

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК: 615.322  
ГРНТИ: 61.45.36

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ ФИТОСУБСТАНЦИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ССЗ

*Хренова П.П.*

*магистрант 2 года обучения*

*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,  
г. Санкт-Петербург*

*Легостева А.Б.*

*канд. фарм. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов  
Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,*

*г. Санкт-Петербург*

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.75.871](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.6.75.871)

### АННОТАЦИЯ

В настоящее время наиболее смертельно опасными в мировой медицинской практике являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Причинами возникновения ССЗ является неправильный образ жизни, который в настоящее время довольно часто наблюдается в обществе. Люди мало занимаются спортом, питаются жирной пищей, фастфудом, переживают стрессы, курят (в том числе наркотические вещества), злоупотребляют алкоголем. Ведутся активные исследования в плане поиска новых лекарственных средств, однако большинство из них являются препаратами химической природы, имеющими, как правило, побочные эффекты. Решением проблемы может стать применение лекарственных средств на основе официального лекарственного растительного сырья (ЛРС). Стоит отметить, целесообразность использования ЛРС и фитотерапии в лечении заболеваний человека. Популярность фитотерапии обусловлена натуральностью фитопрепаратов, низкой степенью их аллергенности и токсичности, легкой усвояемостью человеческим организмом веществ растительного происхождения.

### ABSTRACT

Currently, the most deadly diseases in the world medical practice are cardiovascular diseases (CVD). The causes of CVD are incorrect lifestyle, which is currently often observed in our society. People do not exercise enough, eat fatty foods, fast food, experience stress, smoke (including drugs), and abuse alcohol. Active research is underway to find new drugs, but most of them are chemical drugs that usually have adverse events. The solution to the problem can be the use of medicines based on official medicinal plant material (MPM). It is worth noting the feasibility of using MPM and phytotherapy in the treatment of human diseases. The popularity of herbal medicine is due to the naturalness of phytopreparations, their low degree of allergenicity and toxicity, and easy assimilation by the human body of substances of plant origin.

**Ключевые слова:** гинкго билоба, земляника лесная, чага, сухой экстракт, таблетки, ССЗ, Minitab 18  
**Keywords:** ginkgo biloba, wild strawberry, chaga, dry extract, tablets, CVD, Minitab 18

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – это вызов человечеству сегодняшнего времени. К ССЗ относятся болезни сердца и кровеносных сосудов (ишемическая болезнь сердца, болезни сосудов головного мозга и периферических артерий, тромбоз вен, ревмокардит, врожденный порок сердца) [1].

Причинами возникновения ССЗ являются низкая физическая активность, сахарный диабет, курение, алкоголизм, ожирение. Также к факторам риска относятся особенности психоэмоционального состояния человека (частые стрессы приводят к повышенному артериальному давлению, увеличению частоты сердечных сокращений). В связи с этим можно утверждать, что разработка лекарственных препаратов (ЛП) для лечения ССЗ является актуальной.

В сферу наших научных интересов в качестве лекарственных растений для борьбы с ССЗ входят гинкго билоба, земляника лесная и чага.

Благодаря своему уникальному составу эти лекарственные растения позитивно влияют на сердечно-сосудистую систему организма человека.

В состав листьев гинкго билоба входят гинкголиды А, В, С, J, (дитерпены), билобалид (сесквитерпен) и флавоноиды, которые увеличивают кровоснабжение органов, снимают головную боль, обладают антиоксидантным действием [2].

Содержащийся в листьях земляники лесной комплекс кверцетина и рутина с аскорбиновой кислотой укрепляет клетки кровеносных капилляров, не дает разрушаться гиалуроновой кислоте, которая присутствует и в сердечном клапане. Хлорофилл усиливает обмен веществ в организме, повышает тонус сердечно-сосудистой системы [2].

Полифенолоксикарбонный комплекс, производные фенольных альдегидов, входящие в состав чаги обладают иммуностимулирующим

противовоспалительным, антибактериальным действием, снижают риск возникновения ССЗ.

**Цель:** Разработка состава и технологии таблеток с сухими экстрактами листьев гинкго билоба (*Ginkgo biloba* L.), земляники лесной (*Fragaria vesca* L.) и чаги (*Inonotus obliquus*) для лечения и профилактики ССЗ.

**Материалы и методы:** Материалом исследования служит сухой экстракт листьев гинкго билоба, земляники лесной и чаги (СЭЛГБЗЛЧ).

