

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Є. В. Гладухом
 УДК 615.014.21:615.32:615.453.21
 DOI

ВИЗНАЧЕННЯ ФІЗИЧНИХ ТА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУХОГО ПОРОШКУ БІОМАСИ *FLAMMULINA VELUTIPES*

© Т. А. Буткевич¹, М. Л. Сятиня¹, В. П. Попович²

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця¹, Київ
 ТОВ «ВТФ «ЕКМІ»², Українка

Резюме: результати визначення фізичних та фармако-технологічних властивостей субстанції – подрібненої сухої біомаси лікарського гриба *Flammulina velutipes*, показують необхідність їх покращення шляхом використання допоміжних речовин при розробці твердої лікарської форми.

Ключові слова: біомаса, *Flammulina velutipes*, фізичні властивості, фармако-технологічні властивості.

Вступ. Оцінка фізичних, хімічних та технологічних властивостей лікарської субстанції зазвичай є першим кроком при розробці твердої лікарської форми, адже ці показники дозволяють прогнозувати проблеми, що можуть виникнути на етапах створення, дослідження і промислового виробництва препарату. Одним із найважливіших показників є плинність субстанції, яка впливає на перебіг таких процесів, як транспортування, зберігання, змішування і пресування матеріалу. Плинність залежить від низки показників: форми та розміру частинок, гранулометричного складу порошку, насипної густини до та після усадки, кута природного укусу тощо.

Останнім часом велику увагу вчених привертають мікро- та макроміцети як нове джерело низки важливих біологічно активних речовин із широким спектром фармакологічної дії. Лікарський та їстівний гриб *Flammulina (F.) velutipes* має багату історію використання у народній медицині Японії та Китаю як імуностимулюючий, протираковий, антиоксидантний та протівірусний засіб. Попередніми дослідженнями встановлено, що біомаса гриба володіє імуномодуючими властивостями, не виявляє токсичного впливу на організм тварин та є перспективною субстанцією для створення лікарських та лікувально-профілактичних засобів [1, 5, 6].

Отже, метою цієї роботи було вивчення фізичних та фармако-технологічних характеристик сухої біомаси лікарського гриба *F. velutipes* для можливості подальшого її використання у розробці нових препаратів.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження була біомаса *F. velutipes*, отримана методом біотехнологічного синтезу – культивуванням макроміцетів на середовищі водної суспензії CO₂-шроту амаранту (дослідне виробництво Державної установи «Інститут харчової біотехнології та геноміки Національної

академії наук України» (м. Київ) та ПВКФ «Ганоль» (м. Кіровоград)). Отриману біомасу відокремлювали від культуральної рідини та висушували у вакуумній ліофільній сушарці Cryodos-500 (Terrasa, Іспанія).

Досліджувану субстанцію подрібнювали на лабораторному зерновому млині ЛЗМ-1 (швидкість обертання валу електродвигуна 16500 об/хв) протягом 5, 10, 15, 20, 25, 30 та 35 с до одержання візуально однорідної маси – сухого порошку біомаси (СПБ) *F. velutipes*. Здрібненість визначали просіюванням 100,00 г СПБ крізь металотканні сита СЛМ-200 № 1400, 355, 180, 125 [4] та зважуванням кожної фракції з точністю до 0,01 г. Кристалографічну характеристику та лінійний розмір порошку вивчали за допомогою оптичного мікроскопа типу XSM-20, обладнаного окуляром-мікрометром та камерою Canon при збільшенні у 400 разів [2].

Для характеристики ступеня ізометричності порошків розраховували формфактор (K) за формулою:

$$K = \frac{Ш}{D},$$

де Ш – середня ширина часток, мкм;

D – середня довжина часток, мкм.

Фармако-технологічні властивості вивчали за методами Державної Фармакопеї України (ДФУ). Визначення насипної густини проводили методом вимірювання об'єму 100,00 г СПБ (просіяного крізь сита № 355 та № 180) в сухий градуйований скляний циліндр місткістю 250 мл, який закріплений на приладі ПНВП «Промприлад» Інтервал-НО.

Насипну густину порошку (P) розраховували за формулою:

$$P = \frac{m}{V_o},$$

де m – маса порошку, г;

V_o – насипний об'єм до усадки, мл.

