

УДК 615.322'453.3.014.21.015.21:616.36

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДОВ АНАЛИЗА ТАБЛЕТОК С СУХИМИ ЭКСТРАКТАМИ РАСТОРОПШИ, БЕССМЕРТНИКА И БИОМАССОЙ ГРИБА *FUSARIUM SAMBUCINUM*, ПОКРЫТЫХ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ

Шевченко А.М., Науменко А.Г., Благоразумная Н.В.

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия»,
Пятигорск, e-mail: nplfarmak-50@yandex.ru

Определен состав и обоснована рациональная технология лекарственного препарата на основе комплекса природных компонентов, предназначенного для коррекции патологических состояний печени. Выбор вспомогательных веществ для таблеток-ядер проведен на основе изучения реологических и физико-химических характеристик влажных и сухих масс для таблетирования. Установлено, что оптимальным для грануляции смеси порошка биомассы *Fusarium sambucinum* и сухих экстрактов расторопши пятнистой и бессмертника песчаного является 10% спиртовой раствор Plasdone S-630, который позволил получить таблетки-ядра необходимой прочности. Установлены также оптимальные параметры покрытия таблеток пленочной кишечнорастворимой оболочкой на основе Kollicout MAE 100P: прочность, упругость, жесткость, адгезия. Нормы качества разработанных таблеток установлены согласно требованиям Государственной фармакопеи РФ ГФ XI и XII изданий, а также Европейской фармакопеи.

Ключевые слова: таблетки с пленочной оболочкой, экстракт расторопши, экстракт бессмертника, биомасса гриба *Fusarium sambucinum*

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGIES AND ANALYTICAL METHODS TABLETS THISTLE EXTRACT DRY, IMMORTELE AND FUNGAL BIOMASS *FUSARIUM SAMBUCINUM*, FILM-COATED

Shevchenko A.M., Naumenko A.G., Blagorasumnaya N.V.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: nplfarmak-50@yandex.ru

The structure is defined and the rational technology of a medical product on the basis of the complex of natural components intended for correction of pathological conditions of a liver is proved. The choice of excipients for tablets nuclei is spent on the basis of rheological and physico-chemical characteristics of damp and dry weights for tableting. It is established, that for granulation of a mix of a powder of biomass *Fusarium sambucinum* and dry extracts of a thistle spotty and an immortelle sandy 10% ethanol solution Plasdone S-630 which has allowed to receive tablets nuclei of necessary durability are optimum. Optimum parametres of a covering of tablets film enterosoluble by a cover on the basis of Kollicout MAY 100P are established also: durability, elasticity, rigidity, adhesion. Quality standards developed by the tablets are set according to State Pharmacopoeia of the Russian Federation GF XI and XII of publications, as well as the European Pharmacopoeia.

Keywords: film-coated tablets, Thistle extracts, Immortelle extracts, fungal biomass *Fusarium sambucinum*

Ухудшение экологической обстановки, длительное воздействие на организм различных токсических агентов (промышленные яды, пестициды, синтетические лекарственные средства, продукты бытового назначения, алкоголь и т.п.) привели в последнее время к значительному увеличению заболеваний печени и желчного пузыря. Многие препараты, используемые для коррекции патологических состояний печени, не лишены побочных эффектов, что особенно опасно при длительном приёме. Предпочтение здесь следует отдавать комплексным препаратам растительного происхождения, стимулирующим синтез нуклеиновых кислот и белка, а также обладающих иммуномодулирующими свойствами [1]. В этом плане наше внимание привлекли препараты расторопши пятнистой, бессмертника песчаного и биомасса гриба *Fusarium sambucinum* (Милайф®). Представляло интерес получить таблетки, покрытые пленоч-

ной оболочкой, включающие фитокомплексы указанных растений.

Целью работы явилась разработка состава технологии и норм качества таблеток, покрытых пленочной оболочкой, включающих порошок биомассы *Fusarium sambucinum*, сухие экстракты расторопши пятнистой и бессмертника песчаного.

Материалы и методы исследования

Влажную грануляцию компонентов проводили на универсальном грануляторе типа FGS фирмы Egweka. Технологические показатели гранулятов: насыпной объем, сыпучесть, прессуемость устанавливали по методикам, приведенным в литературе [3]. Таблетки-ядра получены на таблеточной машине РТМ-12 (пресс-инструмент двояковогнутой формы диаметром 10 мм). Модельные таблетки оценивались на соответствие требованиям статьи Государственной Фармакопеи XI издания «Таблетки» и Европейской фармакопеи, изд. 5, ст. 0478, стр. 626 [4, 5]. Покрытие таблеток оболочкой осуществляли на установке для покрытия типа ДКЕ фирмы Egweka. Анализ таблеток

на содержание флавоноидов проводили на спектрофотометре СФ-2000.

