

УДК 615.241.3-053.2:615.322-451.22

ИССЛЕДОВАНИЕ ПО СОЗДАНИЮ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА – ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ ЭХИНАЦЕИ

©2014 В.А. Куркин, Л.Д. Климова, Е.И. Вельмяйкина, С.В. Первушкин,
Н.Н. Желонкин, О.В. Бер, А.А. Сохина

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 03.10.2013

В работе представлены результаты исследований по созданию иммуномодулирующего лекарственного препарата «Эхинацеи экстракта таблетки». Обоснованы состав, технология, разработаны показатели качества и методики их контроля.

Ключевые слова: *лекарственное средство, иммуномодулятор, таблетки, эхинацея пурпурная, экстракт, фенилпропаноиды, сорбит*

В настоящее время среди заболеваний значительную часть занимают экологически обусловленные, связанные с нарушениями со стороны иммунной системы организма. Ведутся активные исследования в плане поиска новых иммуномодулирующих лекарственных средств, однако большинство из них являются индивидуальными химическими веществами, которые в ряде случаев грубо вмешиваются в деятельность иммунной системы и вызывают ряд побочных эффектов. Решением проблемы может стать использование лекарственных растений в качестве сырья для таких лекарственных препаратов.

Препараты эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.) благодаря наличию в своем химическом составе фенилпропаноидов оказывают иммуномодулирующее действие и занимают одно из ведущих мест по объему продаж

Куркин Владимир Александрович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии. E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Климова Любовь Дмитриевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии. E-mail: samara008@yandex.ru

Вельмяйкина Екатерина Ивановна, аспирантка

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

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

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

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

среди растительных лекарственных средств, как в России, так и за рубежом [1, 2]. Проведенный нами маркетинговый анализ свидетельствует о том, что на фармацевтическом рынке РФ, в том числе Самарской области, преобладают дорогостоящие зарубежные препараты и биологически активные добавки на основе эхинацеи пурпурной. Ранее нами были разработаны оригинальный способ получения настойки эхинацеи и состав сиропа с настойкой эхинацеи [3, 4].

Цель работы: дальнейшее расширение ассортимента препаратов.

Нами проведены исследования по разработке на основе эхинацеи пурпурной таблеток с сухим экстрактом. Задача является актуальной, поскольку ее решение не только повлияет на укрепление позиций отечественных лекарственных средств на фармацевтическом рынке нашей страны, но и позволит расширить круг потенциальных потребителей, способствуя оздоровлению населения.

Объекты и методы исследования. За основу для определения дозы сухого экстракта эхинацеи в составе таблеток были приняты результаты количественного определения суммы фенилпропаноидов в сухом экстракте и в настойке эхинацеи. Для настойки рекомендуемая суточная терапевтическая доза составляет 20 капель [5]. Мы определили, что содержание действующих веществ в суточной дозе настойки соответствует 0,01 г сухого экстракта эхинацеи пурпурной. В этом количестве сухого экстракта содержится 0,6% (0,0012) суммы фенилпропаноидов в пересчете на цикориевую кислоту. Таким образом, нами была обоснована доза сухого экстракта эхинацеи в таблетках – 0,01 г.

Для получения таблеток предпочтительным является 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, меньшая микробная загрязненность, экономия производственных площадей и расходов на оборудование, энергию и др. [6, 11]. Технология прямого прессования считается наиболее приемлемой для чувствительных к влаге материалов, в том числе растительных экстрактов, однако сухой экстракт эхинацеи непригоден для прямого прессования при рассчитанном содержании в одной таблетке и не обладает требуемыми технологическими свойствами. Получение таблеток выбранным методом предполагает поиск вспомогательных веществ для формирования таблеточной массы. Выбранные вещества должны иметь подходящие для прямого прессования технологические характеристики (сыпучесть, прессуемость, насыпная плотность, гранулометрический состав). По данным научной литературы [6, 7, 9-11] на сегодняшний день наиболее распространенными и доступными вспомогательными веществами для производства

