микротайтер с 96 гнездами. Об антимикробной активности судили по изменении окраски реакционной смеси после окрашивания натрий-резазурином. Минимальная ингибирующая концентрация считалось то малое количество вещества, которое предотвращало превращение окраски реакционной смеси от голубой до розового цвета. Так как, розовый окраска показывает рост бактерий, а голубой окраска торможение роста.

Показано, что минимальная ингибирующая концентрация Cu(II) метал комплекса для *P. aeruginosa* BDU49 при pH 9,0 была 250 мкг/мл, а при pH 7,5 500 мкг/мл. В обоих щелочных значениях pH минимальная ингибирующая концентрация комплекса для теста культура бактерий *E. coli* BDU12, *K. pneumoniae* BDU44, *A. baumannii* BDU32 была 1000 мкг/мл.

Таким образом установлена что тест культура *P. aeruginosa* BDU49 проявляет высокую чувствительность к 1,3,5-триазапентадиенат [Cu (II)] метал комплексу, но сравнению с культурами *K. pneumoniae* BDU44, *A. baumannii* BDU32 и *E. coli* BDU12.

1. Barbazan P., Carballo R., Prieto I. et al. synthesis and characterization of several rhenium (I) complexes of 2-acetylpyridine and ferrocenyl carbaldehyde derivatives of 2-hydroxybenzoic acid hydrazide // J.Organomet.Chem., 2009, v.694, № 19, p.3102 – 3111.
2. Coates A., Hu Y., Bax R., Page C. The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs // Nat. Rev. Drug Discov., 2002, v.1, p. 895-910.
3. Chohan Z.H., Hazoor A., Shad A. et al. Some new biologically active metal-based sulphonamide // European Journal of Medicinal Chemistry, 2010, v.45, p.2893-290.
4. Day R.O., Furst D.E., Van Riel P.L., Bresnihan B. Progress in inflammation research, Antirheumatic Therapy. In Actions and Outcomes // Verlag, 2005, p.49–68.
5. Shixaliyev N.Q., Maharramov A.M., Gurbanov A.V. et al. Zinc(II)-1,3,5-triapentadienate complex as effective catalyst in Henry reaction // Catalysts today., 2013, v.217, p.76-79.

Трифонов О.Б.^{1,2}, Евдокимова О.В.³

Влияние процесса грануляции на качественный состав и количественное содержание биологически активных веществ в коре дуба

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
(Россия, Москва)

²АО «Красногорсклексредства»
(Россия, Красногорск)

³ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
(Россия, Москва)

doi:10.18411/spc-15-02-2019-04

idsp: sciencepublic-15-02-2019-04

Аннотация

Создание новых лекарственных форм является одним из основных способов расширения ассортимента лекарственных растительных препаратов. В настоящее время в России разработана новая лекарственная форма, не имеющая аналогов в мире, для лекарственных препаратов растительного происхождения в виде гранул резано-прессованных. Однако, для производства гранул резано-прессованных могут использоваться только те виды лекарственного растительного сырья, в которых не снижается содержание биологически активных веществ в процессе гранулирования и для которых возможно проведение с учетом особенностей анализа растительного сырья

стандартизации. Настоящие исследования должны показать, что качественный и количественный состав биологически активных веществ коры дуба и гранул, полученных из нее не изменен. В ходе эксперимента было установлено, что хроматографические профили для анализируемого сырья и гранул резано-прессованных полученных из него практически не отличаются. Процесс грануляции не повлиял на качественный состав фенольных соединений в коре дуба. Так же было показано, процесс грануляции не влияет на количественное содержание биологически активных веществ в анализируемом сырье и в гранулах резано-прессованных полученных из него.

Ключевые слова: гранулы резано-прессованные, дуба кора, биологически активные вещества

Введение

Создание новых лекарственных форм является одним из основных способов расширения ассортимента лекарственных растительных препаратов. В настоящее время в России разработана новая лекарственная форма, не имеющая аналогов в мире, для лекарственных препаратов растительного происхождения в виде гранул резано-прессованных. Гранулы резано-прессованные – лекарственная форма, представляющая гранулированное лекарственное растительное сырье в виде кусочков различной формы (цилиндрической, округлой или неправильной), предназначенных для получения водных извлечений [1]. Необходимость в создании данной лекарственной формы была продиктована тем фактом, что лекарственное растительное сырье в процессе переработке может представлять собой, как правило, измельченное сырье или порошок. Измельченному сырью и растительному порошку присущи низкие технологические свойства, например, плохой сыпучестью сырья, которая может затруднить их дозирование, особенно при работе на современных производственных линиях. Поэтому, для технологического обеспечения производства большинства видов лекарственных растительных препаратов, отпускаемых в частности в виде фильтр-пакетов, необходимо проведение его специальной предварительной обработки. Эта обработка заключается в увлажнение порошка лекарственного растительного сырья водяным паром при определенном давлении и получении гранул методом прямой грануляции с последующей стадией приведения их к требуемому размеру [2, 3]. Однако, для производства гранул резано-прессованных могут использоваться только те виды лекарственного растительного сырья, в которых не снижается содержание биологически активных веществ в процессе гранулирования [1] и для которых возможно проведение с учетом особенностей анализа растительного сырья стандартизации [2, 4].

Цель исследования. Оценить изменения в качественном и количественном составе биологически активных веществ в процессе получения гранул резано-прессованных из коры дуба.

Материалы и методы. Объектами изучения служили промышленные серии порошка коры дуба, соответствующие требованиям ФС.2.5.0071.18 «Дуба кора» [1] и экспериментальные серии гранул резано-прессованных коры дуба.

