

Разработка проекта фармакопейной статьи на субстанцию сфагнома бурого (*Sphagnum fuscum* L.)*

Келус Н.В., Шейкин В.В., Гундарева А.Е., Кайдаш О.А.

Elaboration the project of officinal article on the substance of brown sphagnum (*Sphagnum fuscum* L.)

Kelus N.V., Sheykin V.V., Gundareva A.Ye., Kaidash O.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск.

© Келус Н.В., Шейкин В.В., Гундарева А.Е., Кайдаш О.А.

С целью поиска эффективных сорбентов растительного происхождения изучены адсорбционные свойства трех видов сырья широко распространенных в Западной Сибири сфагновых мхов (*S. fuscum*, *S. balticum*, *S. fallax*). Из них наибольшие значения адсорбционной активности по модельным веществам-маркерам характерны для вида *S. fuscum*. Изучены физико-химические и технологические свойства субстанций данного вида, которые внесены в проект фармакопейной статьи.

Ключевые слова: энтеросорбенты, адсорбция, растительное сырье, *Sphagnum fuscum*, *Sphagnum balticum*, *Sphagnum fallax*.

Having purposed to find efficient vegetable sorbents, adsorptive qualities of solid raw materials of 3 sorts of wide-spread in West Siberia sphagnous mosses (*S. fuscum*, *S. balticum*, *S. fallax*) was learnt. The largest values of adsorptive activities according to markers (model substances) from them are typical to species of *S. fuscum*. Physical-chemical and technological qualities of substances of this species brought in project of officinal article are learnt.

Key words: enterosorbents, adsorbtion, vegetative raw material, *Sphagnum fuscum*, *Sphagnum balticum*, *Sphagnum fallax*.

УДК 615.322:582.323:615.11

Введение

Возрастающее влияние ксеногенной нагрузки на человека определяет актуальность эфферентной терапии, в частности энтеросорбции, основанной на связывании и выведении из организма через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) эндогенных и экзогенных веществ при помощи энтеросорбентов (ЭС).

В поиске новых эффективных препаратов ЭС исследователи делают ставку на природные комплексы, среди которых заметным преимуществом пользуется растительное сырье [1].

В целом современную тенденцию роста интереса к лекарственным средствам (ЛС) растительного происхождения можно объяснить многочисленными научными и научно-популярными публикациями, способствующими повышению уровня информированности врачей и пациентов об эффективности и безопасности таких ЛС.

При производстве лекарственных препаратов важна стандартизация исходного лекарственного растительного сырья (ЛРС). Перечень показателей качества сырья, включаемых в проект нормативной документации (НД), определяется в зависимости от путей использования ЛРС. Методы анализа, вводимые в проект НД, должны позволить фармацевтическим производствам оценить качество используемого сырья по нужным показателям [4].

Учеными Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) были изучены адсорбционные свойства 31 вида водно-болотных растений Западной Сибири, 8 из которых проявляют выраженные адсорбционные свойства (мхи рода *Sphagnum*). Самую высокую адсорбционную активность, сопоставимую с активностью угля активированного, проявили *S. fuscum*, *S. balticum*, *S. fallax*. Кроме того, указанные виды характеризуются значительной и доступной сырьевой базой [1].

* Работа выполнена под руководством доктора фармацевтических наук В.С. Чучалина

Цель настоящей работы — выявить наиболее перспективный вид для получения препарата с высокой адсорбционной активностью и составить проект фармакопейной статьи.

Материал и методы

В работе исследовали адсорбционные свойства дерновины трех видов сфагновых мхов (*S. fuscum*, *S. balticum*, *S. fallax*), собранных на территории Западно-Сибирской равнины (в болотистых районах Томской области) в период с 2009 по 2010 г. Собранные образцы сырья высушивали в тени при температуре не выше 35 °С в хорошо проветриваемом помещении. После сушки образцы сырья измельчали на шаровой и планетарной мельнице.

В качестве маркеров, имитирующих токсиканты средней молекулярной массы, использовали красители метиленовый синий и метиловый оранжевый. Маркерами для определения белоксвязывающей активности послужили высокомолекулярные вещества — желатин и бычий сывороточный альбумин.

Определение адсорбционной активности объектов по метиленовому синему и метиловому оранжевому проводили согласно методике ГОСТ 4453-74 для угля активного осветляющего древесного порошкообразного. При спектрофотометрическом определении метиленового синего был использован максимум поглощения 396 нм, метилового оранжевого — 481 нм.

Адсорбционная активность по желатину и альбумину определялась согласно методике, описанной в работе В.И. Решетникова [3]. При спектрофотометрическом определении желатина был использован максимум поглощения 560 нм, альбумина — 280 нм.

