

УДК: 615.322:615.014,2 (574)

Г.С. ИБАДУЛЛАЕВА<sup>1</sup>, В.А. ГРУДЬКО<sup>2</sup>, Т.Б. ДЖАЛГАСБАЕВ<sup>1</sup>, Г.О. УСТЕНОВА<sup>1</sup>, Э.М. БИСЕНБАЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республики Казахстан,

<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА ТАБЛЕТОК «ЭКСКАИР» ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ



Ибадуллаева Г.С.

Целью настоящего исследования являлась разработка комбинированного состава твердых лекарственных форм новых фитопрепаратов на основе CO<sub>2</sub>-экстрактов из корневищ аира болотного и цветков календулы лекарственной.

**Материал и методы.** Для извлечения биологически активных веществ из указанных лекарственных растений нами была выбрана технология углекислотной экстракции – технология обработки сырья углерода диоксидом (CO<sub>2</sub>), позволяющая извлекать в высокой концентрации различные липофильные вещества. Технология углекислотной экстракции – эффективный и экологически чистый способ выделения различных биологически активных веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье. Технология углекислотной экстракции имеет несомненные преимущества перед традиционными способами экстракции: относительно малое время экстракции, малая энергоемкость, безвредность производства обладает управляемой селективностью по отношению к группам БАВ, позволяет осуществлять глубокую экстракцию, в максимальной степени выделять многокомпонентные комплексы БАВ, содержащиеся в растении. Поскольку, при разработке лекарственных средств выдвигаются жесткие требования к безопасности и качеству, углекислотные экстракты являются оптимальными, обеспечивая естественность, микробиологическую чистоту, отсутствие экстрагента в конечном продукте.

**Результаты и обсуждение.** На базе ТОО «Фито-Аромат» были получены густые CO<sub>2</sub>-экстракты из корневищ аира болотного и цветков календулы лекарственной. Получение экстрактов из корневищ аира болотного и цветков календулы лекарственной осуществлялись в докритических условиях на экстракционной установке УУПЭ5л, в соответствии со стандартом предприятия СТ 27658-1910-ТОО-02-2011. В качестве экстрагента использовалась жидкая углекислота. Параметры экстрагирования: давление 62 атм., температура 23-24°С, время экстрагирования 4 ч, выход экстрактов составил 0,7-0,8%.

На основе экстрактов корневищ аира болотного и цветков календулы лекарственной разработаны твердые лекарственные формы – таблетки, которые в настоящее время прошли комплексные исследования (химические, физико-химические, технологические, доклинические и др.).

**Выводы.** Установлено, что выход экстрактов корневищ аира болотного и цветков календулы лекарственной значительно выше, чем при традиционных методах получения, при этом значительно расширен спектр извлекаемых веществ.

**Ключевые слова:** таблетки, CO<sub>2</sub>-экстракты, показатели качества, технология.

Для ссылки: Ибадуллаева Г.С., Грудько В.А., Джалгасбаев Т.Б., Устеннова Г.О., Бисенбаев Э.М. Фармацевтическая разработка комбинированного состава таблеток «Эксакаир» из различных фитокомпозиций // Журн. Медицина. – 2015. – №1 (151). – С. 83-86

**В** структуре современного фармацевтического рынка неуклонно растет доля препаратов на основе лекарственного растительного сырья. Широкий спектр их действия объясняется многокомпонентностью состава биологически активных веществ, одновременным присутствием соединений различной природы. Мягкое терапевтическое действие, малая токсичность, редкое возникновение побочных явлений, экономическая доступность – это немногие из достоинств растительных средств. Перспективными лекарственными растениями являются аир болотный (семейства Агасеае) и календула лекарственная (семейство Астерасеае), которые широко распространены на территории Республики Казахстан. В

связи с этим корневища аира болотного и цветки календулы лекарственной являются перспективным сырьем для фармацевтической промышленности, его внедрение в виде различных лекарственных форм в медицину и фармацевтику является актуальным [1].