Насипну густину після усадки визначали механічним струшуванням градуйованого циліндру (10, 500, 1250 зіскоків циліндру – 25-зіскоків за хвилину) до отримання стійкого об'єму [3].

Насипну густину після усадки (P_{tapped}) розраховували за формулою:

$$P_{\text{tapped}} = \frac{m}{V_f},$$

де m – маса порошку, г;

V_f – кінцевий об'єм після усадки, мл.

Для визначення плинності СПБ *F. velutipes* вивчали чотири характеристики – показник стислості, коефіцієнт Гауснера, кут природного укусу та швидкість течії через насадку (сипкість) [3].

Показник стислості ($\Pi_{\text{ст}}$) розраховували за формулою:

$$\Pi_{\text{ст}} = 100 \frac{V_o - V_f}{V_o},$$

де V_o – насипний об'єм до усадки, мл;

V_f – насипний об'єм після усадки, мл.

Коефіцієнт Гауснера (K_r) розраховували за формулою:

$$K_r = \frac{V_o}{V_f},$$

де V_o – насипний об'єм до усадки, мл;

V_f – насипний об'єм після усадки, мл.

Визначення швидкості течії через насадку (сипкості порошку) проводили на вібропристрої для визначення плинності ТК-1 ТРЦ 02-М Універсал з діаметром вихідного отвору лійки 15 мм.

Швидкість течії через насадку (сипкість) СПБ (V_n) розраховували за формулою:

$$V_n = \frac{m}{t - 20},$$

де m – маса наважки, г;

t – повний час висипання, с;

20 – час втрясання порошку на вібропристрої, с.

Вимірювання кута природного укусу проводили за допомогою візирної лінійки і шкали.

Плинність порошку визначали за шкалою ДФУ [3].

Результати й обговорення. Процес виробництва лікарської форми прямо залежить від властивостей субстанцій, які зумовлюють спосіб виготовлення, вибір асортименту і кількості допоміжних речовин. Оскільки основною діючою речовиною при виготовленні лікарської форми є суха біомаса гриба *F. velutipes*, ми вивчали її фізичні та фармако-технологічні характеристики, які впливають на технологічний процес.

Висушену біомасу подрібнювали за допомогою лабораторного млина до утворення візуально однорідного порошку жовтувато-бурого кольору при оптимальному часі подрібнення (тривалість подрібнення 30 с) (рис. 1).

Результати визначення фракційного складу СПБ *F. velutipes* наведено в таблиці 1.



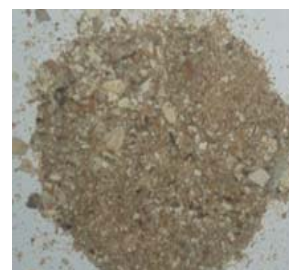
Неподрібнена біомаса
F. velutipes



Подрібнена біомаса
F. velutipes (тривалість
подрібнення – 5 с)



Подрібнена біомаса
F. velutipes (тривалість
подрібнення – 10 с)



Подрібнена біомаса
F. velutipes (тривалість
подрібнення – 15 с)



Подрібнена біомаса
F. velutipes (тривалість
подрібнення – 20 с)



Подрібнена біомаса
F. velutipes (тривалість
подрібнення – 25 с)



Подрібнена біомаса
F. velutipes (тривалість
подрібнення – 30 с)



Подрібнена біомаса
F. velutipes (тривалість
подрібнення – 35 с)

Рис. 1. Залежність ступеня здрібнення від часу подрібнення сухої біомаси лікарського гриба *F. velutipes*.

Отже, відповідно до ДФУ біомасу *F. velutipes*, яку подрібнювали протягом 30 с, за ступенем здрібненості можна віднести до середньодрібного порошку.

Оскільки найбільш повно реальну структуру лікарської субстанції можна передати мікроскопічним методом, ми саме так вивчали форму, поверхню та розмір частинок біомаси при збільшенні у 400 разів (рис. 2) [2].