Адсорбционную активность исследуемых объектов выражали в миллиграммах на 1 г сухой массы.

В качестве эталонов ЭС использовали субстанции угля активированного, полисорба и полифепана. Уголь активированный представляет собой гидрофобный адсорбент, имеющий в своей структуре все типы пор; полисорб — полимерный высокодисперсный кремния диоксид, имеющий непористую структуру; полифепан — природный полимер, содержащий в своей структуре значительное количество функциональных групп.

После выявления вида (*S. fuscum*) с максимальной адсорбционной активностью по модельным веществам

проводилось исследование физико-химических и технологических свойств субстанций, полученных на различных измельчающих машинах.

Макроскопические признаки субстанций определялись визуально. Исследование микроскопических признаков (формы и размера частиц) сырья проводили с помощью инвертированного микроскопа «Биомед 3И» с высокоразрешающей цифровой фотокамерой.

Влажность сырья, общую золу и микробиологическую чистоту оценивали в соответствии с методами Государственной фармакопеи 11-го и 12-го изданий.

Технологические свойства субстанций исследовали по показателям: смачиваемость поверхности порошков, насыпная плотность, пористость, фракционный состав, сыпучесть.

Фракционный состав определяли с помощью комплекта фармакопейных сит с различными диаметрами отверстий (1,0; 0,5; 0,25; 0,125 мм). Исследование насыпной плотности и сыпучести порошков проводили на приборах SVM 101 и GTL (Erweka, Германия).

Результаты исследований обрабатывали с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента и непараметрического *U*-критерия Манна—Уитни. Определяли среднее арифметическое *M* и его стандартную ошибку *m*. Вероятность ошибочного вывода не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что адсорбционная активность сфагновых мхов по маркерам: метиленовому синему, метиловому оранжевому, желатину, бычьему сывороточному альбумину неодинакова. Установлено, что значения адсорбционной активности *S. fuscum* выше по маркерам: метиленовому синему, желатину, бычьему сывороточному альбумину (табл. 1). В то же время для *S. balticum* характерно высокое значение адсорбционной активности по метиловому оранжевому.

На следующем этапе работы проводилось исследование свойств субстанций *S. fuscum*.

Влажность субстанции составляет $(8,0 \pm 0,1)\%$, общая зола — $(5,4 \pm 0,2)\%$. По макроскопическим признакам субстанции *S. fuscum*, полученные на планетарной и шаровой мельнице, практически не отличаются: представляют собой мелкодисперсные порошки бурого цвета со специфическим запахом и вкусом.

Таблица 1

Адсорбционная активность сфагновых мхов по различным маркерам ($M \pm m$)

Объект исследования	Адсорбционная способность по маркеру, мг/г			
	метиленовый синий	метиловый оранжевый	желатин	бычий сывороточный альбумин
<i>S. fuscum</i>	351,5 ± 9,3	11,4 ± 2,7	154,1 ± 27,8	382,0 ± 2,7
<i>S. balticum</i>	245,0 ± 17,8	20,2 ± 5,4	144,9 ± 6,2	262,7 ± 4,8
<i>S. fallax</i>	307,5 ± 21,7	3,8 ± 2,4	152,6 ± 3,4	338,3 ± 2,7

При рассмотрении порошков под микроскопом наблюдаются различия по размеру измельченных частиц — фрагментов хлорофиллоносных и водоносных (гиалиновых) растительных клеток. Фрагменты клеток растительного порошка, полученного при измельчении на шаровой мельнице, более крупные, их размеры варьируют от 0,1 до 0,3 мм (рис. 1). Фрагменты клеток растительного порошка, полученного при измельчении на планетарной мельнице, имеют размеры от 0,01 до 0,05 мм (рис. 2).

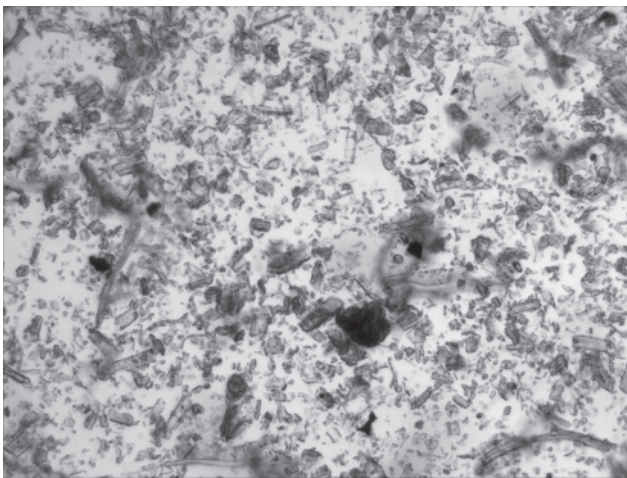


Рис. 1. Субстанция *S. fuscum*. Форма частиц субстанции, полученной при измельчении на шаровой мельнице. Ув. 120.

