

УДК 615.322

ИССЛЕДОВАНИЕ ПО РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

© 2014 С.В. Первушкин¹, Т.К. Рязанова¹, В.А. Куркин¹, П.Г. Мизина²,
Л.Д. Климова¹, О.В. Бер¹, Н.Н. Желонкин¹, А.А. Сохина¹

¹ Самарский государственный медицинский университет

² Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных
и ароматических растений

Поступила в редакцию 04.10.2014

Разработка лекарственных средств с антиоксидантным действием является одним из актуальных направлений в современной медицине в связи с тем, что накопление свободных радикалов в организме лежит в основе патогенеза многих заболеваний. Одним из наиболее ценных источников природных антиоксидантов являются плоды черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.). В ходе исследования была разработана технология получения таблеток из сока плодов черники с использованием в качестве вспомогательных веществ микрокристаллической целлюлозы и аэросила. Полученные таблетки соответствовали требованиям общих фармакопейных статей.

Ключевые слова: черника обыкновенная, *Vaccinium myrtillus* L., антоцианы, таблетка, сок, микрокристаллическая целлюлоза

В основе патогенеза многих заболеваний (сердечно-сосудистых, эндокринных, онкологических и т.п.) лежит нарушение баланса между скоростью свободнорадикального окисления и активностью естественной антиоксидантной защиты организма, возникающее под воздействием различных неблагоприятных факторов окружающей среды [5, 9]. В связи с этим в условиях экологического неблагополучия особый интерес представляет разработка лекарственных средств с антиоксидантным действием. По данным научной литературы известно, что выраженными

антиоксидантными свойствами обладают лекарственные препараты, получаемые из растительного сырья, содержащего различные биофлавоноиды, в том числе антоцианоиды [3, 5, 9]. Доказано, что антиоксидантная активность антоцианов более выражена, чем у альфа-токоферолов, аскорбиновой кислоты, β-каротина, и сравнима с синтетическими антиоксидантами – бутилгидроксианизолом и бутилгидрокситолуолом [6, 9]. Одним из ценных источников антоцианов являются плоды черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.). В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует значительное количество биологически активных добавок на основе плодов черники, которые пользуются большой популярностью (более 50 наименований, лидеры продаж «Черника форте с витаминами и цинком», «Черника форте с лютеином» (ЗАО «Эвалар»)) [2, 4]. Однако ассортимент лекарственных средств, содержащих антоцианы плодов черники, представлен в основном импортными препаратами («Стрик» (Дания, Ферросан, стоимость 350-450 руб.), «Витрум вижн форте» (США, Unipharm Inc., стоимость №30 – 350-500 руб., №60 – 550-700 руб.), «Миртиллене форте» (Италия, S.I.F.I., стоимость 1100-1200 руб.)), хотя ареал черники в РФ достаточно обширен; из отечественных представлен только гомеопатический сироп «Миртикам» (ООО «Камелия НПП», стоимость 200-250 руб.) [4]. Следует отметить, что в настоящее время фармакопейным сырьем являются воздушно-сухие плоды черники обыкновенной [1], в то

Первушкин Сергей Васильевич, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии. E-mail: texnologisatmgmi@yandex.ru

Рязанова Татьяна Константиновна, аспирантка

Куркин Владимир Александрович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии.

E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Мизина Прасковья Георгиевна, доктор фармацевтических наук, заведующая научно-организационным отделом и ученый секретарь ГНУ ВИЛАР Россельхозакадемии

Климова Любовь Дмитриевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии

Бер Ольга Владимировна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии.

Желонкин Николай Николаевич, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии

Сохина Анна Аркадьевна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии

время как антоцианы являются очень лабильными соединениями и легко разрушаются под воздействием высоких температур, света и т.п. [7]. В Европейской Фармакопее имеются отдельные монографии на свежие плоды черники (источник антоцианов) и воздушно-сухие (источник дубильных веществ) [8]. В связи с этим более целесообразно использовать в качестве источника лекарственных средств свежие плоды черники.

Цель исследования: разработка лекарственного средства из свежих плодов черники обыкновенной в форме таблеток.

