, мг/г	α, %
Порошок яблочных выжимок	1,00	61,33±0,50	74,88±0,53	51,43±0,50	70,08±0,53
Таблетки из яблочных выжимок, кукурузного крахмала и солей соляной и лимонной кислот	0,50 + 0,25 + 0,10 NaCl + 0,10 KCl + 0,05 Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇	58,83±0,50	36,00±0,50	49,90±0,45	34,00±0,40

Заключение

Полученные экспериментальные данные показывают, что для получения таблеток на основе яблочных выжимок необходимо использование вспомогательного вещества, в качестве которого исследован кукурузный крахмал. Установлено, что введение кукурузного крахмала способствует улучшению технологических показателей изучаемого сорбента. Разработанный состав в соотношении 0,50 г яблочных выжимок, 0,25 г кукурузного крахмала, 0,10 г натрия хлорида, 0,10 г калия хлорида и 0,05 г натрия цитрата соответствуют по фармацевтико-технологическим

свойствам требованиям, предъявляемым нормативно-технической документацией к данной лекарственной форме. Добавление вспомогательных веществ не снижает сорбционную активность яблочных выжимок в составе таблетки в отношении ионов тяжелых металлов. Таким образом, показана целесообразность использования кукурузного крахмала 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. Наличие в составе таблетки регидратирующего комплекса солей обеспечивает ее применение как препарата двойного назначения.

Литература (references)

1. Андреева Н.А., Васюшкин С.В., Бунина Н.В. и др. Разработка состава и исследование свойств новых комбинированных пектинсодержащих энтеросорбентов на основе яблочных выжимок // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2017. – №67. – С.74-77. [Andreeva N.A., Vasyushkin S.V., Bunina N.V. i dr. *Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ya*. Scientific and medical Bulletin of the Central Chernozem region. – 2017. – N67. – P. 74-77. (in Russian)]
2. Веприкова Е.В., Щипко Е.В., Щипко М.Л. 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 sustainable development. – 2010. – V.18, N3. – P. 239-247. (in Russian)]
3. Гутникова А.Р., Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Исмаилова М.Г. и др. Оценка эффективности разных энтеросорбентов в коррекции морфологических изменений в печени и почках крыс, вызываемых солями тяжелых металлов // Вестник фармации. – 2010. – №4(50). – С. 54-59. [Gutnikova A.R., Mavlyan-Xodzhaev R.Sh., Ismailova M.G. i dr. *Vestnik farmacii*. Bulletin of pharmacy. – 2010. – N4(50). – P. 54-59. (in Russian)]
4. Жилиякова Е.Т., Попов Н.Н., Новикова М.Ю. и др. Изучение физико-химических характеристик крахмала картофельного и крахмала кукурузного с целью создания пролонгированных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – №4(99). – С. 98-105. [Zhilyakova E.T., Popov N.N., Novikova M.Yu. i dr. *Nauchny'e vedomosti BelGU. Seriya Medicina. Farmaciya*. Scientific Bulletin of the Belgorod state University. Medicine Series. Pharmacy. – 2011. – N4(99). – P. 98-105. (in Russian)]
5. Литвяк В.В., Качерская С.П., Куваева З.И. Количественное содержание аминокислот в нативных и модифицированных крахмалах // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2011. – №1. – С. 98-103. [Litvyak V.V., Kacherskaya S.P., Kuvaeva Z.I. *Izvestiya nacional'noj akademii nauk Belorussii. Seriya himicheskie nauki*. News of the national Academy of Sciences of Belarus. Chemical science series. – 2011. – №1. – P. 98-103. (in Belarusian)]
6. Никифорова Т.Е., Козлов В.А., Модина Е.А. Сольватационно-координационный механизм сорбции ионов тяжелых металлов целлюлозосодержащим сорбентом из водных сред // Химия растительного сырья. – 2010. – №4. – С. 23-30. [Nikiforova T.E., Kozlov V.A., Modina E.A. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. Chemistry of plant raw materials. – 2010. – N4. – P. 23-30. (in Russian)]
7. Рапопович С. Ротавирусная инфекция у детей: симптомы и лечение / Вести медицины. 10.02.2020. URL:<https://med.vesti.ru/articles/beremennost-i-deti/rotavirusnaya-infektsiya-u-detey-simptomi-lechenie> [Rapopovich S. *Vesti mediciny*. Bulletin of medicine. 10.02.2020. URL:<https://med.vesti.ru/articles/beremennost-i-deti/rotavirusnaya-infektsiya-u-detey-simptomi-lechenie> (in Russian)]
8. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Никитина Т.Н., Андреева Н.А. Влияние каолина на свойства таблетированной формы на основе яблочного жмыха // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №2 – С. 168-173. [Ryabinina E.I., Zotova E.E., Nikitina T.N., Andreeva N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – T.17, N2 – P. 168-173. (in Russian)]
9. 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 the Voronezh state University. Series "Chemistry. Biology. Pharmacy". – 2016. – N1. – P. 21-24. (in Russian)]
10. Угрозов В.В., Шебершнева Н.Н., Филиппов А.Н., Сидоренко Ю.И. Сорбция и десорбция паров воды зернами нативного крахмала некоторых культур // Коллоидный журнал. – 2008. – Т.70, №3. – С. 402-407.

[Ugrozov V.V., Shebershneva N.N., Filippov A.N., Sidorenko Yu.I. *Kolloidny`j zhurnal*. Colloid magazine. – 2008. – V.70, N3. – P. 402-407. (in Russian)]

11. Юрьева Е.В., Бабушкин В.А., Негреева А.Н. Использование сухих яблочных выжимок в подкормке порослят-сосунков и рационе отъемышей // Достижения науки и техники АПК. – 2011. – №8. – С. 58-60. [Yur`eva E.V., Babushkin V.A., Negreeva A.N. *Dostizheniya nauki i texniki APK*. Achievements of science and technology in agriculture. – 2011. – N8. – P. 58-60. (in Russian)]

Информация об авторах

Рябинина Елена Ивановна – кандидат химических наук, доцент кафедры химии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: ryabinina68@mail.ru

Никитина Татьяна Николаевна – кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: ilyushina_t@mail.ru

Зотова Елена Евгеньевна – кандидат химических наук, доцент кафедры химии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко E-mail: zotova1109@yandex.ru

Пономарева Наталия Ивановна – доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой химии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: kafneorgvma@yandex.ru

Терских Анастасия Петровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: pharmchem.vgma@mail.ru