Растительные клетки представляют собой частицы анизодиаметрической формы (палочки, III группа частиц согласно классификации субстанций по форме частиц доминирующей фракции).

Порошки III группы с размером частиц более 100 мкм прессуются хуже, чем порошки мелкодисперсные. Они также не обладают сыпучестью, что объяс-

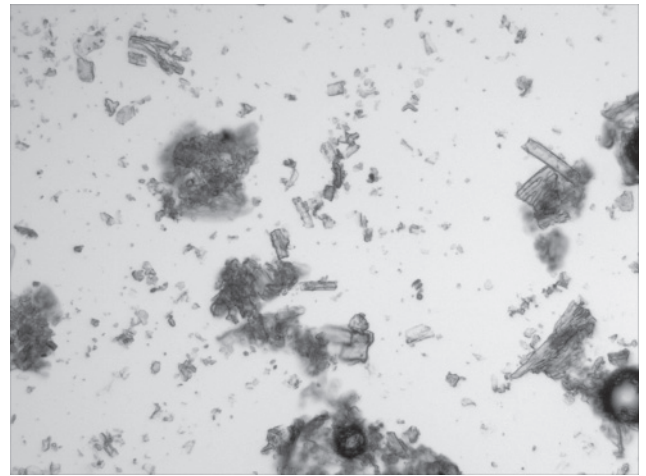


Рис. 2. Субстанция *S. fuscum*. Форма частиц субстанции, полученной при измельчении на планетарной мельнице. Ув. 120.

няется, вероятно, большей адгезией между частицами мелких фракций [2].

Микробиологические показатели следующие: КМА-ФАнМ — $5 \cdot 10^4$ КОЕ/г; дрожжи, плесень — $2,5 \cdot 10^2$ КОЕ/г; не обнаружены БГКП (колиформы), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

При исследовании свойств субстанций как сыпучих материалов проводилось изучение смачиваемости поверхности порошков, определение насыпной плотности, пористости, фракционного состава и сыпучести.

Поверхность порошков является гидрофобной, растекания жидкостей по поверхности не происходит ($L > 90^\circ$), наблюдается несмачивание.

Для субстанции, полученной на шаровой мельнице, насыпная плотность при свободной засыпке составила $0,08 \text{ г/см}^3$, при максимальном уплотнении — $0,15 \text{ г/см}^3$ (легкий порошок). Для субстанции, полученной на планетарной мельнице, насыпная плотность при свободной засыпке составила $0,12 \text{ г/см}^3$, при максимальном уплотнении — $0,23 \text{ г/см}^3$ (легкий порошок).

Пористость порошков составила 52 и 76% соответственно для субстанции, полученной на шаровой и на планетарной мельнице. Результаты анализа фракционного состава порошков представлены в табл. 2 и 3.

Установлено, что в исследуемых порошках в большом количестве содержится мелкая фракция (с размером частиц 0,125 мм) (табл. 2, 3). Для таких фракций характерна высокая сила когезии частиц друг к другу, что значительно ухудшает сыпучесть.

Таблица 2

Фракционный состав субстанции сфагнома, полученной на шаровой мельнице, % ($M \pm m$)

Содержание фракции, %				
Более 1 мм	От 0,5 до 1 мм	От 0,25 до 0,5 мм	От 0,125 до 0,25 мм	Менее 0,125 мм
0,4 ± 3,93	0,93 ± 0,13	46,8 ± 0,46	16,13 ± 0,35	35,73 ± 0,48

Таблица 3

Фракционный состав субстанции сфагнома, полученной на планетарной мельнице, % ($M \pm m$)

Содержание фракции, %				
Более 1 мм	От 0,5 до 1 мм	От 0,25 до 0,5 мм	От 0,125 до 0,25 мм	Менее 0,125 мм
0	0,4 ± 3,93	52,4 ± 0,23	25,2 ± 0,23	22,0 ± 0,46

При прессовании вытянутые частицы легко скользят относительно друг друга, не образуя прочных прессовок. По этим причинам порошки не обладают сыпучестью и не прессуются.

Кроме того, данные субстанции электризуются, трудно поддаются переработке, практически не просеиваются через сито, тяжело смешиваются со вспомогательными ингредиентами. Для использования таких порошков в производстве необходимо применение вспомогательных веществ, корректирующих сыпучесть и прессуемость готовой таблеточной массы.