Объекты и методы исследования. В качестве объекта исследования использовали плоды черники обыкновенной, заготовленные на территории Пензенской области, Республики Марий Эл в 2012-2013 гг., свежзамороженные плоды черники (ЗАО «Хладокомбинат западный», Московская область, г. Одинцово, ТУ 9165-002-47569210-00). При получении таблеток в качестве первичной субстанции использовали сок плодов черники обыкновенной в связи с их высокой влажностью и водорастворимостью антоцианов. Выход сока составляет 80-85% от исходной массы плодов. Стабилизацию сока проводили путем добавления к 85 частям сока по массе 15 частей 95% спирта, в котором предварительно растворяли сорбиновую кислоту в количестве 0,1% от общей массы жидкости. Полученный сок упаривали в роторно-вакуумном испарителе при $60 \pm 2^\circ\text{C}$ на водяной бане до 1/5-1/6 от первоначального объема, а затем продолжали упаривать на водяной бане до остаточной влажности 18-22%. В качестве вспомогательных веществ (ВВ) исследовали микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), лактозы моногидрат, аэросил.

В исследовании были рассмотрены следующие варианты технологии таблеток:

-через стадию влажного гранулирования продавливанием;

-через стадию гранулирования размолотом увлажненной и высушенной массы.

Прессование проводили на кривошипной таблеточной машине (КТМ) салазочного типа.

Технология получения таблеток из упаренного сока черники (прессованием через стадию гранулирования продавливанием).

1. Смешивание упаренного сока с лактозой в соотношении 1:5.

2. Первичное гранулирование через перфорированную поверхность с диаметром отверстий 3 мм.

3. Сушка гранул в сушильном шкафу при $40 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 24 ч до остаточной влажности 4-5%.

4. Вторичное гранулирование через перфорированную поверхность с диаметром отверстий 1 мм.

5. Прессование на КТМ по 0,5 г.

При смешении и высушивании упаренного сока и МКЦ в том же соотношении смесь получается неоднородной, несыпучей.

Технология получения таблеток из неупаренного сока черники (прессованием через стадию гранулирования продавливанием).

1. Смешивание сока с лактозой в соотношении 1:4.

2. Добавление аэросила в количестве 1% от общей массы таблеточной смеси.

3. Первичное гранулирование через перфорированную поверхность с диаметром отверстий 3 мм.

4. Сушка гранул в сушильном шкафу при $40 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 1,5 ч до остаточной влажности 4-5%.

5. Вторичное гранулирование через перфорированную поверхность с диаметром отверстий 1 мм.

6. Прессование на КТМ по 0,5 г.

Содержание антоцианов в таблетках из исходного сока – 0,32 мг в 1,0 г таблеточной массы (0,16 мг в одной таблетке). В таблетках из упаренного сока – 2,6 мг в 1,0 г таблеточной массы (1,3 мг в одной таблетке).

Технология таблеток из неупаренного сока черники (прессование через стадию гранулирования размолотом увлажненной и высушенной массы).

1. Смешивание сока с МКЦ в соотношении 4:1.

2. Сушка в вакуум-сушильном шкафу при $40 \pm 1^\circ\text{C}$ до остаточной влажности 4-5%.

3. Добавление к полученной смеси 2% (от массы смеси) аэросила, измельчение и смешивание.

4. Прессование на КТМ по 0,5 г.

Содержание антоцианов составляет $4,1 \pm 0,2$ мг в одной таблетке. При использовании вместо МКЦ лактозы и последующем высушивании полученная смесь приобретает стекловидную форму. В связи с меньшими временными затратами, более экономным расходом электроэнергии по сравнению с первой схемой и достаточно высоким содержанием антоцианов нами была выбрана третья технологическая схема производства таблеток из сока плодов черники.

На следующем этапе с целью увеличения содержания антоцианов в таблетках изучали влияние степени предварительного сгущения сока на показатели качества таблеток. Для этого сок из плодов черники упаривали в роторно-вакуумном испарителе до 1/2 и 1/3 от

первоначального объема и смешивали с микрокристаллической целлюлозой в соотношении 4:1. Полученные суспензии упаривали в вакуум-сушильном шкафу при остаточном давлении не более 4,9 кПа и температуре 40 ± 2 °С в течение 24 ч. Полученную массу измельчали, добавляли 4% аэросила, перемешивали и подвергали прессованию на КТМ. У полученных таблеток определяли количественное содержание антоцианов, распадаемость, прочность на истирание (табл. 1). Контроль качества готовых таблеток проводили в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи «Таблетки» (ГФ СССР XI изд., вып. 2, с. 155-159) и ОФС 42-0003-04 «Растворение».

