

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова, Е.Б. Модуляция перекисного окисления липидов биогенными аминами в модельных системах / Е.Б. Бурлакова, А.Е. Губарева, Г.В. Архипова, В.А. Рогинский // *Вопр. Мед. Химии*. – 1992. – № 2. – С.17–20.
2. Гарбузов, Г.А. Рак можно победить! Ловушка для раковых клеток / Г.А. Гарбузов. – СПб., 2012. – 320 с.
3. Носов, А.М. Лекарственные растения / А.М. Носов. – М.: ЭКСМО – Пресс 2001. – 350 с.
4. Мазнев, Н.И. Энциклопедия лекарственных растений / Н.И. Мазнев. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Мартин, 2004. – 494 с.
5. Соколов, С.Я. Справочник по лекарственным Растениям / С.Я. Соколов, И.П. Замотаев. – М.: Медицина, 1984. – 464 с.
6. «Олексин» – источник чудодейственных биофлавоноидов. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://oleksinperm.ru/production/oleksin/instruktsii_po_primeneniyu/.
7. «Акан» – инструкция по применению. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.transferfaktory.ru/akan>.

8. «Флавоперсин» – двойная энергия флавоноидов персика и облепихи. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://oleksin-perm.ru/production/flavopersin/>.

9. «Персифен» – инструкция по применению. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.eurolab.ua/medicine>.

10. Гуляев, Д.К., Семакин Д.О. Антиоксидантная активность полисахаридов древесной зелени и шишек ели обыкновенной (*Picea abies* (L.) H.Karst) / Д.К. Гуляев, Д.О. Семакин // *Вестник ПГФА*. – 2017. – №20. – С.161–164.

11. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. – СПб., М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.

Адрес автора

К. фарм. н. Гуляев Д.К., старший преподаватель кафедры фармакогнозии с курсом ботаники dkg2014@mail.ru

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ КАПСУЛ МАРЕНЫ КРАСИЛЬНОЙ

М.В. Рыбалко¹, В.А. Куркин², А.А. Шмыгарева¹, А.Н. Саньков¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Оренбург),

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Самара)

Development of technology for production *Rubia tinctorum* L. capsules

M.V. Rybalko¹, V.A. Kurkin², A.A. Shmygareva¹, A.N. Sankov¹

¹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Orenburg, Russia),

²Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Samara, Russia)

РЕЗЮМЕ

Описан новый способ получения экстракта марены красильной (*Rubia tinctorum* L.) с использованием метода модифицированной мацерации и ультразвука для производства лекарственной формы – капсулы. При использовании данного метода наблюдается максимальный выход антраценпроизводных из сырья, при этом содержание суммы антраценпроизводных в капсуле в пересчете на руберитриновую кислоту составляет 8,5 мг. Использование экстракта марены красильной в капсулированном виде (с введением в состав индифферентных вспомогательных веществ) позволяет снизить кратность приема препарата, и применять данный препарат людям, страдающим сахарным диабетом.

Ключевые слова: марена красильная, *Rubia tinctorum* L., корневище с корнями, антраценпроизводные, руберитриновая кислота, капсулы, спектрофотометрия.

RESUME

This article describes a new method of obtaining extract of *Rubia tinctorum* using the method of modified maceration and ultrasound for the production of dosage forms – capsules. When using this method, the maximum yield of anthracene derivatives from the raw materials is observed. The content of total anthracene derivatives in a capsule calculated on ruberythric acid is 8.50 mg. The proposed possibility of the using extract of *Rubia tinctorum* in a encapsulated form, with the introduction of indifferent auxiliary substances, reduces the frequency of administration, and this drug can be used for people suffering from diabetes.

Keywords: *Rubia tinctorum* L., rhizome with roots, anthracene derivatives, ruberythric acid, standardization, spectrophotometry, capsules.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время фармацевтический рынок располагает широким ассортиментом различных лекарственных форм (ЛФ) из лекарственного растительного сырья (ЛРС). Твердые ЛФ (таблетки, капсулы) пользуются большей популярностью у населения по сравнению с жидкими.