таблеток прямым прессованием являются лактоза безводная, моногидрат лактозы, производные крахмала, микрокристаллическая целлюлоза, кальция карбонат, сорбит. Сорбит характеризуется хорошей прессуемостью, текучестью, растворим в воде в соотношении 1:1, имеет сладкий вкус, поэтому его с успехом применяют в качестве наполнителя и корригента вкуса в технологии таблеток прямым прессованием [6, 8, 11]. Благодаря легкой растворимости сорбита в воде можно прогнозировать его благоприятное воздействие на процесс высвобождения действующих веществ из таблеток, однако следует отметить, что таблетки с сорбитом восприимчивы к влаге, что следует учитывать при выборе материала упаковки.

Результаты и их обсуждение. Нами был исследован в качестве наполнителя в таблетках сорбит пищевой, ранее использованный нами в составе сиропа с настойкой эхинацеи [8]. Результаты проведенных экспериментов (табл. 1) показали, что основные технологические характеристики сорбита пищевого (гранулометрический состав, насыпная плотность, сыпучесть, прессуемость) имеют значения, приемлемые для прямого прессования [7].

Таблица 1. Технологические характеристики сорбита

Показатель	Результаты определения	Значения показателей, приемлемые для прямого прессования
гранулометрический состав	фракции, с размером частиц 0,5-2 мм – 98,7%; фракции с размером частиц до 0,2 мм – 0,6%.	фракции, с размером частиц 0,5-2 мм – более 60%; фракции с размером частиц до 0,2 мм – менее 20%.
насыпная плотность (г/см ³)	0,65±0,02	0,6-0,7
сыпучесть (г/с)	15,2±1,2	6-10
прессуемость (Н)	78,0±6,0	70-100

Для однородного распределения малого количества сухого экстракта эхинацеи в таблетуемой массе и предупреждения расслаивания экстракта и сорбита по плотности нами предложено вводить экстракт в спиртовом растворе. Раствор экстракта 1:50 в 40% этиловом спирте разбрызгивали из пульверизатора на сорбит при перемешивании, затем проводили сушку таблеточной массы на воздухе также при перемешивании. Был получен однородный порошок, который подвергали таблетированию на кривошипной таблеточной машине. Состав на одну таблетку: экстракта эхинацеи сухого – 0,01 г, сорбита – до получения таблетки массой 0,2 г.

Определяли качество полученных таблеток с экстрактом эхинацеи пурпурной по показателям: внешний вид, отклонение от средней массы, однородность дозирования, прочность на истирание, распадаемость и растворимость

[12]. Выявлено, что качество полученных таблеток по данным показателям соответствует требованиям ГФ СССР XI издания (табл. 2).

В условиях промышленного производства таблеток для нанесения спиртового раствора сухого экстракта на частицы сорбита предлагаем использовать установки для нанесения пленочных покрытий на основе органических растворителей в дражировочном котле, например УПТ-25, УЗЦ-25 [6, 11]. Это устройства замкнутого цикла, способные улавливать пары растворителей, регенерировать их и снова пускать в производство (рис. 1). Технологическими параметрами процесса являются: температура, количество, влажность входящего и выходящего воздуха, скорость и давление напыления из форсунки, длительность распыления раствора, расход раствора [11].