При производстве препарата ЭС растительного происхождения целесообразнее использовать субстанцию сфагнома бурого (*S. fuscum*), полученную с помощью планетарной мельницы, так как порошок тонко диспергированного сырья проявляет в экспериментах высокую АА и имеет по сравнению с другой субстанцией сфагнома оптимальные технологические свойства (насыпная плотность).

Таким образом, процесс таблетирования исходной субстанции необходимо осуществлять с использованием грануляции, так как порошок состоит из частиц анизодиаметрической формы (палочки), частично смачивается водой, содержит большое количество мелкой фракции, не обладают сыпучестью, насыпная плотность порошка – менее 0,5 г/см³.

Следующим этапом работы являлось изучение адсорбционной активности субстанций *S. fuscum*, полу-

ченных на планетарной и шаровой мельнице, в сравнении с адсорбционной активностью эффективных ЭС (уголь активированный, полисорб, полифепан) по модельным веществам (табл. 4).

Таблица 4

Адсорбционная активность сфагновых мхов в сравнении с активностью современных препаратов энтеросорбентов, мг/г ($M \pm m$)

Объекты исследования	Адсорбционная активность, мг/г			
	Метиленовый синий	Метиловый оранжевый	Желатин	Бычий сывороточный альбумин
<i>S. fuscum</i> (шаровая мельница)	354,6 ± 5,2*	11,3 ± 2,3*	154,1 ± 2,8*	382,0 ± 1,9*
<i>S. fuscum</i> (планетарная мельница)	349,6 ± 5,5*	6,9 ± 1,6*	211,3 ± 7,7*	408,6 ± 0,4*
<i>S. balticum</i>	245,0 ± 7,8*	20,2 ± 3,8*	144,9 ± 6,2*	262,7 ± 3,4*
<i>S. fallax</i>	308,8 ± 4,7*	3,8 ± 2,4*	152,6 ± 3,4*	338,3 ± 4,7*
Уголь активированный	374,4 ± 0,8	137,2 ± 4,3	41,1 ± 4,1	308,4 ± 7,6
Полисорб	82,1 ± 8,9*	17,9 ± 2,2*	305,8 ± 2,6*	349,0 ± 5,6*
Полифепан	72,4 ± 1,7*	9,3 ± 1,5*	52,5 ± 8,5*	358,6 ± 3,3*

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с углем активированным, при $p \leq 0,05$

Данные, приведенные в табл. 4, показывают, что среди сфагновых мхов максимальной АА обладает сфагнум бурый (*S. fuscum*). При этом для субстанции сфагнома, полученной с помощью шаровой мельницы, характерны высокие значения АА по метиленовому синему. Для субстанции сфагнома, полученной с помощью планетарной мельницы, наблюдались высокие значения АА по желатину и БСА.

Для субстанции *S. fuscum*, полученной на планетарной мельнице, характерны высокие значения адсорбционной активности, что позволяет использовать ее для создания лекарственного препарата.

Заключение

Из трех видов сфагновых мхов (*S. fuscum*, *S. balticum*, *S. fallax*) наибольшие значения адсорбционной

активности по трем маркерам характерны для вида *S. fuscum*.

Таким образом, в качестве исходного сырья для получения таблетированного энтеросорбента целесообразно использовать высушенную дерновину сфагнома бурого (*S. fuscum*), измельченную на планетарной мельнице. Для данного порошка характерны значения адсорбционной активности, сопоставимые с эффективностью референтных ЭС. Полученные результаты предложены для оформления проекта фармакопейной статьи на субстанцию сфагнома бурого (*S. fuscum* L.).

Литература

1. Емианова С.В., Садчикова Н.П., Зуев А.П. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ // Хим-фарм. журн. 2007. Т. 41, № 1. С. 41—49.
2. Келус Н.В., Бабешина А.Г., Дмитрук С.Е. и др. Адсорбционная активность сырья // Бюл. сиб. медицины. 2009. Т. 8, № 4. С. 37—40.
3. Решетников В.И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм // Хим.-фарм. журн. 2003. Т. 37, № 5. С. 28—32.
4. Самылина И.А., Баландина И.А. Пути использования лекарственного растительного сырья и его стандартизация // Фармация. 2004. № 2. С. 39—41.

Поступила в редакцию 01.04.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах:

Н.В. Келус — ассистент кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

В.В. Шейкин — канд. фарм. наук, зав. лабораторией фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

А.Е. Гундарева — студентка 5-го курса фармацевтического факультета СибГМУ (г. Томск).

О.А. Кайдаш — студентка 5-го курса фармацевтического факультета СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции:

Келус Надежда Васильевна, тел. 8-913-874-2307; e-mail: knv07@mail.ru