СЭЛГБЗЛЧ предложено получать трехступенчатой ремацерацией (с делением экстрагента на части), интенсифицированной ультразвуком, с дальнейшей очисткой, выпариванием, сушкой, измельчением и смешиванием [3].

Рекомендованное фармакологами количество СЭЛГБЗЛЧ на одну таблетку составляет 0,05 г. Вследствие малого количества СЭЛГБЗЛЧ необходимо использовать наполнители для придания массы таблетке. Поэтому в качестве метода таблетирования выбран метод прямого прессования, который имеет ряд преимуществ перед другими технологиями таблетирования, а именно: уменьшение числа технологических операций, исключение воздействия влаги на лекарственные и вспомогательные вещества, сокращение производственных площадей, экономия материальных ресурсов, временных и энергозатрат.

Таблетирование выбранным методом гигроскопического СЭЛГБЗЛЧ предполагает поиск вспомогательных веществ с целью улучшения его физико-химических и технологических свойств. Для улучшения технологических свойств СЭЛГБЗЛЧ необходимо подобрать вспомогательные вещества, которые позволили бы получить сыпучую массу для таблетирования и уменьшить гигроскопичность сухого экстракта.

Рассматриваются в качестве наполнителей лактоза, маннит. Все вышеперечисленные наполнители обладают низкой гигроскопичностью, в связи с чем находят широкое применение для разработки препаратов с влажочувствительными активными фармацевтическими субстанциями.

В качестве дезинтегранта и глиданта принято решение включить в состав таблеток кукурузный крахмал, т.к. по сравнению с картофельным крахмалом, кукурузный обладает низкой гигроскопичностью.

С целью улучшения сыпучести таблетлируемой массы выбраны опудривающие

(антифрикционные) вещества: магния стеарат и аэросил. Магния стеарат представляет собой агломерат тонких частиц, что позволяет обеспечить смазывающий эффект. Аэросил увеличивает твердость и скорость распадаемости таблеток. Улучшение сыпучести порошков объясняется шарообразной структурой частиц аэросила. Адсорбционные свойства аэросила используют для стабилизации сухих экстрактов (уменьшается их гигроскопичность) [3,4].

Принято решение делать стандартные таблетки-ядра массой 0,3 г, диаметром 9 мм.

Фиксированными компонентами в составе таблетки служат СЭЛГБЗЛЧ

(0,05 г), аэросил (0,009 г), магния стеарат (0,003 г), поскольку количество СЭЛГБЗЛЧ рекомендовано фармакологами, а магния стеарата и аэросила ограничено требованиями Государственной Фармакопеи XIV (ГФ XIV) (не более 10% аэросила и не более 1% магния стеарата) [5].

Для подбора количества лактозы, маннита и кукурузного крахмала использована компьютерная программа Minitab 18.

Предварительно составлен план подбора оптимального соотношения компонентов:

- 1) Определение граничных значений каждого из изменяемых параметров;
- 2) Создание плана эксперимента по подбору состава и технологии;
- 3) Создание составов, предложенных в плане эксперимента;
- 4) Анализ полученных таблеток;
- 5) Занесение и анализ данных экспериментов.

Количество крахмала кукурузного варьирует в пределах от 2% до 8%, при этом количество лактозы и маннита (19-77%) определяют по оставшейся массе таблетки.

После разработки состава таблеток для определения подлинности таблеток СЭЛГБЗЛЧ использован метод ТСХ. Этот метод имеет ряд преимуществ: экспрессность, чувствительность, воспроизводимость, простота и низкая стоимость анализа. Согласно ГФ XIV ТСХ используется для оценки подлинности лекарственных средств (идентификации анализируемых веществ), для определения посторонних примесей (испытаний на чистоту) [6].

#### **Полученные результаты:**

В итоге программа выдает в плане эксперимента те составы таблеток, которые необходимо приготовить, а затем исследовать (табл.1).

Таблица 1.