Результаты исследования и их обсуждение

Первым этапом работы явился выбор состава и технологии таблеток-ядер. Дозы активных компонентов выбраны исходя из рекомендованных в справочной литературе: экстракт расторопши – 250 мг; экстракт бессмертника сухой – 50 мг; Милайф® (порошок) – 100 мг [2]. При прямом прессовании указанной смеси под давлением 120 МН/м² оказалось, что прочность на раздавливание полученных модельных таблеток составляла не более 27,4 Н, т.е. находилась вне зоны

оптимальных значений (70–100 Н). В связи с этим был использован вариант влажной грануляции. Для этого необходимо было провести выбор состава и количества связывающих компонентов (растворов ВМВ), обеспечивающих требуемые показатели технологического качества гранулята и модельных таблеток. Для исследования взяты 6 видов ВМВ, которые вводились в исходную смесь экстрактов в виде 10%-м растворов в 50%-м спирте этиловом (экстрагент при получении экстракта бессмертника). Требуемая для грануляции пластичность массы устанавливалась экспериментально, при этом количество связывающих растворов ВМВ составляло 10–12% от общей массы смеси (табл. 1).

Таблица 1

Модельные составы гранулятов для таблеток-ядер

Компоненты	Номер состава (г/таб.)					
	1	2	3	4	5	6
Лекарственные вещества						
Экстракт расторопши сухой	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Экстракт бессмертника сухой	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Милайф® (порошок биомассы)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Связывающие вещества *:						
Поливинилпирролидон с/м (Россия)	0,042					
Plasdone K-17 (Нидерланды)		0,042				
Plasdone K-29/32 (США)			0,042			
Kollidon VA-64 (Германия)				0,42		
Plasdone S-630 (США)					0,042	
Kollidon 25(Германия)						0,042

Примечание. * – в пересчете на сухое вещество.

Увлажненные массы гранулировали сквозь сетку из нержавеющей стали с диаметром отверстий 2 мм, высушивали при температуре не более 50 °С, вновь протирали сквозь сетку с диаметром отверстий 1 мм. Затем гранулят прессовали по 0,44 г на

ручном гидрокпрессе на пресс-инструменте двояковогнутой формы диаметром 10 мм при давлении 120 МН/м², фиксируя при этом давление выталкивания по манометру и проводя перерасчет в МН/м². Технологические показатели представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты определения технологических показателей гранулятов для таблеток-ядер (\bar{x} , $n = 6$)

Наименование показателя	Границы оптимальных значений	Номер модельного состава					
		1	2	3	4	5	6
Насыпной объем	0,5–0,75 см ³ /г	0,44 ± 0,06	0,48 ± 0,06	0,46 ± 0,06	0,51 ± 0,07	0,56 ± 0,07	0,51 ± 0,07
Сыпучесть	8,0–12,0 г/с	6,1 ± 0,65	6,9 ± 0,67	4,7 ± 0,64	7,5 ± 0,66	8,5 ± 0,71	7,2 ± 0,70
Прочность мод. таблеток	70–100 Н	32 ± 3,4	40 ± 3,8	42 ± 4,0	78 ± 6,8	85 ± 7,4	58 ± 4,2
Давление выталкивания из матрицы	1–10 МН/м ²	3,9 ± 0,26	3,1 ± 0,24	4,2 ± 0,27	6,3 ± 0,32	5,2 ± 0,44	4,7 ± 0,42
Распадаемость	60–900 с	98 ± 12	97 ± 14	108 ± 15	122 ± 18	142 ± 21	137 ± 25

Из полученных данных следует, что по совокупности показателей, соответствующих оптимальным значениям, предпочтение следует отдать составу №5, в кото-

ром использована грануляция с помощью 10%-го спиртового раствора Plasdone S-630, т.к. разработанный состав послужил основой для создания таблеток-ядер, служащих

в качестве полупродукта для последующего покрытия оболочкой.

При выборе состава пленочного покрытия исследованы следующие варианты компонентов наносимых растворов-суспензий (табл. 3).

После приготовления растворов-суспензий для характеристики их реологических

свойств определяли относительную вязкость на капиллярном вискозиметре серии ВНЖ по методике ГФ XII издания [5]. Раствор сравнения – вода очищенная. Остальные показатели (прочность пленок, упругость, адгезия к поверхности таблеток) определялись по методикам Европейской фармакопеи издания [6]. Результаты приведены в табл. 4.

Таблица 3

Составы растворов-суспензий для нанесения пленочных оболочек и их вязкость

Наименование ингредиентов	Содержание, %			
	Состав №1	Состав №2	Состав №3	Состав №4
Колликут МАЕ 100Р	10,0	7,5	5,0	5,0
Титана диоксид	1,0	1,0	1,0	2,5
Аэросил			1,0	
Пласдон К-25		2,5		
Пропиленгликоль		1,5		1,0
Твин-80	1,0		1,5	
Краситель «Метиловый красный»			0,0025	
Краситель «Киви»	0,005			0,005
Краситель «Солнечный закат»		0,005	0,0025	
Спирт этиловый	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Таблица 4

Технологические показатели модельных составов пленочных оболочек (\bar{x} , $n = 6$)