Таблица 2. Показатели качества лекарственного препарата «Эхинацеи экстракта таблетки по 0,01 г»

Показатель качества	Результаты определения	Нормируемые значения
внешний вид	таблетки имеют правильную форму, края цельные без выщербленных мест, поверхность гладкая, однородная, светло-бежевого цвета	таблетки должны иметь правильную форму, цельные края без выщербленных мест, гладкую однородную поверхность
отклонение от средней массы, (±, %)	6,89; 2,39; 2,35; 2,99; 5,65; 0,81; 0,86; 3,98; 1,74; 0,67; 0,019; 2,63; 0,77; 3,33; 3,97; 1,55; 1,11; 4,80; 0,22; 4,07	±7,5
однородность дозирования (±, %)	3,31; 1,64; 2,03; 2,23; 3,39; 0,73; 0,04; 6,45; 1,44; 1,10.	отклонение от среднего содержания в одной таблетке не более ±15
прочность на истирание (%)	99,67	не менее 97
распадаемость	2 мин 20 сек	не более 15 мин
растворимость (%)	100	не менее 75

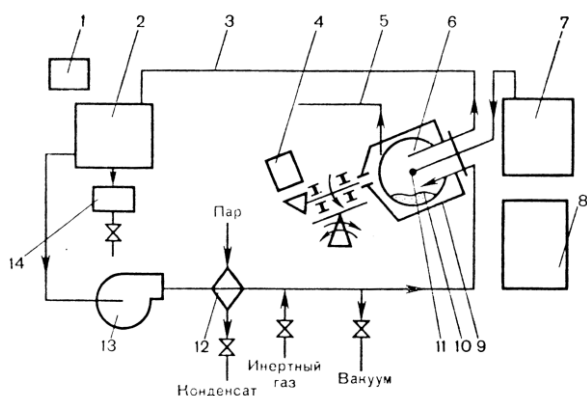


Рис. 1. Устройство установки типа УЗЦ-25 (схема) [11]:

1 – водоохлаждающая установка; 2 – конденсатор растворителя; 3 – система трубопроводов; 4 – привод дражировочного котла; 5 – местный отсос; 6 – дражировочный котел; 7 – блок приготовления раствора экстракта; 8 – пульт управления; 9 – кожух дражировочного котла; 10 – сорбит; 11 – распылитель; 12 – калорифер; 13 – вентилятор; 14 – сборник растворителя

При разработке методик качественного и количественного анализа лекарственного препарата «Эхинацеи экстракта таблетки» нами учтены как свойства биологически активных соединений, так и физико-химические свойства сорбита, его растворимость в воде и других растворителях [8, 13]. Для проведения качественного анализа таблеток нами предложен метод ТСХ (рис. 2). После проведенной серии экспериментов на этапе пробоподготовки нами было предложено для растворения таблеток использовать 40% этиловый спирт..

Методика качественного анализа лекарственного препарата «Эхинацеи экстракта таблетки». Около 0,2 г препарата растворяют в 5 мл 40% этилового спирта. На линию старта пластинки «Силуфол УФ-254» или «Сорбфил-ПТСХ-АФ-А-УФ» микропипеткой наносят 0,02

мл раствора. Пластинку с нанесенной пробой помещают в хроматографическую камеру, которую предварительно насыщают не менее 24 ч смесью растворителей: хлороформ-этиловый спирт-вода (26:14:3), и хроматографируют восходящим способом. После того, как фронт растворителей пройдет около 13 см («Силуфол УФ-254») или 9 см («Сорбфил-ПТСХ-АФ-А-УФ»), пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 5 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 366 нм.

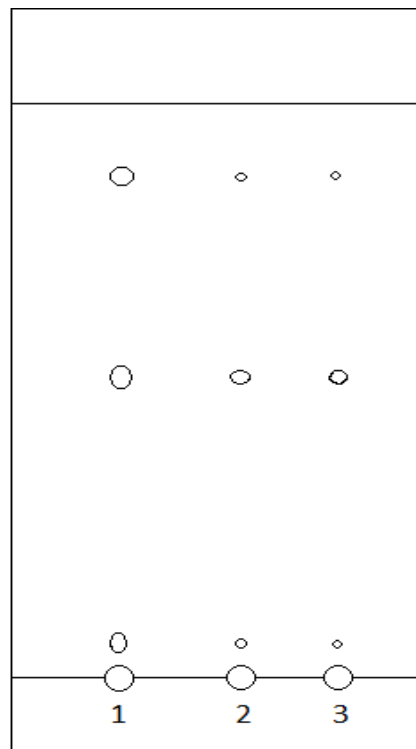


Рис. 2. ТСХ лекарственного препарата «Эхинацеи экстракта таблетки» (просмотр в УФ-свете): 1 – настойка эхинацеи пурпурной; 2 – сухой экстракт эхинацеи пурпурной; 3 – «Эхинацеи экстракта таблетки»