Для определения количественного содержания антоцианов в таблетках 0,1 г (точная навеска) растертых таблеток (не менее 20 штук) помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, добавляли 20 мл 95% спирта, содержащего 1% хлористоводородной кислоты, перемешивали при комнатной температуре 20-25 мин, фильтровали через бумажный фильтр марки «красная лента» в мерную колбу емкостью 100 мл. Операцию повторяли трижды, последний раз нагревали на водяной бане 15 мин. Объем раствора доводили до метки 95% спиртом, содержащим 1% HCl. Полученный раствор спектрофотометрировали при длине волны 546 нм в кюветах с толщиной слоя 10 мм.

Таблица 1. Сравнительная характеристика свойств таблеток в зависимости от состава

Со- став	Состав, г			Количествен- ное содержа- ние антоциа- нов, мг в од- ной таб. 0,3	Распадае- мость, мин	Прочность на истирание, %
	сок	МК Ц	аэросил			
№ 1	20,0	5,0	0,05 (2%)	4,1 \pm 0,2	2,0 \pm 0,5	98,0 \pm 0,5
№ 2	20,0 (до 1/2V)	5,0	0,34 (4%)	18,0 \pm 0,2	1,5 \pm 0,3	99,5 \pm 0,4
№ 3	20,0 (до 1/3V)	5,0	0,60 (4%)	22,0 \pm 0,3	41,0 \pm 2,0	99,9 \pm 0,3

Таким образом, наиболее оптимальным вариантом оказалось предварительное упаривание сока под вакуумом до 1/2 от первоначального объема. Таблетки, полученные из предварительно упаренного до 1/3 от первоначального объема сока, из-за повышения концентрации связующих веществ не распадаются с течение установленного времени для таблеток, не покрытых оболочкой (15 мин). Средняя масса таблеток, полученных по оптимальной схеме, составила 0,32 г \pm 4,0%, что находится в пределах установленных значений (\pm 5% для таблеток массой 0,3 г и более). Только две таблетки имели отклонение свыше 5%, но не более 10%, что также допускается установленными требованиями.

Тест «Растворение» проводили на 6 таблетках оказавшегося наиболее оптимальным состава на аппарате «Вращающаяся корзинка». Количество вещества, перешедшего в раствор, определяли как среднее для 6 таблеток.

Испытуемый образец помещали в сетчатую корзинку с диаметром отверстий 0,25 мм. В качестве среды растворения использовали воду очищенную (500 мл). Скорость вращения корзинки – 100 об/мин. В процессе определения температуру поддерживали с помощью термостата в пределах 37 ± 1 °С. Через 45 мин раствор фильтровали через фильтровальную бумагу марки «Синяя лента». К 5 мл полученного фильтрата добавляли 2 мл 95% спирта этилового, содержащего 1% кислоты хлористоводородной, и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 527 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения готовили путем добавления к 5 мл воды 2 мл спирта этилового, содержащего 1% кислоты хлористоводородной. Все исследуемые таблетки оптимального состава соответствовали требованиям. За 45 минут в раствор переходило более 75% содержащихся в них действующих веществ (табл. 2).

Таблица 2. Результаты анализа таблеток по показателю «Растворение»

№ п/п	1	2	3	4	5	6	Среднее значение, %
выход антоцианов за 45 минут, %	97,6	99,6	102,9	95,5	99,2	99,0	99,0 \pm 2,5

Результаты и их обсуждение. Нами была предложена схема технологического процесса производства таблеток на основе сока из плодов черники, которая предусматривает использование в качестве вспомогательных веществ МКЦ и аэросила и включает в себя предварительное упаривание полученного сока до 1/2 от первоначального объема. Согласно схеме предварительно готовят помещение и персонал. Помещение должно соответствовать классу чистоты С или D (подготовка первичной упаковки, проведение операций смешивания, участок таблетирования и др.). Для создания условий необходима предварительная очистка воздуха, помещений, технологического оборудования, одежды и т.д.