За даними кристалографії, основна фракція СПБ являє собою порошок у вигляді невеликих конгломератів напівпрозорих кристалів неправильної форми та їх уламків із середнім розміром часточок 108–350 мкм (до просіювання) та 126–223 мкм (після просіювання крізь сита № 355 та № 180). Усі кристали анізодіаметричної форми у вигляді безформних

брилок та багатогранників із загостреними краями та складною (шорсткуватою) поверхнею, що грудкуються при зберіганні та утворюють конгломерати. Форм-фактор $K_{\text{сеп}}=0,45 (<0,5)$. Аналізуючи одержані показники, можна припустити, що великі значення міжчасточкового тертя та сили зчеплення частинок будуть знижувати показники сипкості біомаси.

До основних фармако-технологічних характеристик порошкоподібних лікарських субстанцій належать: насипний об'єм, насипний об'єм після усадки, насипна густина, насипна густина після усадки, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера, кут природного укосу та сипкість [7]. Результати визначень даних показників наведені у таблиці 2.

Таблиця 1. Показники здрібненості СПБ *F. velutipes*

| Маса наважки, г | Результати | Відсоток, % (оптимальна тривалість подрібнення – 30 с) |
|-----------------|------------------------------|---|
| 100,00 | Не пройшло крізь сито № 1400 | 0,52 |
| | Не пройшло крізь сито № 355 | 3,34 |
| | Не пройшло крізь сито № 180 | 67,53 |
| | Не пройшло крізь сито № 125 | 26,24 |
| | Приймач | 2,37 |

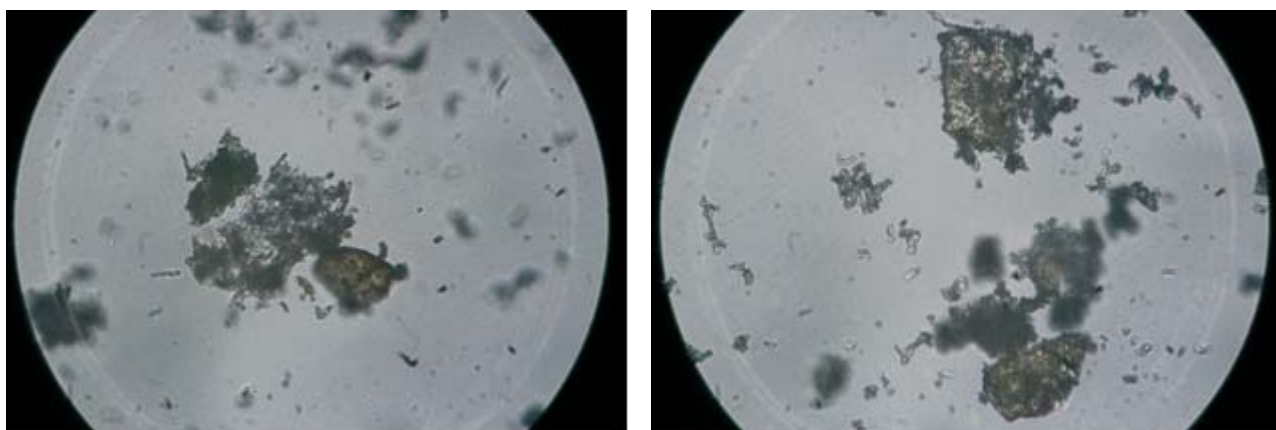


Рис. 2. Кристалографія подрібненої субстанції СПБ *F. velutipes* при збільшенні у 400 разів (тривалість подрібнення 30 с).

Таблиця 2. Фармако-технологічні показники СПБ *F. velutipes*

| Показники, які вивчали | Одиниці вимірювання | Показники СПБ <i>F. velutipes</i> (тривалість подрібнення – 30 с) |
|--|---------------------|--|
| Насипний об'єм, V_0 | мл | 215±5 |
| Насипний об'єм після усадки, V_{10} | мл | 204±6 |
| Насипний об'єм після усадки, V_{500} | мл | 173±3 |
| Насипний об'єм після усадки, V_{1250} | мл | 173±3 |
| Насипна густина, P | г/мл | 0,463±0,010 |
| Насипна густина після усадки, $P_{\text{tapped}} (V_{1250})$ | г/мл | 0,576±0,010 |
| Показник стисливості, P_{CT} | % | 19,8±0,7 |
| Коефіцієнт Гауснера, K_T | | 1,25±0,01 |
| Кут природного укосу | ° (град.) | 39±1 |
| Сипкість, V_n | г/с | 29,0±0,1 |

Примітка: n = 5.