На хроматограмме должно обнаруживаться доминирующее пятно сине-фиолетового цвета на уровне пятна образца сравнения с R_f около 0,5 (цикориевая кислота); допускается наличие других пятен. Пластинки «Силуфол УФ-254» 15x15 см или «Сорбфил-ПТСХ-АФ-А-УФ» 10x10 см (ТУ 26-11-17-89) разрезают поперек линий накатки соответственно на 3 части размером 15x5 см или на 2 части 10x5 см и перед использованием активируют в сушильном шкафу при 110 °С в течение 1 ч.

Содержание действующих веществ (гидроксикоричных кислот в пересчете на цикориевую кислоту) определяли методом УФ-спектрофотометрии (рис. 3). Методика была апробирована с использованием нескольких растворителей (вода очищенная, спирто-водные смеси в различных соотношениях) и при различных условиях. В качестве оптимального растворителя среди прочих нами была выбрана вода очищенная. Разработанная методика проста и не требует особых условий проведения, описана ниже.

Методика количественного определения суммы фенилпропаноидов в лекарственном препарате «Эхинацеи экстракта таблетки». Таблетки

в количестве 20 штук измельчают в ступке. 0,2 г полученного порошка (точная навеска) растворяют в 20 мл воды очищенной, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, объем раствора доводят водой очищенной до метки. Измерение оптической плотности полученного раствора проводят на спектрофотометре при длине волны 328 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют воду очищенную. Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на цикориевую кислоту X (%) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \times 50}{m \times 782},$$

где D – оптическая плотность исследуемого раствора; m – масса навески, г; 782 – удельный показатель поглощения цикориевой кислоты при 328 нм.

Результаты определения содержания гидроксикоричных кислот в пересчете на цикориевую кислоту в таблетках эхинацеи пурпурной и метрологические характеристики методики представлены в табл. 3.

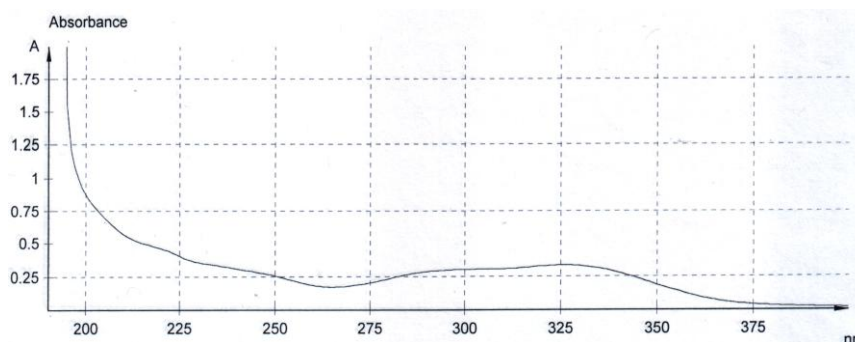


Рис. 3. УФ-спектр раствора лекарственного препарата «Эхинацеи экстракта таблетки»

Таблица 3. Метрологические характеристики спектрофотометрической методики количественного определения суммы фенилпропаноидов в лекарственном препарате «Эхинацеи экстракта таблетки»

f	\bar{X}	S	$P, \%$	$t(P, f)$	ΔX	$E, \%$
10	0,6108	0,0079	95	2,23	0,0177	$\pm 2,90$

