



УДК 615.244:615.322:615.453

РАЗРАБОТКА ТАБЛЕТОК ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ С КРИОИЗМЕЛЬЧЕННЫМ РАСТИТЕЛЬНЫМ СЫРЬЕМ И СИЛИМАРИНОМ

И.В. КОНЮХОВ
В.И. ЧУЕШОВ
Д.П. СОЛДАТОВ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

e-mail: ikoniukhov@gmail.com

Исследованы форма и размер частиц методом электронной микроскопии криоизмельченного растительного сырья: *Menyanthidis trifoliatae folium*, *Taraxaci officinalis radix*, *Menthae piperitae folium*, *Calendulae flos*, *Agrimoniae herba*, *Fumariae herba*. Измельченное сырье представлено целыми клетками, их частями и агломератами с шероховатой поверхностью и размером частиц преимущественно от 10 до 50 мкм. Исследованы технологические свойства смеси данного криоизмельченного сырья и силимарина, которые показали необходимость введения связывающих веществ для получения таблетки. Обосновано использование 5% водного раствора поливинилпирролидона в качестве увлажнителя и крахмала картофельного в качестве разрыхлителя в количестве 2,5%, которое обеспечивает уменьшение времени распадаемости до $3,2 \pm 0,3$ мин, при этом стойкость на раздавливание и истираемость практически не изменяется по сравнению с таблетками без содержания разрыхлителя.

Ключевые слова: криоизмельчение, силимарин, таблетки, гепатопротекторное действие.

Введение. Хронический гепатит является одной из наиболее распространенных патологий среди заболеваний печени. Причиной возникновения этого заболевания могут быть различные факторы: вирусные гепатиты, токсические агенты (лекарственные препараты, промышленные и бытовые токсины), аутоиммунные процессы и др. Наиболее актуальной проблемой среди вирусных гепатитов является вирусный гепатит С, которым болеют 170 млн. людей [7].

Современная терапия хронического гепатита основывается на противовирусном лечении, кроме этого важное значение уделяется патогенетической терапии. С этой целью применяют гепатопротекторы, показаниями к применению которых являются алкогольные и неалкогольные гепатиты, лекарственные, токсические, холестатические и вирусные поражения печени в дополнение к этиотропной противовирусной терапии.

Целесообразным является комбинирование нескольких видов растительного сырья с гепатопротекторной активностью, что позволяет усилить эффект лечения, оказывая влияние на разные звенья патологического процесса [5].

В предыдущих исследованиях нами была показана актуальность использования *Menyanthidis trifoliatae folium*, *Taraxaci officinalis radix*, *Menthae piperitae folium*, *Calendulae flos*, *Agrimoniae herba*, *Sylbi mariani fructus*, *Fumariae herba* для создания препарата гепатопротекторного действия, исследованы технологические свойства данного криоизмельченного растительного сырья [6].

Представляет интерес переработка исходного лекарственного растительного сырья с непосредственным включением его в состав таблеток. Этот процесс исключает стадии получения экстракта из лекарственного растительного сырья. Его измельчают, из полученного порошка с добавлением вспомогательных веществ прессуют таблетки методом прямого прессования или с предварительной грануляцией.

Целесообразность этого способа будет зависеть от технологических параметров порошка, которые должны позволить при минимальном количестве вспомогательных веществ получить таблетки надлежащего качества.

Целью работы является разработка состава таблеток гепатопротекторного действия с силимарином и криоизмельченным растительным сырьем: *Menyanthidis trifoliatae folium*, *Taraxaci officinalis radix*, *Menthae piperitae folium*, *Calendulae flos*, *Agrimoniae herba*, *Fumariae herba*.

Материалы и методы. В связи с вышеизложенным, интерес представляет криоизмельчение лекарственного растительного сырья, которое сохраняет биологически активные вещества в неизменном виде. Полученный криопорошок используется в технологии таблеток.

Исходное сырье с размером частиц от 1 до 3 мм измельчали на шаровой криомельнице в Институте проблем машиностроения им. А.Н. Подгорного Национальной академии наук Украины под руководством к.т.н. Момот В. И.