Варто зазначити, що СПБ *F. velutipes*, отриманий під час здрібнення протягом 30 с, має задовільне значення плинності відповідно до шкал оцінки, що характеризуються декількома непрямими характеристиками, які відображають специфічну поведінку порошків як дисперсних систем (класифікація Карра) [8]. Це підтверджується також досить високим значенням кута природного укусу, який пов'язаний одночасно з внутрішнім тертям часток, їх щільністю та когезією – силовою взаємодією, що заважає роз'єднанню частинок, які стискаються між собою.

Виходячи з одержаних результатів, можна припустити, що для одержання твердої лікарської форми – таблеток, з сухим порошком біомаси *F. velutipes* можливим є використання методу пресування за умови введення до їх складу допоміжних речовин, які по-

кращуватимуть фармако-технологічні властивості субстанції.

Висновки. 1. Визначені фізичні та фармако-технологічні властивості сухого порошку біомаси лікарського та їстівного гриба *F. velutipes*: кристалографічна характеристика, фракційний склад, насипний об'єм, насипний об'єм після усадки, насипна густина, насипна густина після усадки, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера, кут природного укусу, сипкість.

2. Встановлено, що субстанція СПБ *F. velutipes* володіє фармако-технологічними параметрами, які потребують введення допоміжних речовин для їх коректування при пресуванні.

3. Отримані результати є важливими для подальших досліджень з розробки складу та технології таблеток на основі СПБ *F. velutipes*.

Список літератури

1. Гостра токсичність сухого порошку біомаси *Flammulina velutipes* / Т. А. Буткевич, М. Л. Сятиня, В. П. Попович, Н. О. Козіко, В. О. Тарасенко // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії Проблеми військової охорони здоров'я. – Випуск 44, Том 1. – 2015. – С. 188–193.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 177.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – С. 54–56, 58.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний

центр». – 1-е вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – С. 19, 162.

5. Дослідження показників периферичної крові мишей при пероральному введенні біомаси *Flammulina velutipes* / Т. А. Буткевич, В. П. Попович // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – Випуск 24, Книга 5. – 2015. – С. 53-57.

6. Изучение иммуномодулирующего действия сухого порошка биомассы лекарственного гриба *Flammulina velutipes* / Т. А. Буткевич, М. Л. Сятиня, В. П. Попович // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – № 5 (226), Выпуск 33. – 2016. – С. 161-164.

7. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-ге вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.

8. Carr R. L. Evaluating Flow Properties of Solids / R. L. Carr – Chem. Eng. – 1965. – P. 163–168.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ И ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУХОГО ПОРОШКА БИОМАССЫ *FLAMMULINA VELUTIPES*

Т. А. Буткевич¹, М. Л. Сятиня¹, В. П. Попович²

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца¹, Киев
ООО «ПТФ «ЭКМИ»², Украина

Резюме: результаты исследования физических и фармако-технологических свойств субстанции – измельченной сухой биомассы лекарственного гриба *Flammulina velutipes* показывают необходимость их улучшения путем использования вспомогательных веществ при разработке твердой лекарственной формы.

Ключевые слова: биомасса, *Flammulina velutipes*, физические свойства, фармако-технологические свойства.

DETERMINATION OF PHYSICAL AND PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF *FLAMMULINA VELUTIPES* BIOMASS DRY POWDER

T. A. Butkevych¹, M. L. Syatynya¹, V. P. Popovych²

Bohomolets National Medical University¹, Kyiv

«PTF «Acme» Co. Ltd², Ukrainka

Summary: the results of the determination of physical and pharmaco-technological properties of medicinal mushroom's *Flammulina velutipes* powdered dry biomass indicate that the addition of auxiliary substances is needed to their improvement for the development of solid dosage forms.

Key words: biomass, *Flammulina velutipes*, physical properties, pharmaco-technological properties.

Отримано 11.04.2016