Варианты составов таблеток и результаты их исследования										
↓	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
	StdOrder	RunOrder	PtType	Blocks	Лактоза	Маннит	Крахмал	Распадаемость	Прочность на истирание	Прочность на раздавливание
1	2	1	1	1	0,05800	0,15600	0,0240	434	99,34	81,5
2	5	2	0	1	0,11150	0,11150	0,0150	244	99,99	66,0
3	8	3	-1	1	0,14275	0,08475	0,0105	1191	99,03	62,6
4	6	4	-1	1	0,08475	0,14275	0,0105	904	99,30	73,5
5	3	5	1	1	0,17400	0,05800	0,0060	1536	99,42	68,1
6	4	6	1	1	0,15600	0,05800	0,0240	624	99,52	90,0
7	7	7	-1	1	0,08475	0,13375	0,0195	748	99,25	84,5
8	1	8	1	1	0,05800	0,17400	0,0060	991	99,12	78,2
9	9	9	-1	1	0,13375	0,08475	0,0195	488	99,50	73,1

В таблетках проанализированы такие показатели, как «Распадаемость», «Прочность на истирание», «Прочность на раздавливание» согласно требованиям ГФ XIV. Результаты анализа занесены в программу Minitab 18 (табл.1).

С помощью функции Response Optimizer заданы целевые значения, которые необходимо

достичь для показателей «Распадаемость», «Прочность на истирание», «Прочность на раздавливание» (указано как Targ для каждого показателя на рис.1).

Оптимальные значения для каждого компонента выделены красным «Cur». Эти значения соответствуют составу №6 в табл.1.

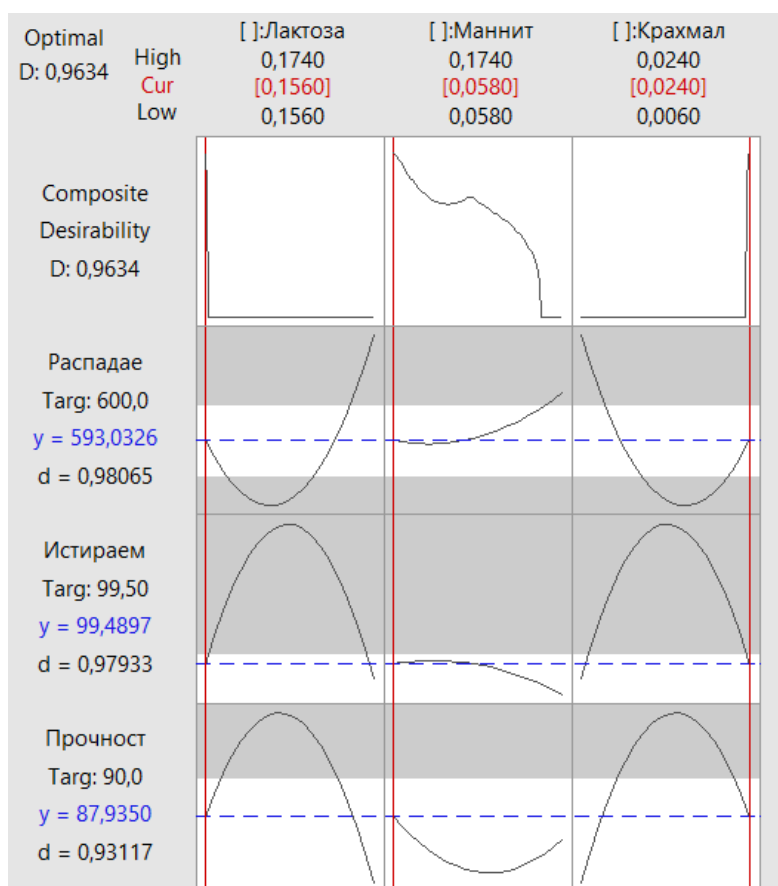


Рисунок 1. Подбор оптимального состава таблеток с СЭЛГБЗЛЧ по программе Minitab 18

Таким образом, оптимальный состав таблеток №6 (рис.2).



Рисунок 2. Внешний вид таблеток СЭЛГБЗЛЧ

Для качественного анализа биологически активных веществ (БАВ) в таблетках с СЭЛГБЗЛЧ использовался метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках российского производства размером 10x10 см «Sorbfil» (ПТСХ-П-А-УФ). Проявление флавоноидов на хроматограммах осуществляли 5% спиртовым раствором алюминия

хлорида (Ш) и просмотром в ультрафиолетовом свете.

В процессе качественного анализа флавоноидов исследован ряд систем растворителей. Результаты обнаружения биологически активных веществ (БАВ), представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты качественного анализа БАВ в таблетках с СЭЛГБЗЛЧ

№ п/п	Система растворителей	Количество пятен БАВ, выявленных на хроматограммах
1	Спирт бутиловый – кислота ледяная уксусная – вода (БУВ) (4:1:5)	5
2	Кислота ледяная уксусная – вода (15:85)	1
3	Этилацетат – кислота ледяная уксусная – вода (ЭА:УК:В) (25:5:5)	7
4	Спирт бутиловый – спирт этиловый – аммиак (7:2:5)	3
5	Этилацетат – муравьиная кислота – вода (ЭА:МК:В) (70:15:15)	4

Согласно данным таблицы 2 наилучшее разделение веществ, показывают 2 системы: БУВ (4:1:5) и ЭА:УК:В (25:5:5).