Полученные криопорошки исследовали на электронном микроскопе РЭМ-10БИ при увеличении от х200 до х500 раз. Измерения проводились на базе Харьковского Университета радио и электроники на кафедре наномикроскопии. Методика подготовки образцов заключается в следующем. На стеклянную пластину наносился двусторонний скотч одной клеящей стороной. На другой клеящей стороне размещалась медная фольга с отверстиями-окнами для образцов. В окна помещались образцы. Подложка переворачивалась и лишний порошок образцов удалялся. С каждого открытого окна при перекрытых остальных остатками неприлипшего порошка удалялись струей воздуха. Для увеличения контраста изображения на подготовленную таким образом подложку в вакуумной установке напылялся слой электропроводящего материала. Подложка с образцами помещалась в камеру объектов электронного микроскопа РЭМ-10БИ.

Следующие параметры определяли по методикам Государственной фармакопеи Украины (ГФУ). Насыпную плотность и насыпную плотность после усадки определяли по методике 2.9.34 [4]. Текучесть через насадку и угол природного откоса – по методике 2.9.36 [4]. Прессуемость оценивали по стойкости таблеток на раздавливание по методике 2.9.8 [1]. Влагосодержание – по методике 2.8.17 [2].

Готовые таблетки оценивали по следующим параметрам: стойкость на раздавливание – по методике 2.9.8 [1]; распадаемость – по методике 2.9.1 [3]; истираемость – по методике 2.9.7 [3].

Результаты и их обсуждение. Микрофотографии криоизмельченного растительного сырья представлены на рис. 1.

Измельченное лекарственное растительное сырье является целыми клетками и их частями, осколками с неровными краями и шероховатой поверхностью, их агломератами с размером частиц преимущественно от 10 до 50 мкм. Небольшой размер частиц и шероховатость их поверхности может приводить к неудовлетворительной текучести отдельных компонентов или их смеси.