Марена красильная обладает нефролитическим действием благодаря наличию достаточно большого количества антраценпроизводных ализаринового ряда [5, 13]. В Российской Федерации зарегистрированы следующие лекарственные препараты, на основе сырья марены: «Марелин», «Марены красильной экстракт в таблетках» [1]. Экстрактом называется концентрированное извлечение из ЛРС, из которого частично или полностью удален растворитель [3, 4].

Указанные таблетки имеют следующие недостатки. Таблетка не имеет защитной оболочки, соответственно подвергается воздействию кислой среды желудка, что снижает биодоступность действующих веществ. Как следствие, требуется увеличение кратности приема препарата, а также ограничение питьевого режима для достижения в плазме крови концентрации антраценпроизводных, достаточной для желаемого фармакологического эффекта. В производстве таблеток используются такие вспомогательные вещества, как лактоза (молочный сахар), что делает невозможным применение этой ЛФ больными, страдающими сахарным диабетом.

Поэтому актуальной является разработка эффективного способа получения экстракта корневища и корней марены красильной (*Rubia tinctorum* L.) для новых ЛФ, в частности капсул с высоким содержанием действующих веществ в сочетании со вспомогательными веществами, снижающими уровень аллергенности и дающими возможность применения данного препарата у больных, страдающих сахарным диабетом. Также актуальной задачей является разработка удобной в применении ЛФ с высокой биодоступностью и возможностью снижения кратности приема капсул, в сравнении с таблетками, за счет кишечнорастворимой оболочки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили корневища и корни марены (ООО «Славянская здравница», Россия, г. Саранск, 2017 год; ООО

Таблица 1

Результаты количественного определения суммы антраценпроизводных в густом экстракте корневищ и корней марены красильной на спирте этиловом 80 % (1:10)

№ п/п	Метод экстрагирования	Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на руберитриновую кислоту, мг
1	Мацерация	0,61 ± 0,02
2	Модифицированная мацерация	1,55 ± 0,01
3	Перколяция	0,87 ± 0,02
4	Реперколяция	0,55 ± 0,02

«Ортилия», Россия, г. Новосибирск, 2018 год). Использовали также кишечнорастворимые капсулы (CapsulCN International CO., LTD). Электронные спектры измеряли на УФ-спектрофотометре UNICO 2800. Использована также ультразвуковая ванна Вилитек VBS и магнитная мешалка MSH 300.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экстракт марены на производстве получают несколькими путями: методом мацерации и перколяции (от лат. percolatio – процеживание), т.е. процеживание экстрагента через растительный материал. Во втором случае для повышения выхода конечного продукта используется многократная повторная перколяция сырья (реперколяция) [6–8]. В результате проведения исследований нам удалось пока-

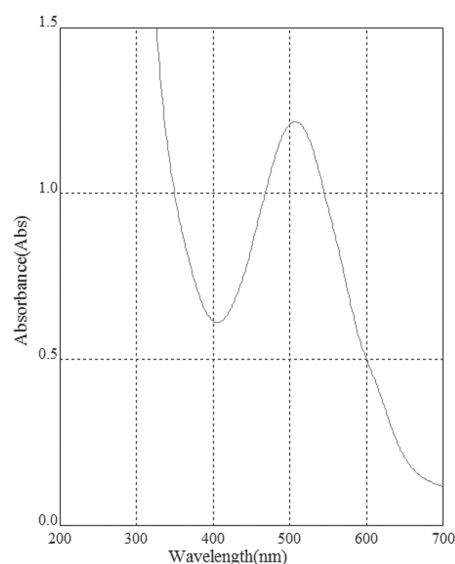


Рис. 1. Электронный спектр щелочно-аммиачного раствора водно-спиртового извлечения (экстракта), полученного методом модифицированной мацерации из корневищ и корней марены.

Таблица 2

**Метрологические характеристики методики
количественного определения
суммы антраценпроизводных
в густом экстракте марены красильной**

<i>f</i>	$\bar{X}$	<i>S</i>	<i>P</i> , %	<i>t</i> (<i>P</i> , <i>f</i>)	ΔX	<i>E</i> , %
10	1,52	0,02756	95	2,23	±0,06	±4,04

зять, что наиболее эффективным способом получения экстракта оказался метод модифицированной мацерации. Поэтому для дальнейших исследований (изготовления капсул) мы получали экстракт марены красильной этим методом.