Цель настоящего исследования – разработка новых фитопрепаратов комбинированного состава твердых лекарственных форм на основе CO<sub>2</sub>-экстрактов из корневищ аира болотного и цветков календулы лекарственной.

### Механизм действия

Для извлечения биологически активных веществ из данных лекарственных растений нами была выбрана технология углекислотной экстракции – это технология

**Контакты:** Ибадуллаева Галия Саруаркызы, PhD-докторант КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел. +7(727)245-67-68, e-mail: arujan-d@mail.ru

**Contact:** Galiya Saruarkyzy Ibadullaeva. PhD-doctoral candidate of KazNMU named after S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Тел. +7(727)245-67-68, e-mail: arujan-d@mail.ru

обработки сырья углерода диоксидом (CO<sub>2</sub>), позволяющая извлекать в высокой концентрации различные липофильные вещества. Технология углекислотной экстракции – эффективный и экологически чистый способ выделения различных биологически активных веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье [2]. Технология углекислотной экстракции имеет несомненные преимущества перед традиционными способами экстракции: относительно малое время экстракции, малая энергоемкость, безвредность производства, обладает управляемой селективностью по отношению к группам БАВ, позволяет осуществлять глубокую экстракцию, максимально выделять многокомпонентные комплексы БАВ, содержащиеся в растении. Поскольку, при разработке лекарственных средств выдвигаются жесткие требования к безопасности и качеству, углекислотные экстракты являются оптимальными, обеспечивая естественность, микробиологическую чистоту, отсутствие экстрагента в конечном продукте. Наряду с содержанием целевых компонентов в экстрактах представлены почти все группы биологически активных липофильных соединений (жирные кислоты, жирорастворимые витамины, воски, терпены и терпеноиды, пигменты, фитостерины и другие). Кроме того, использование углерода диоксида в качестве растворителя в процессах экстракции и выделения различных веществ дает высокое качество получаемой продукции, экономическую эффективность и экологическую безопасность процессов [2, 3].

**Задачи исследования:**

- На основе анализа теоретических и экспериментальных исследований по применению углекислотных экстрактов разработать методологические основы создания новых фитопрепаратов на их основе;

- Осуществить фармацевтическую разработку таблеток «Эксакаир».

**Критерии включения в данное исследование были следующими:**

- На базе ТОО «Фито-Аромат» получены густые экстракты из корневищ айра болотного и цветков календулы лекарственной. Получение экстрактов осуществлялось в докритических условиях на экстракционной установке УУПЭ5л, в соответствии со стандартом предприятия СТ 27658-1910-ТОО-02-2011. В качестве экстрагента использовалась жидкая углекислота. Параметры экстрагирования: давление 62 атм., температура 23-24°С, время экстрагирования 4 ч. Выход экстрактов составил 0,7-0,8%.

- На основе экстрактов корневищ айра болотного, цветков календулы лекарственной разработаны твердые лекарственные формы – таблетки, которые в настоящее время прошли комплексные исследования (химические, физико-химические, технологические, доклинические и др.).

- Изучение биологической доступности и влияния фармацевтических факторов необходимо при разработке новых лекарственных средств, контроле их стабильности в процессе хранения, а также для сравнительной оценки качества нескольких лекарственных форм одного и того же препарата, различающихся способами введения субстанции, применяемыми вспомогательными веществами, технологией производства и т.д.

- Состав таблеток айра болотного: активные субстан-

ции – экстракт густой корневищ айра болотного (0,009 г), кислота аскорбиновая (0,005 г) вспомогательные вещества – кальция стеарат (0,006 г), пудра сахарная (0,562 г), аэросил (0,015 г).

- Состав таблеток календулы лекарственной: активные субстанции – экстракт густой цветков календулы лекарственной (0,003 г), кислота аскорбиновая (0,005 г) вспомогательные вещества – кальция стеарат (0,006 г), пудра сахарная (0,562 г), аэросил (0,015 г).