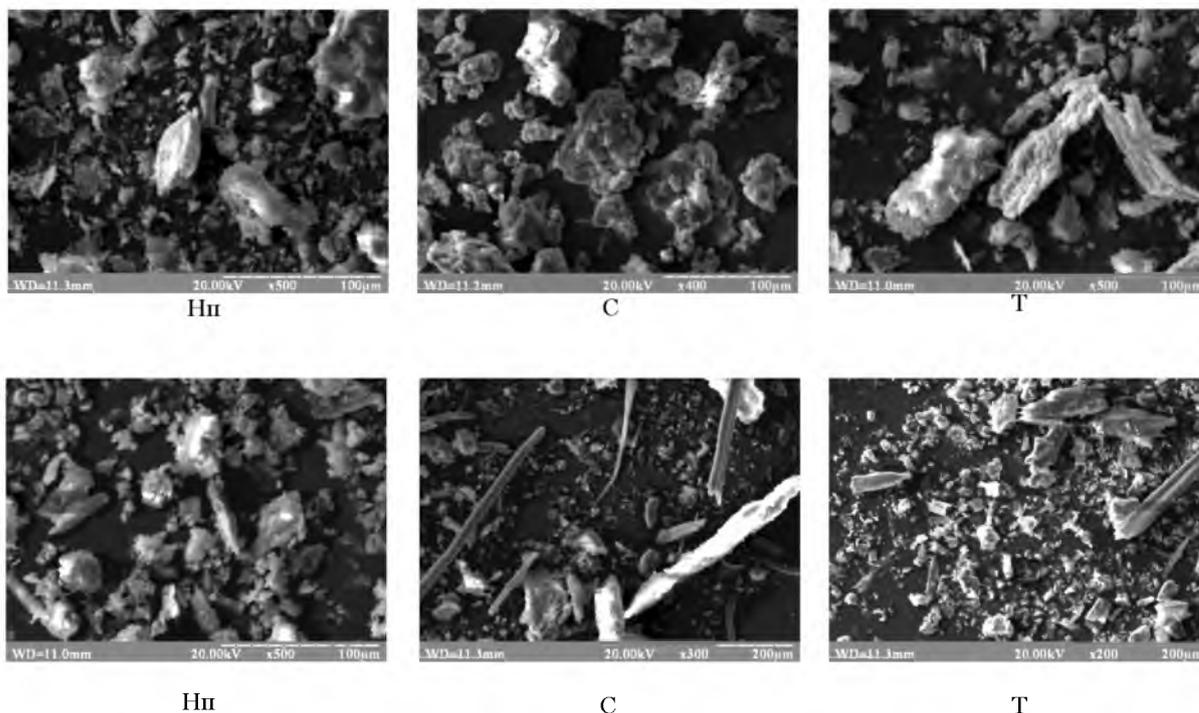


Рис. 1. Микрофотографии криоизмельченного растительного сырья

Установлено, что применение криоизмельчения приводит к уменьшению микробного загрязнения лекарственного растительного сырья. Микробиологическая чистота исследованных образцов не превышает 10^3 колониеобразующих единиц на 1 г (КОЕ/г) и отвечает требованиям ГФУ, поэтому они могут быть использованы в технологии таблеток [6].

Исследования, проведенные в Центральной научно-исследовательской лаборатории Национального фармацевтического университета (ЦНИЛ НФаУ) под руководством д. фарм. н.,



проф. Яковлевой Л.В., показали гепатопротекторную активность смеси растительных компонентов и силимарина, состав которой приведен в табл. 1.

Таблица 1

Состав смеси растительных компонентов и силимарина

Наименование компонентов	Содержание на 1 таблетку, г	Содержание компонентов, %
<i>Menyanthidis trifoliatae folium</i>	0,015	5,45
<i>Taraxaci officinalis radix</i>	0,060	21,82
<i>Menthae piperitae folium</i>	0,045	16,36
<i>Calendulae flos</i>	0,030	10,91
<i>Agrimoniae herba</i>	0,045	16,36
<i>Fumariae herba</i>	0,030	10,91
Силимарин (содержание основного вещества 70%)	0,050 (0,035)	18,18 (12,73)
Итого:	0,275	100,00

По фармакопейным методикам были определены следующие технологические параметры смеси силимарина и криопорошков растительного сырья: насыпная плотность и насыпная плотность после усадки, текучесть через насадку, угол откоса, прессуемость по стойкости таблеток на раздавливание, влагосодержание.

Результаты определения этих параметров приведены в табл. 2.

Таблица 2

Технологические параметры смеси растительных компонентов и силимарина

1. Насыпная плотность, г/мл	0,41±0,02
2. Насыпная плотность после усадки, г/мл	0,50±0,03
3. Текучесть через насадку, г/с	-
4. Угол откоса, град.	45,2±1,4
5. Прессуемость, Н	-
6. Влагосодержание, %	8,44±0,06

Примечание: n=5, P=95%.

Как видно из данных таблицы 2, смесь криопорошков и силимарина не имеет текучести, о чем также свидетельствует значительный угол откоса 45,2±1,4 град. Прессуемость у смеси отсутствует, поэтому для получения компактного тела при прессовании необходимо использовать связывающих веществ.

Предварительные исследования показали, что использование прямого прессования сухими связывающими веществами оказалось неэффективным для получения прочной и стойкой к истиранию таблетки.

Поэтому дальнейшие исследования проводили в направлении влажной грануляции. Связывающие вспомогательные вещества в виде увлажнителя должны обеспечить более равномерное их распределение между частицами криопорошков и силимарина. В этом случае увеличится количество контактов между частицами таблеточной массы, а, следовательно, и прочность полученной таблетки.

В качестве увлажнителя использовали 10% водный раствор поливинилпирролидона (ПВП), 5% крахмальный клейстер и 30% водный раствор сорбита.