Метод модифицированной мацерации заключается в экстракции корневищ и корней марены красильной в соотношении «сырье-экстрагент» – 1:10 (экстрагент – 80 % этиловый спирт); настаивании в течение 2 суток; экстракции на водяной бане в течение 30 мин. и 15 мин. с использованием ультразвука; фильтровании извлечения [9–11]. Данный метод показал максимальный выход антраценпроизводных, по сравнению с другими способами получения экстракта, что было подтверждено при изучении УФ-спектров густого экстракта марены корневищ и корней в щелочно-аммиачной среде (рис. 1). Для определения количественного содержания антраценпроизводных в экстракте, а затем и в капсулах, нами были разработаны соответствующие методики (приведены далее по тексту).

Содержание суммы антраценпроизводных в густом экстракте марены красильной, полученном методом модифицированной мацерации, в пересчете на руберитриновую кислоту составило 1,55 мг. Результаты количественного содержания антраценпроизводных в густом экстракте представлены в табл. 1.

**Методика количественного определения
антраценпроизводных
в густом экстракте марены красильной**

Точную навеску густого экстракта (0,2000 г) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 15 мл 80 % этилового спирта. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтровали через бумажный фильтр (марки «красная лента») в мерную колбу вместимостью 50 мл, избегая попадания порошка капсул на фильтр. Процеду-

ру повторяли дважды, каждый раз фильтруя извлечение в ту же мерную колбу через тот же фильтр. Затем доводили объем раствора до метки 80 % спиртом и тщательно перемешивали (раствор А).

1,0 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора до метки щелочно-аммиачным раствором, приготовленным в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIV издания, и нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 мин. После охлаждения измеряли оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при аналитической длине волны 520 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную [12].

Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на руберитриновую кислоту в густом экстракте корневищ и корней марены в мг вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \times 25 \times 25}{m \times 520 \times 2}, \text{ где}$$

D – оптическая плотность испытуемого раствора;

m – масса навески содержимого капсулы, г;

520 – удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) щелочно-аммиачного раствора РСО руберитриновой кислоты А при 520 нм.

Метрологические характеристики метода количественного определения суммы антраценпроизводных в экстракте марены красильной, полученном методом модифицированной мацерации, представлена в табл. 2.

Результаты статистической обработки показывают, что ошибка единичного определения суммы антраценпроизводных в экстракте марены красильной, полученным методом модифицированной мацерации с доверительной вероятностью 95 % составляет ± 4,04 %.

**Получение капсул
экстракта марены красильной**

Полученное водно-спиртовое извлечение корней с корневищами марены красильной упаривали до густого экстракта с содержанием влаги не более 25 %. В качестве вспомогательных веществ для капсулирования экстракта марены красильной использовали тальк и крахмал картофельный. В неостывший густой экстракт первоначально вводили тальк (3 %), после охлаждения добавляли крахмал в соотношении 1:0,75.

Методика количественного определения антраценпроизводных в капсулах марены красильной

Точную навеску содержимого капсулы (0,47 г) помещали в колбу с притертым шлифом вместимостью 100 мл, добавляли 15 мл 80 % спирта. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 минут. Затем после охлаждения до комнатной температуры раствор фильтровали через бумажный фильтр («красная» полоса) в мерную колбу вместимостью 50 мл, избегая попадания порошка таблеток на фильтр. Затем раствор доводили до метки 80 % спиртом и тщательно перемешивали.

1 мл полученного извлечения помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора до метки щелочно-аммиачным раствором, приготовленным в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIV издания. После охлаждения измеряли оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 520 нм (рис. 2). В качестве раствора сравнения использовали раствор, полученный следующим образом: 0,5 мл извлечения помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили объем раствора водой до метки [12].

Содержание суммы антраценпроизводных в капсуле марены красильной в пересчете на руберитриновую кислоту в мг вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \times 50 \times 50 \times P_c \times 1000}{m \times 520 \times 1 \times 100}$$

D – оптическая плотность испытуемого раствора;

m – масса навески содержимого капсулы, г;

P_c – средняя масса одной капсулы;

520 – удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) щелочно-аммиачного раствора РСО руберитриновой кислоты А при 520 нм.