В системе растворителей БУВ (4:1:5) на хроматослайде выявлено 4 пятна (рис.3),

относящихся к флавоноидам, 3 из которых соответствуют ( $R_f = 0,61 \pm 0,01$ ), 3'-ОСН<sub>3</sub>-кверцетину ( $R_f = 0,74 \pm 0,01$ ), апигенину ( $R_f = 0,85 \pm 0,01$ ) [7].

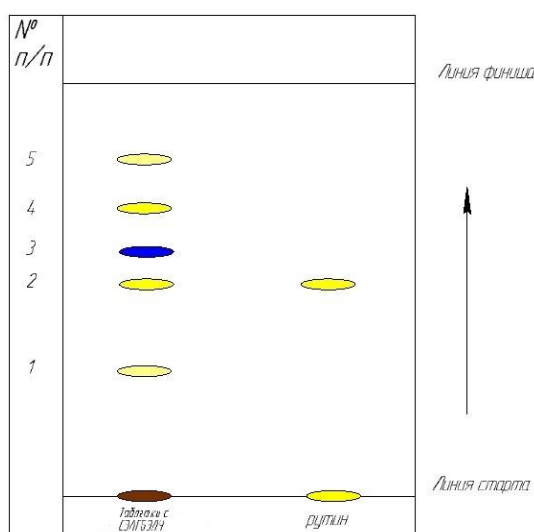
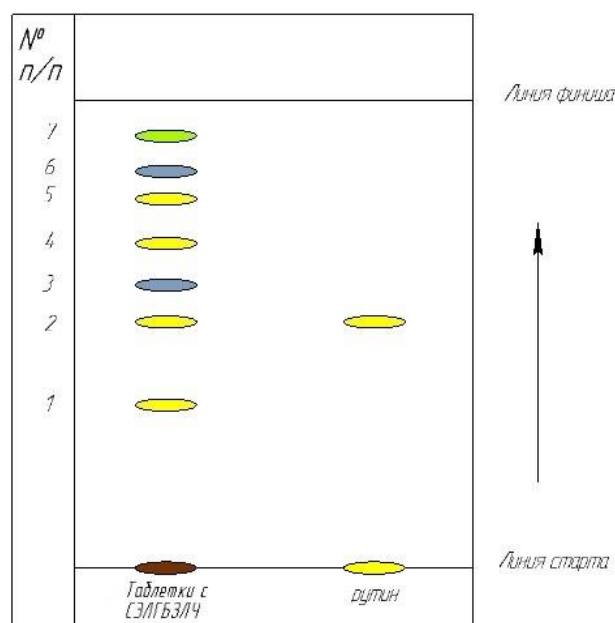


Рисунок 3. Хроматограмма качественного анализа флавоноидов в таблетках с СЭЛГБЗЛЧ в системе растворителей БУВ (4:1:5)

На хроматограмме (рис.4) обнаружено 7 пятен в системе растворителей ЭА:УК:В (25:5:5), относящихся к флавоноидам, 4 из которых

идентифицированы как рутин ( $R_f = 0,46 \pm 0,01$ ), диосметин ( $R_f = 0,55 \pm 0,01$ ), тилианин ( $R_f = 0,84 \pm 0,01$ ) и лютеолин ( $R_f = 0,94 \pm 0,01$ ) [8].



**Рисунок 4.** Хроматограмма качественного анализа флавоноидов СЭЛГБЗЛЧ в системе растворителей ЭА:УК:В (25:5:5)

Соответствия найденных  $R_f$  пятен отдельным флавоноидам представлены в таблице 3.

Таблица 3.