Исходную смесь такого состава, как указано в таблице 1, увлажняли соответствующими связывающими веществами. Количество увлажнителя определяли экспериментально, таким образом, чтобы получить комкоподобную массу, которая не прилипает к стенкам емкости, а при увеличении давления смесителя распадается на небольшие комки. Затем увлажненную массу протирали через сито с размером отверстий 1 мм.

Влажные гранулы высушивали в сушильном шкафу при температуре 60 °С до остаточной влажности 2-3%. Затем проводили калибровку протиранием высушенной массы через сито с размером отверстий 1 мм.

Гранулят опудривали кальция стератом в количестве 1% для предотвращения износа пресс-инструмента и облегчения выталкивания таблетки из матрицы.

Из полученной массы прессовали таблетки плоскоцилиндрической формы диаметром 10 мм с фаской и риской. Массу таблетки рассчитывали таким образом, чтобы каждая содержала 0,275 г смеси, указанной в таблице 1. Эффективность связывающих веществ анализировали



по показателям: стойкость таблеток на раздавливание, истираемость, распадаемость, которые приведены в табл. 3.

Таблица 3

Эффективность связывающих веществ

Наименование увлажнителя	Стойкость таблеток к раздавливанию, Н	Истираемость, %	Распадаемость, мин
10% водный раствор ПВП	63,0±4,5	0,25±0,06	12,0±0,5
5% крахмальный клейстер	46,5±2,8	0,89±0,08	2,0±0,8
30% водный раствор сорбита	63,7±3,9	0,77±0,12	14,5±0,6

Примечание: n=5, P=95%.

Как видно из данных таблицы 3, наименее эффективным связывающим вспомогательным веществом является 5% крахмальный клейстер. Он не обеспечивает на достаточном уровне параметр истираемость 0,89±0,08%, который находится на границе допустимого 1% по требованиям ГФУ. Таблетки при использовании в качестве увлажнителя 5% крахмального клейстера имеют наименьшую прочность 46,5±2,8 Н среди исследованных образцов. Низкие связывающие свойства также подтверждаются небольшим значением времени распадаемости 2,0±0,8 хв.

При использовании 10% водного раствора ПВП и 30% водного раствора сорбита таблетки отвечают требованиям ГФУ по стойкости на раздавливание 63,0±4,5 та 63,7±3,9 Н, истираемости 0,25±0,06 та 0,77±0,12%, распадаемости 12,0±0,5 та 14,5±0,6 мин соответственно.

Следует отметить, что с 10% водным раствором ПВП они имеют лучшие значения истираемости и распадаемости. Поэтому в качестве увлажнителя нами выбран водный раствор ПВП как наиболее эффективный среди исследованных образцов.

С целью обоснования концентрации ПВП в составе увлажнителя готовили таблеточные массы методом влажной грануляции как указано выше. В качестве связывающего вещества использовали 2,5; 5,0; 7,5 и 10,0% водный раствор ПВП. Гранулят опудривали кальция стеаратом в количестве 1%, из полученной массы прессовали таблетки плоскоцилиндрической формы диаметром 10 мм, которые анализировали по показателям стойкость таблеток на раздавливание, истираемость, распадаемость. Результаты этих исследований приведены в табл. 4.

Таблица 4

Зависимость параметров качества таблеток от концентрации увлажнителя

Концентрация водного раствора ПВП, %	Стойкость таблеток к раздавливанию, Н	Истираемость, %	Распадаемость, мин
2,5	45,4±4,8	1,07±0,09	8,7±0,6
5,0	58,9±3,6	0,36±0,05	11,3±0,5
7,5	62,1±3,2	0,34±0,04	12,1±0,8
10,0	63,0±4,5	0,25±0,06	12,0±0,5

Примечание: n=5, P=95%.