Содержание суммы антраценпроизводных в капсуле марены красильной, полученной методом модифицированной мацерации в пересчете на руберитриновую кислоту, составило $8,50 \pm 0,02$ мг.

Метрологические характеристики метода количественного определения суммы антраценпроизводных в капсулах марены красильной представлена в табл. 3.

Результаты статистической обработки проведенных опытов показывают, что ошибка единичного определения суммы антрацен-

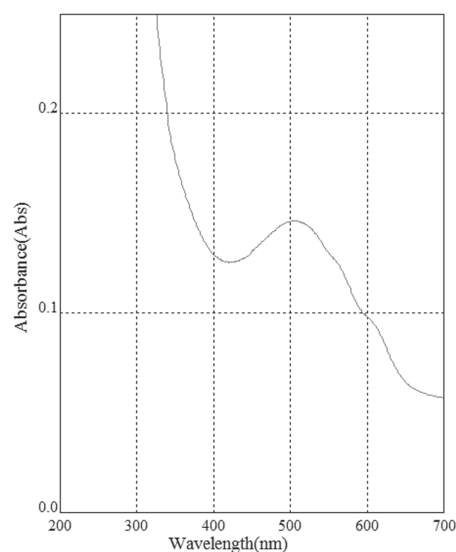


Рис. 2. Электронный спектр щелочно-аммиачного раствора водно-спиртового извлечения из капсул марены красильной.

Таблица 3

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы антраценпроизводных в капсулах марены красильной

f	$\bar{X}$	S	$P, \%$	$t(P, f)$	ΔX	$E, \%$
10	8,15	0,1557	95	2,23	$\pm 0,34$	$\pm 4,20$

производных в капсулах марены красильной с доверительной вероятностью 95 % составляет $\pm 4,20 \%$.

Тест на растворимость

После изготовления капсул экстракта марены красильной было проведено сравнительное исследование на растворимость таблеток «Марены красильной экстракт» и полученных капсул в среде, близкой по кислотным свойствам к желудочному соку. Были смоделированы условия близкие к условиям в желудке: pH 1,5–1,8, а также тонические и перистальтические движения. Время эксперимента составило 30 минут, что соответствует средней продолжительности нахождения лекарственных препаратов в желудке. В результате, по истечении 30 минут таблетка подверглась полному растворению в соляной кислоте, в то время как капсула осталась целой. Предположительно, часть антраценпроизводных таблетки в ходе химической реакции с соляной кислотой желудочного сока была инактивирована за счет присоединения водорода к кетогруппе, что

полностью меняет фармакологические свойства руберитриновой кислоты [2].

Таким образом, кишечнорастворимые капсулы марены красильной являются более предпочтительными по сравнению с таблетками в связи с отсутствием раздражающего действия на стенки желудка и адресной доставкой антраценпроизводных в кишечник. К преимуществам капсул относится также возможность их применения у больных сахарным диабетом в связи с заменой лактозы на тальк и крахмал.