Для получения 30 таблеток осуществляют следующие операции. Стадия ТП-3 включает в себя получение упаренного сока в качестве промежуточного продукта. Упаривание производят в роторно-вакуумном испарителе при температуре 60 ± 1 °С до половины от исходного объема, т.е. 50,0 мл сока упаривают до 25,0 мл. Упаренный сок на стадии ТП-4 смешивают с 6,25 г микрокристаллической целлюлозы; высушивают суспензию в вакуум-сушильном шкафу при температуре 40 ± 1 °С и остаточном давлении не более 4,9 кПа до остаточной влажности не более 5%.

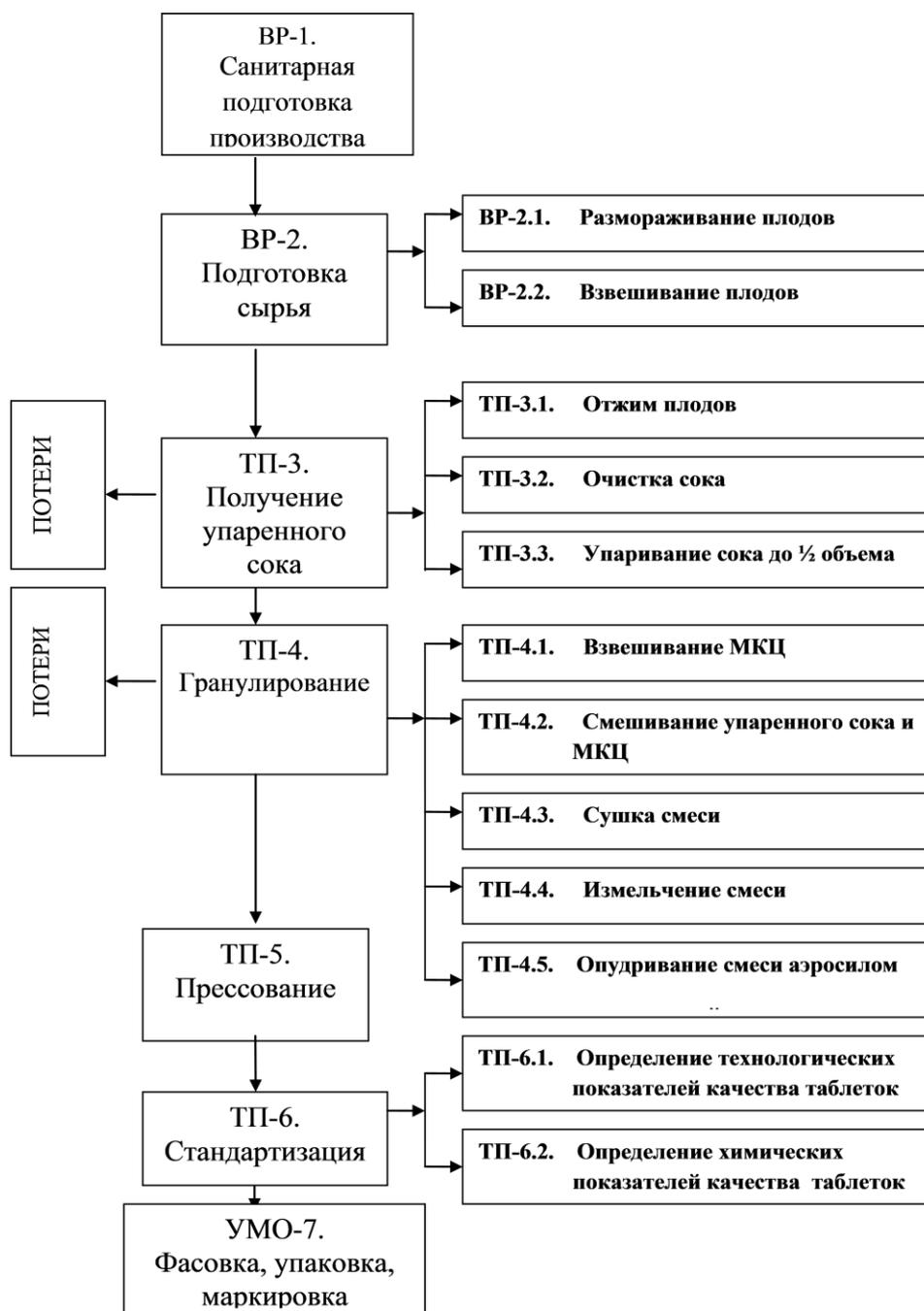


Рис. 1. Технологическая схема получения таблеток

Полученную массу измельчают, добавляют 4% аэросила, перемешивают до однородности и подвергают прессованию по 0,3 г на кривошипной таблеточной машине (ТП-5). Качество таблеток контролируют по технологическим показателям (внешний вид, отклонение от средней массы, распадаемость, прочность на истирание, тест «Растворение»), подвергают качественному и количественному анализу на содержание антоцианов (ТП-6).