В технологии таблеток целесообразно использовать наименьшее количество вспомогательных веществ, которое обеспечивает получение качественного готового продукта. Таким количеством является 5,0% раствор ПВП, который используется в качестве увлажнителя, обеспечивающего стойкость таблеток на раздавливание – 58,9±3,6 Н, время распадаемости – 11,3±0,5 мин, истираемость – 0,36±0,05%. При этом стойкость на раздавливание практически не изменяется по сравнению с таблетками, полученными при использовании 10,0 и 7,5% раствора ПВП, немного увеличивается истираемость, улучшается время распадаемости. Меньшая концентрация 2,5% ПВП в составе увлажнителя приводит к получению таблеток, которые не отвечают требованиям ГФУ по истираемости 1,07±0,09%. Поэтому в качестве увлажнителя нами выбран 5,0% водный раствор ПВП.

Несмотря на то, что время распадаемости таблеток с этим увлажнителем отвечает требованиям ГФУ, мы решили улучшить данный параметр при помощи введения разрыхлителей. Меньшее время распадаемости обеспечит более быстрое разрушение таблетки в водной среде и высвобождение из ее частиц действующих веществ, и, следовательно, лучшую биодоступность.

В качестве разрыхлителя использовали крахмал картофельный в количестве 1,0; 2,5; 5,0%, опудривали гранулят, полученный увлажнением смеси такого состава, как указано в таблице 1, 5,0% водным раствором ПВП. Из полученной массы прессовали таблетки плоскоцилиндрической формы диаметром 10 мм. Анализировали влияние разрыхлителя на время распадаемости.



даемости, также определяли стойкость на раздавливание и истираемость полученных таблеток (табл. 5).

Таблица 5

Зависимость параметров качества таблеток от количества разрыхлителя

Количество крахмала картофельного в составе таблеток, %	Стойкость таблеток к раздавливанию, Н	Истираемость, %	Распадаемость, мин
1,0	57,0±2,2	0,39±0,08	8,9±0,4
2,5	53,5±2,1	0,38±0,06	3,2±0,3
5,0	41,2±3,2	1,16±0,09	2,6±0,6

Примечание: n=5, P=95%.

Целесообразно использование в качестве разрыхлителя крахмала картофельного в количестве 2,5%, которое обеспечивает уменьшение времени распадаемости до 3,2±0,3 мин, при этом стойкость на раздавливание и истираемость практически не изменяется по сравнению с таблетками без содержания разрыхлителя.

Силимарин, который входит в состав таблеток, является растительным экстрактом, содержащим очищенную сумму флаволигнанов расторопши пятнистой плодов (*Sylibi mariani fructus*). Содержание основного вещества в силимарине должно составлять не менее 70%, но может и превышать эту величину. Поскольку дозирование экстракта проводится в перерасчете на содержание основного вещества 0,035 г на одну таблетку возникает потребность в корректировании массы таблетки при большем содержании флаволигнанов в силимарине. Около 80% активных компонентов составляет криоизмельченное растительное сырье (табл. 1). Поэтому для корректирования массы целесообразно ввести в состав таблеток микрокристаллическую целлюлозу, как вещество, имеющее сродство с растительными клетками.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами предложен состав таблеток гепатопротекторного действия с содержанием криоизмельченного лекарственного растительного сырья и очищенной суммой флаволигнанов расторопши пятнистой плодов (*Sylibi mariani fructus*) – силимарином, приведенный в табл. 6.

Таблетки средней массой 0,300±0,015 г, диаметром 10 мм, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской, светло-зеленого цвета, с вкраплениями. Из-за разного содержания основного вещества в силимарине массу таблетки корректируют введением микрокристаллической целлюлозы.

Таблица 6

Состав таблеток гепатопротекторного действия

Компоненты	Состав на одну таблетку, г	Содержание, %
<i>Действующие вещества:</i>		
<i>Menyanthidis trifoliatae folium</i>	0,0150	5,00
<i>Taraxaci officinalis radix</i>	0,0600	20,00
<i>Menthae piperitae folium</i>	0,0450	15,00
<i>Calendulae flos</i>	0,0300	10,00
<i>Agrimoniae herba</i>	0,0450	15,00
<i>Fumariae herba</i>	0,0300	10,00
Силимарин (содержание основного вещества 70%)	0,0500 (0,0350)	16,67
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Поливинилпирролидон	0,0075	2,50
Микрокристаллическая целлюлоза	0,0070	2,33
Крахмал картофельный	0,0075	2,50
Кальция стеарат	0,0030	1,00
Итого:	0,3000	100,00

Выводы.