Для производства гранул резано-прессованных из коры дуба использовали измельченное лекарственное растительное сырье, проходящее сквозь сито с отверстиями размером 2 мм. Сырье подвергалось в течение 3-4 мин увлажнению насыщенным паром (давление насыщенного пара 3,5-5,5 кг-сила/см²) при постоянном

перемешивании (для равномерного распределения влаги). Далее увлажненное сырье поступало в прессовочную машину, откуда после продавливания увлажненной массы через сито с отверстиями размером 5-7 мм выходило в виде прессованных цилиндров длиной 10-30 мм, которые затем поступало в сушилку. Сырье после охлаждения за счет обдува воздухом, подавали на вальцовую машину, где измельчали до гранул проходящие сквозь сито с отверстиями размером 2 мм [2, 3].

Качественный анализ фенольных соединений в порошке и гранулах резано-прессованных коры дуба оценивали с помощью хроматографию в тонком слое сорбента на пластинках «TLC Silica gel 60 F254» Aluminium sheets (фирма MERCK, Германия) [5].

Аналитические пробы изучаемых видов сырья и гранул из них измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм.

Около 0,5 г измельченного сырья или гранул помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл спирта 50 %, нагревают с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 10 мин. После охлаждения до комнатной температуры извлечение фильтровали через бумажный фильтр. Экстракцию повторяли еще раз, фильтровали через бумажный фильтр. Оба фильтрата смешивали (испытуемый раствор).

В качестве раствора сравнения использовали раствора стандартного образца (СО) галловой кислоты, для чего около 0,05 г галловой кислоты (CAS N 5995-86-8, Fluka (США)) растворяли в 10 мл спирта 96 %. Срок годности раствора не более 1 мес при хранении в прохладном, защищенном от света месте.

На линию старта аналитической хроматографической пластинки размером 10×10 см в виде полос длиной 10 мм, шириной не более 2 мм наносили 10 мкл испытуемого раствора и рядом 2 мкл растворов СО галловой кислоты. Пластинку с нанесенными пробами сушили при комнатной температуре в течение 5 мин, помещали в камеру, выложенную изнутри фильтровальной бумагой, предварительно насыщенную в течение не менее 40 мин, смесью растворителей этилацетат – толуол – кислота муравьиная безводная – вода (30:10:5:2). Хроматографировали восходящим способом в камерах хроматографической фирмы Camag (Швейцария).

Для обработки хроматограммы применяли хлорида железа раствор 1 % в спирте 96%

Была использована система фотодокументирования «Reprostat 3» (фирма Camag, Швейцария) для получения фотографий хроматограмм. Фотографии были обработаны на компьютере с помощью программ Adobe Photostop 7.0.

Оценку содержания биологически активных веществ в порошке и гранулах резано-прессованных коры дуба проводили по дубильным веществам, в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0008.18 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [1].

Результаты и обсуждение. После прохождения фронтом растворителей около 80-90 % длины хроматографической пластинки от линии старта, ее вынимали из камеры, сушили до удаления следов растворителей. После обработки пластинку просматривают при дневном свете.

На хроматограмме растворов СО галловой кислоты была обнаружена зона абсорбции темно-синего цвета.

На хроматограмме испытуемых растворов были обнаружены две зоны абсорбции коричневого цвета, одна из которых – чуть ниже зоны адсорбции СО

галловой кислоты, а другая – посередине между линией старта и зоной адсорбции СО галловой кислоты; возможно обнаружение других зон абсорбции.

Показано, что хроматографические профили порошка коры дуба и экспериментальных серий гранул резано-прессованных совпадали. Процесс получения гранул не повлиял на качественный состав фенольных соединений коры дуба.

Анализ опытных образцов гранул резано-прессованных, полученных из коры дуба, показал, что содержание дубильных веществ в пересчете на танин в них, соответствует установленным нормам для дуба коры «не менее 7 %» [1]. Установлено, что процесс грануляции не влияет на содержание биологически активных веществ (Таблица 1).

Таблица 1

Результаты оценки содержания биологически активных веществ в сырье дуба и в гранулах резано-прессованных (ГРП) из него (среднее из 3х определений)

Дуба кора		ГРП дуба коры	
Серия	Содержание суммы дубильных веществ в пересчете на танин, %	Образец	Содержание суммы дубильных веществ в пересчете на танин, %
080417	8,9	ГРП из серии 080417	9,1
050518	8,3	ГРП из серии 050518	8,9
120918	8,4	ГРП из серии 120918	8,8

Выводы:

1. Установлено, то хроматографические профили сырья дуба и гранул резано-прессованных полученных из него практически не отличаются. Процесс грануляции не повлиял на качественный состав фенольных соединений в дуба коре.

2. Показано, что процесс грануляции не влияет на количественное содержание биологически активных веществ в анализируемом сырье и в гранулах резано-прессованных полученных из него.

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [сайт]: 2018.URL:<http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 01.12.2018).
2. Трифонова О.Б., Евдокимова О.В., Саканян Е.И., Биченова К.А. Гранулы резано-прессованные – новая лекарственная форма // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. - 2015. - № 1 (6). С. 11-13.
3. Цхай Е.В., Евдокимова О.В., Девяткина И.А., Стряпушкин П.А., Стуловский С.С. Изучение нового вида продукции – крапивы листья резано-прессованные // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2007. – №2. – С. 191 – 196.
4. Саканян Е.И., Рукавицына Н.П., Евдокимова О.В. Лекарственная форма: гранулы резано-прессованные. Евразийский союз ученых. 2016. - № 4-5 (25). - С. 106-109.
5. Евдокимова О.В. Разработка показателей подлинности коры дуба // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. - 2012. - Т. 14, № 7. - С. 112-113.