ВЫВОДЫ

1. Предложен способ получения экстракта для изготовления капсул методом модифицированной мацерации.
2. Разработана технология изготовления кишечнорастворимых капсул экстракта марены красильной с содержанием суммы антраценпроизводных в пересчете на руберитриновую кислоту 8,5 мг.
3. В качестве вспомогательных веществ для изготовления капсул предложено использовать тальк и крахмал, что позволяет применять данную ЛФ у пациентов с сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. – Т.1. Официальное издание. – М., 2008. – 1398 с. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. – T.1. Oficial'noe izdanie. – M., 2008. – 1398 s.]
2. Bowen, I.H. Adverse Effects of Herbal Drugs / I.H. Bowen [et al.]. Vol 2. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest (Springer Science & Business Media), 2012– P. 137–141.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации: Вып. 2. – 14-е изд. – М.: Медицина, 2018. – 3262 с. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii: Vyp. 2. / MZ RF. 14-e izd. – M.: Medicina, 2018. – 3262 s.]
4. Государственная фармакопея Российской Федерации: Вып. 4. – 14-е изд. – М.: Медицина, 2018. – 7019 с. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii: Vyp. 4. / MZ RF. 14-e izd. – M.: Medicina, 2018. – 7019 s.]
5. Куркин, В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов / В.А. Куркин. Изд. 2-е, перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2007. – 1239 с. [Kurkin V.A. Farmakognosiya: Uchebnik dlya studentov farmacevticheskikh vuzov. Izd. 2-e, pererab. i dop. – Samara: ООО «Ofort», GOU VPO «SamGMU», 2007. – 1239 s.]
6. Куркин, В.А. Основы фитотерапии: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов / В.А. Куркин. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2009. 963 с. [Kurkin V.A. Osnovy fitoterapii: Uchebnoe posobie dlya studentov farmacevticheskikh vuzov. – Samara: ООО «Ofort», GOU VPO «SamGMU Roszdrava», 2009. – 963 s.]
7. Муравьева, Д.А. Фармакогнозия: Учебник / Д.А. Муравьева, И.А. Самылина, Г.П. Яковлев. – М.: Медицина, 2002. – 656 с. [Murav'eva D.A., Samylina I.A., Yakovlev G.P. Farmakognosiya: Uchebnik. – M.: Medicina, 2002. – 656 s.]
8. Чуешов, В.И. Промышленная технология лекарственных: Учебник для студентов высших учебных заведений / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова [и др.]. В 2-х т. – Т.2. – Харьков: НФАУ МТК – Книга, 1999. – 704 с. [Chueshov V.I., Chernov M.Yu., Hohlova L.M. i dr. Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv: Uchebnik dlya studentov vysshih uchebnyh zavedenij. V 2-h t. – T.2. – Har'kov: NFAU MTK – Kniga, 1999. – 704 s.]
9. Брук, М.М. Получение лекарственных препаратов из растительного и животного сырья под действием ультразвука / М.М. Брук [и др.] // В кн. Ультразвук в физиологии и медицине. – Т.1. – Ростов-на-Дону, 1972. – С.115–116. [Bruck M.M. i dr. Poluchenie lekarstvennyh preparatov iz rastitel'nogo i zhivotnogo syr'ya pod dejstviem ul'trazvuka. V kn. Ul'trazvuk v fiziologii i medicine. – T.1. – Rostov-na-Donu, 1972. – S.115–116. (In Russ.)]
10. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарев. – М.: Медицина, 1976. – 204 с. [Ponomarev V.D. Ekstragirovanie lekarstvennogo syr'ya. – M., Medicina, 1976. – 204 s. (In Russ.)]
11. Акопян, В.Б. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами / В.Б. Акопян, Ю.А. Ершов. – М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2005. [Akopyan V.B., Ershov Yu.A. Osnovy vzaimodejstviya ul'trazvuka s biologicheskim ob'ektami. – MG TU im. N. E. Bauman, 2005. (In Russ.)]
12. Правдивцева, О.Е. Актуальные вопросы стандартизации антраценсодержащих видов лекарственного растительного сырья, включенных в государственную фармакопею Российской Федерации / О.Е. Правдивцева [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №12-2. – С.272–276. [Pravdivceva, O.E. Aktual'nye voprosy standartizacii antracensoderzhashchih vidov lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya, vkluchennyh v gosudarstvennuyu farmakopeyu Rossijskoj Federacii / O.E. Pravdivceva, V.A. Kurkin, E.V. Avdeeva, A.V. Kurkina, A.A. Shmygareva, A.I. Agapov, O.L. Kulagin // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. – 2016. – №12-2. – S.272–276. (In Russ.)]
13. Куркин, В.А. Антраценпроизводные фармакопейных растений: монография / В.А. Куркин, А.А. Шмыгарева, А.Н. Саньков. – Самара: ООО «Офорт»: ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 2016. – 210 с. [Antracenproizvodnye farmakopejnyh rastenij: monografiya / V.A. Kurkin, A.A. Shmygareva, A.N. San'kov. – Samara: ООО «Ofort»: GBOU VPO SamGMU Minzdrava Rossii, 2016. – 210 s. (In Russ.)]

Адрес автора

Рыбалко М. В., ассистент кафедры
majya.rybalko@yandex.ru