Выводы: в результате проведенных фитохимических и технологических исследований предложены состав и способ получения лекарственного средства «Эхинацеи экстракта таблетки» по 0,01. Разработаны методики качественного и количественного анализа таблеток, основанные на определении суммы фенилпропаноидов в пересчете на цикориевую кислоту с применением методов тонкослойной хроматографии и УФ-спектрометрии. Определены показатели качества полученных таблеток на соответствие

требованиям Государственной фармакопеи СССР XI издания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Авдеева, Е.В. Иммуномодулирующие фитопрепараты: спрос и предложение / Е.В. Авдеева, В.А. Куркин // Ремедиум. 2007. № 3. С. 26-28.
2. Егоров, В.А. Иммуностропные лекарственные средства на фармацевтическом рынке Самарской области / В.А. Егоров, Л.В. Мошкова, В.А. Куркин и др. // Фармация. 2000. № 4. С. 41-42.

3. Пат. 2134584. Российская Федерация. Способ получения иммуномодулирующего препарата Настойка эхинацеи пурпурной / В.А. Куркин, В.В. Косарев, О.И. Авдеева и др. (РФ). – опубл. 20.08.09. Бюл. № 23.
4. Пат. 2468810. Российская Федерация. Лекарственное средство для лечения иммунодефицитных состояний / В.А. Куркин, Е.И. Вельмяйкина, Л.Д. Климова (РФ). – опубл. 10.12.12. Бюл. № 34.
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: ЮБМ Медика Рус, 2014. 1600 с.
6. Меньшутина, Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Т. 1 / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес. – М.: БИОНОРМ, 2012. 328 с.
7. Сизяков, С.А. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования / С.А. Сизяков, К.В. Алексеев, А.С. Сульдин, С.К. Алексеева // Фармация. 2008. № 4. С. 52-56.
8. ФС 42-2660-99 «Д-Сорбит» / Фармакопейный государственный комитет.
9. Качалина, Т.В. Разработка технологии получения твердых лекарственных форм, содержащих растительные экстракты: автореф. дисс. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01. – М., 2005. 24 с.
10. Качалина, Т.В. Технологические особенности разработки таблеток Эстифана – нового иммуномодулирующего препарата из травы эхинацеи пурпурной / Т.В. Качалина, Т.А. Сенина, В.А. Стихин, В.Ф. Охотникова // Химико-фармацевтический журнал. 1999. № 4. С. 37-39.
11. Промышленная технология лекарств. Учебник для студентов высших учебных заведений. Под ред. В.И. Чуешова. – Харьков: НФАУ МТК-Книга, 2002. 716 с.
12. Государственная Фармакопея СССР. 11-е издание. МЗ СССР. Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – М.: Медицина, 1990. 400 с.
13. Куркин, В.А. Фенилпропаноиды – перспективные природные биологически активные соединения: монография / В.А. Куркин. – Самара: СамГМУ, 1996. – 80 с.

RESEARCH ON CREATION THE IMMUNOMODULATING MEDICINE – TABLETS WITH ECHINACEA EXTRACT

©2014 V.A. Kurkin, L.D. Klimova, E.I. Velmyaykina, S.V. Pervushkin,
N. N. Zhelonkin, O.V. Ber, A.A. Sokhina

Samara State Medical University

In work the results of researches on creation the immune modulating medicine "Echinacea extract pills" are presented. The structure, technology are proved, indicators of quality and a technology of their control are developed.

Key words: *medicine, immunomodulator, tablets, Echinacea purpurea, extract, phenylpropanoids, sorbitol*

Vladimir Kurkin, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy. E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Lyubov Klumova, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Pharmaceutical Technology Department. E-mail: samara008@yandex.ru

Ekaterina Velmyaykina, Post-graduate Student
Sergey Pervushkin, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Pharmaceutical Technology Department. E-mail: texnologi-samgmu@yandex.ru

Nikolay Zhelonkin, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Pharmaceutical Technology Department

Olga Ber, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Pharmaceutical Technology Department

Anna Sokhina, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Pharmaceutical Technology Department