Наименование показателя	Состав №1	Состав №2	Состав №3	Состав №4
Прочность (g mm ⁻²)	1924 ± 95	1765 ± 64	2924 ± 102	3619 ± 114
Упругость (%)	17,2 ± 1,6	24,2 ± 2,4	12,6 ± 1,3	11,8 ± 1,2
Жесткость (g mm ^{-2%} -1)	25,1 ± 2,1	18,6 ± 1,7	22,4 ± 2,4	25,0 ± 2,5
Адгезия (g mm ⁻²)	186 ± 16,2	167 ± 14,3	125 ± 11,2	346 ± 15,1
Отн. вязкость раствора-суспензии ($\eta_{отн}$, ед.)	3,40 ± 0,46	2,82 ± 0,32	1,96 ± 0,28	2,06 ± 0,22

Из данных табл. 4 следует, что только состав №4 обеспечивает максимальную прочность пленки при достаточных показателях адгезии к поверхности таблетки и жесткости. Однако указанные составы необходимо было испытать на реальных моделях таблеток. Для этого таблетки-ядра помещали в перфорированный барабан установки для покрытия, вращающийся со скоростью 60–80 об./мин, имеющий в нижней части поддув теплого воздуха (t 80–90 °С) и отвод паров растворителя в верхней части. Внутрь барабана вносилась форсунка, распыляющая раствор пленкообразователя под давлением воздуха, создаваемого компрессором (давление 2 кгс/см²).

При нанесении состава №1 возникала проблема появления неравномерности покрытия, а также трещин и сколов на наружной поверхности таблеток ядер вследствие большой вязкости раствора. В процессе покрытия составом №2 таблетки слипались, что, по-видимому, связано с наличием в составе покрытия пласдона К-25,

увеличивающего адгезивность оболочки. При нанесении состава №3 отмечалось появление пор и неравномерности оболочки. Только состав №4 позволил получить приемлемые результаты по качеству покрытия: оболочка была равномерной, гладкой и по массе составила 8,5% по отношению к таблеткам-ядрам.

Нормы качества разработанных таблеток установлены согласно требованиям ГФ XI и XII изданий по показателям: однородность массы, распадаемость, прочность на раздавливание, качественные реакции и количественное определение. Для подтверждения подлинности флавоноидов в экстрактах бессмертника песчаного и расторопши пятнистой использован метод тонкослойной хроматографии (ТСХ). В качестве подвижной фазы применяли систему растворителей бензол-этилацетат (2:1), отличающуюся высокой селективностью при разделении флавоноидов. В качестве стандартных образцов (СО) флавоноидов использованы рутин и изосалипурпозид.

На основании изучения дифференциальных спектров поглощения растворов экстракта расторопши, подкисленной разведённой уксусной кислотой, по реакции с алюминия хлоридом установлено, что они имеют полосы поглощения при длине волны 405 нм, соответствующие поглощению рутина. Поэтому в качестве рабочего СО использовали рутин, отвечающий требованиям соответствующей НД. В результате количественного определения установлено, что содержание флавоноидов в пересчете на рутин в сухом экстракте расторопши составляет 0,92% или 2,3 мг/таб. Количественное определение флавоноидов в экстракте бессмертника сухом также проводили спектрофотометрическим методом при длине волны 315 нм. В качестве рабочего СО использовали изосалипурпозид, растворитель – спирт этиловый 95%. Содержание флавоноидов в экстракте бессмертника сухом (в пересчете на изосалипурпозид) составило 1,1% или 0,55 мг/таб.

Выводы

1. Определен состав вспомогательных веществ, позволяющий обосновать рациональную технологию таблеток-ядер, содержащих порошок биомассы *Fusarium sambucinum*, сухие экстракты расторопши пятнистой и бессмертника песчаного.

2. В результате изучения технологических показателей модельных прописей пленочных оболочек определен состав,

обеспечивающий оптимальные свойства покрытий.

3. Разработаны нормы качества таблеток по показателям: однородность массы, распадаемость, прочность на раздавливание, качественные реакции и количественное определение.

Список литературы

1. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1998. – С. 36–40.
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСервис, 2008. – 1520 с.
3. Езерский М.Л. Определение физико-химических параметров фармацевтических порошков // Хим.-фармац. журн. – 1970. – Т.4, №9. – С. 91.
4. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – Вып. 2. – 400 с.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 12-е изд. – Часть 1. – М.: Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2008. – 704 с.
6. European Pharmacopoeia 5.0. Council of Europe. – Strasbourg, 2005. – ст. 0478. – P. 626.

Рецензенты:

Репс В.Ф., д.б.н., профессор, зав. отделом изучения механизмов действия физических факторов ФГУ «Пятигорский государственный НИИ курортологии» ФМБА России, г. Пятигорск;

Молчанов Г.И., д.фарм.н., профессор кафедры социально-гуманитарных наук Пятигорского филиала ФБОУ ВПО «Северо-Кавказский государственный технический университет», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 01.09.2011.