Выводы: разработана технологическая схема таблеток из сока плодов черники обыкновенной с использованием в качестве наполнителя микрокристаллической целлюлозы массой $0,32 \pm 4,0\%$ г. и содержанием антоцианов $18,0 \pm 0,2$ мг в одной таблетке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1991. 400 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание по состоянию на 1 апреля 2009 года : в 2-х т. – М.: Изд-во «Медицинский совет», 2009. 1359 с.
3. Куркин, В.А. Фармакогнозия: Учеб. для студентов фармац. вузов / В.А. Куркин. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. 1239 с.
4. Петрухина, И.К. Результаты маркетинговых исследований номенклатуры лекарственных средств, применяемых при заболевании глаз / И.К. Петрухина, Л.В. Логинова, Т.К. Рязанова // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: матер. X Межд. конф., 6-7 апреля 2012 г. – Минск, 2012. С. 435-437.
5. Полунин, Г.С. Применение антиоксидантов в комплексной терапии компьютерного зрительного синдрома / Г.С. Полунин, Е.Г. Полунина, Е.А. Капарова, А.О. Забегайло // Клиническая офтальмология. Библиотека РМЖ. 2006. Т. 7, № 1. С. 38-41.
6. Antal, D.-S. The anthocyanins: biologically active substances of food and pharmaceutical interest / D.-S. Antal, G. Gârban. Z. G. Wang et al. // The annals of the University Dunarea de Jos of Galati. Fascicle VI – Food Technology. 2003. P. 106-115.
7. Bakhshayeshi, M.A. The effects of light, storage temperature, pH and variety on stability of anthocyanin pigments in four *Malus* varieties/ M.A. Bakhshayeshi et al. // Pakistan Journal of biological sciences. 2006. Vol. 9 (3).P. 428-433.
8. European Pharmacopoeia. 6-th Ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention. Inc., 2008. P. 738-739.
9. Kowalczyk, E. Anthocyanins in medicine / E. Kowalczyk, P. Krzesiński, M. Kura et al. // Pol. J. Pharmacol. 2003. Vol. 55. P. 699-702.
10. Wang, H. Antioxidant and anti-inflammatory activities of anthocyanins and their aglycone, cyanidine, from tart cherries/ H. Wang et al. // J. Nat. Prod. 1999. Vol. 62. P. 294-296.

RESEARCH ON DEVELOPMENT OF MEDICINE WITH ANTIOXIDANT ACTION

© 2014 S.V. Pervushkin¹, T.K. Ryazanova¹, V.A. Kurkin¹, P.G. Mizina², L.D. Klimova¹, O.V. Ber¹, N.N. Zhelonkin¹, A.A. Sokhina¹

¹ Samara State Medical University

² All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants

Development of medicines with antioxidant action is one of the actual directions in modern medicine because accumulation of free radicals in an organism is the cornerstone of many diseases pathogenesis. One of the most valuable sources of natural antioxidants are the fruits of bilberry ordinary (*Vaccinium myrtillus* L.). During research the technology of receiving tablets from juice of bilberry fruits with use as excipients of microcrystalline cellulose and aerosil was developed. The received tablets conformed to requirements of the general pharmacopoeia articles.

Keywords: *bilberry ordinary*, *Vaccinium myrtillus* L., *anthocyanins*, *tablet*, *juice*, *microcrystalline cellulose*

Sergey Pervushkin, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Pharmaceutical Technology Department. E-mail: texnologi-samgmu@yandex.ru; Tatiana Ryazanova, Post-graduate Student; Vladimir Kurkin, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy. E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru; Praskoviya Mizina, Doctor of Pharmacy, Chief of the Scientific-Organization Department and Scientific Secretary; Lyubov Klimova, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Pharmaceutical Technology Department; Olga Ber, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Pharmaceutical Technology Department; Nikolay Zhelonkin, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Pharmaceutical Technology Department; Anna Sokhina, Senior Lecturer at the Pharmaceutical Technology Department