1. Исследованием методом электронной микроскопии криоизмельченного лекарственного растительного сырья *Menyanthidis trifoliatae folium*, *Taraxaci officinalis radix*, *Menthae piperitae folium*, *Calendulae flos*, *Agrimoniae herba*, *Fumariae herba* установлено, что оно представлено целыми клетками и их частями, осколками с неровными краями и шероховатой поверхностью, их агломератами с размером частиц преимущественно от 10 до 50 мкм.

2. Отсутствие прессуемости смеси данного криоизмельченного сырья и силимарина указывает на необходимость введения связывающих веществ для получения таблетки.



3. По результатам определения стойкости к раздавливанию, истираемости, распадаемости модельных таблеток выбран 5% водный раствор поливинилпирролидона в качестве увлажнителя для получения таблеток методом влажной грануляции из криоизмельченного растительного сырья и силимарина.

4. Обосновано использование в качестве разрыхлителя крахмала картофельного в количестве 2,5%, которое обеспечивает уменьшение времени распадаемости до $3,2 \pm 0,3$ мин, при этом стойкость на раздавливание и истираемость практически не изменяется по сравнению с таблетками без содержания разрыхлителя.

5. В результате проведенных исследований предложен состав таблеток гепатопротекторного действия с содержанием криоизмельченного лекарственного растительного сырья и очищенной суммой флаволигнанов расторопши пятнистой плодов (*Sylibi mariani fructus*) – силимарином, и вспомогательными веществами: поливинилпирролидон – 2,50%, микрокристаллическая целлюлоза – 2,33%, крахмал картофельный – 2,50%, кальция стеарат – 1,00%.

Литература

1. Державна фармакопея України // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: Рігер, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
4. 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. – 280 с.
5. Конюхов І. В. Актуальність розробки комплексного гепатопротекторного лікарського засобу / І. В. Конюхов, В. І. Чуєнов, Д. П. Солдатов // Фармация України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010 р.). У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т; ред. кол.: В.П. Черних (голова) та ін.; уклад.: Н.А. Третьякова та ін. – Х.: НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 488.
6. Конюхов І. В. Дослідження технологічних та мікробіологічних властивостей криоподрібною рослинної сировини / І. В. Конюхов, В. І. Чуєнов, Д. П. Солдатов // *Аннали Мечниковського інституту*. – 2012. – №3. – С. 62-66.
7. Hepatitis C // World Health Organization. – 2011. – №164. – Режим доступу к журн.: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/

THE DEVELOPMENT OF HEPATOPROTECTIVE ACTION TABLETS WITH CRIOMILLED PLANT RAW MATERIAL AND SILIMARINE

I.V. KONYUKHOV
V.I. CHUYESHOV
D.P. SOLDATOV

*National University of Pharmacy,
Kharkov, Ukraine*

e-mail: ikoniukhov@gmail.com

The shape and size of particles of *Menyanthis trifoliatae* folium, *Taraxaci officinalis* radix, *Menthae piperitae* folium, *Calendulae flos*, *Agri-moniae herba*, *Fumariae herba* criomilled raw material have been studied by electronic microscopy. The grinded raw material is represented by whole cells, their parts and agglomerates with coarse surface and particles size predominantly from 10 to 50 μm . The technological properties of the mixture of the given criopowder and silimarine have been studied, which have shown the necessity of binders introduction for tablet obtaining. The use of 5% polyvinylpyrrolidone aqueous solution as moisturizer and potato starch in the amount of 2,5% as a disintegrant have been grounded, which promotes disintegration time decrease to $3,2 \pm 0,3$ min at almost unchanged crash resistance and friability comparing with tablets without disintegrant.

Keywords: criomilling, silimarine, tablets, hepatoprotective action.