**Результаты качественного анализа веществ в таблетках с СЭЛГБЗЛЧ методом ТСХ в системах ЭА:УК:В (25:5:5), БУВ (4:1:5) [7, 8]**

№ п/п	Окраска в УФ-свете после обработки хлоридом алюминия	Значение $R_f \pm 0,01$	Идентифицированные вещества
1	2	3	4
Этилацетат-кислота ледяная уксусная-вода (25:5:5)			
1	Желтая	0,36	-
2	Желтая	0,46	Рутин
3	Бледно-голубая	0,55	Диосметин
4	Желтая	0,70	-
5	Желтая	0,79	-
6	Бледно-голубая	0,84	Тилианин
7	Желто-зеленая	0,94	Лютеолин
Спирт бутиловый-кислота ледяная уксусная-вода (4:1:5)			
1	Светло-желтая	0,19	-
2	Желтая	0,61	Рутин
3	Синяя	0,68	-
4	Желтая	0,74	3'-ОСН <sub>3</sub> -кверцетин
5	Светло-желтая	0,85	Апигенин

На основании данных, представленных в табл.3, можно сделать вывод о целесообразности использования для определения подлинности таблеток с СЭЛГБЗЛЧ следующих систем растворителей: ЭА:УК:В (25:5:5) и БУВ (4:1:5), так как они дополняют друг друга, наиболее полно отражают качественный состав флавоноидов (суммарно обнаруживается не менее 6 флавоноидов).

**Выводы:** В результате исследований предложены состав и способ получения таблеток с СЭЛГБЗЛЧ для комплексной терапии ССЗ. Оптимальное соотношение компонентов установлено с помощью программы Minitab 18. Для определения подлинности таблеток с СЭЛГБЗЛЧ предложены две системы растворителей ЭА:УК:В (25:5:5) и БУВ (4:1:5).

**Литература:**

1. Сердечно-сосудистые заболевания / Официальный сайт ВОЗ. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Хренова П.П., Легостева А.Б. Чага, листья гинкго билоба и земляники лесной – растительное сырье в разработке лекарственного препарата для применения в кардиологии // IV Гаммермановские чтения : сборник научных трудов 30–31 января 2019 г. / кол.авторов. — Москва: РУСАЙНС, 2018. — 362 с. [Hrenova P.P., Legosteva A.B. Chaga, list'ja ginkgo biloba i zemljaniki lesnoj – rastitel'noe syr'e v razrabotke lekarstvennogo preparata dlja primeneniya v kardiologii // IV Gammermanovskie chteniya : sbornik nauchnyh trudov 30–31 janvarja 2019 g. / kol.avtorov. — Moskva: RUSAJNS, 2018. — 362 s. (In Russ).]
3. Хренова П.П., Легостева А.Б. Сухой экстракт чаги, листьев гинкго билоба и земляники лесной – новая фитосубстанция в производстве таблеток для лечения болезней сердца и сосудов // Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 07-08 ноября. — СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. — 589 с. [Hrenova P.P., Legosteva A.B. Suhoj jekstrakt chagi, list'ev ginkgo biloba i zemljaniki lesnoj – novaja fitosubstancija v proizvodstve tabletok dlja lechenija boleznej serdca i sosudov // Sbornik materialov VII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovacii v zdorov'e nacii», Sankt-Peterburg, 07-08 nojabrja. — SPb.: Izd-vo SPHFU, 2019. — 589 s. (In Russ).]
4. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. — Т. 1. — М.: Издательство БИНОМ, 2012. — 328 с., ил. [Men'shutina N.V., Mishina Ju.V., Alves S.V. Innovacionnye tehnologii i oborudovanie farmacevticheskogo proizvodstva. — T. 1. — M.: Izdatel'stvo BINOM, 2012. — 328 s., il. (In Russ).]
5. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки». URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
6. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Том 2. ОФС.1.2.1.2.0003.15 «Тонкослойная хроматография». URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
7. Лобанова И.Ю., Турецкова В.Ф. Выделение и изучение состава флавоноидов листьев осины обыкновенной // «Химия растительного сырья» 2011. №2. С. 117-122. [Lobanova I.Ju., Tureckova V.F. Vydelenie i izuchenie sostava flavonoidov list'ev osiny obyknovennoj // «Himija rastitel'nogo syr'ja» 2011. №2. S. 117-122. (In Russ).]
8. Скрыбина Е.Н. Сравнительное фармакогностическое изучение и биологическая активность марьянника лесного и марьянника лугового: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Скрыбина Евгения Николаевна – Самара, 2018. — 28 с. [Skrjabina E.N. Sravnitel'noe farmakognosticheskoe izuchenie i biologicheskaja aktivnost' mar'jannika lesnogo i mar'jannika lugovogo: Avtoref. dis. ... kand. farm. nauk: 14.04.02 / Skrjabina Evgenija Nikolaevna – Samara, 2018. — 28 s. (In Russ).]