**Результаты и обсуждение**

Для изучения влияния вспомогательных веществ на высвобождение активных субстанций проведено следующее биофармацевтическое исследование.

Были разработаны 12 моделей таблеток различного состава и соотношения компонентов. Подобраны методики проведения испытания – методы распадаемости и растворения. База проведения биофармацевтических исследований – НИИЛ Национального фармацевтического университета, г. Харьков (Украина). Исследования были проведены на приборе «Вращающаяся корзинка» (марка ERWEKA). Исследовали по 12 проб каждого образца таблеток для получения среднестатистических результатов эксперимента.

Испытание для определения распадаемости таблеток и скорости высвобождения биологически активных веществ из таблеток было проведено на приборе «ERWEKA» (ГФ РК I, т.1, 2.9.1).

Распадаемость таблеток проходит за 15 мин; за 45 мин из таблеток высвобождается 75% биологически активных веществ.

Количественное определение действующих веществ проводили методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой области.

0,100 г экстракта густого корневищ айра болотного растворяли в 2 мл метанола Р, помещали в мерную колбу вместимостью 5 мл, доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали раствор через стеклянный фильтр ПОР 16. Фильтрат – испытуемый раствор.

0,2000 анализируемого CO<sub>2</sub>-экстракта цветков календулы лекарственной переносили в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, растворяли в 30 мл гексана Р, доводили раствор до метки тем же растворителем и перемешивали.

Испытуемый раствор анализировали на содержание суммы каротиноидов (в пересчете на β-каротин. Испытание проводили методом газовой хроматомасс-спектрометрии. 0,5 г субстанции (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем метанолом до метки и перемешивали. 3,0 мл полученного раствора помещали в герметично закрывающийся сосуд вместимостью 20 мл (испытуемый образец). Сосуды тотчас герметизировали с помощью резиновой прокладки с фторопластовым покрытием. Сосуды по очереди помещали в термостат устройства для проведения анализа равновесной паровой фазы и выдерживали при температуре 90°С в течение 30 мин.

По 0,5 мл равновесной паровой фазы попеременно хроматографировали на газовом хроматографе Agilent 7890GC с масс-спектрометрическим детектором Agilent

5975GC/MSD, получая не менее 5 хроматограмм в следующих условиях:

- колонка: капиллярная кварцевая, размером 30 м×0,25 мм ID с нанесенным слоем неподвижной фазы – 5% фенил-95% диметилполисилоксана, толщина слоя 0,25 мкм (HP-5MS, Agilent) или аналогичная, для которой выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы»;

- температуру термостата колонки программировали от 40°C (задержка 5 мин) до 250°C (задержка 10 мин), прирост температуры – 10°C/мин;

- температура блока испарителя – 200°C, деления потока нет;

- настройки масс-детектора: диапазон сканирования масс – 40–650; задержка – 1 мин; режим ионизации – электронный удар (70 эВ);

- скорость газа-носителя (гелий): 0,5 мл/мин.

Для идентификации веществ на хроматограмме полного ионного тока, полученного для испытуемого раствора, использовали метод нормировки и библиотеку стандартных масс-спектров NIST (150000 масс-спектров), а также по линейным индексам удерживания. При совпадении масс-спектров (соотношения m/z основных ионов) – совпадение не менее 95% – и линейных индексов удерживания (рассчитывали по программе AMDIS для каждого компонента) считали идентификацию правильной. Содержание суммы каротиноидов в пересчете на β-каротин не менее  $8 \times 10^{-4}$  мг/таблетку.

Метод спектрофотометрии в УФ-области спектра использовали для подтверждения подлинности. Адсорбционный спектр раствора, приготовленного для количественного определения цветков календулы лекарственной, в диапазоне от 350 нм до 500 нм должен иметь максимум при длине волны (401±2 нм) и плато от (419±2 нм) до (425±2 нм). Отношение оптической плотности в максимуме при длине волны (401±2 нм) к оптической плотности при длине волны (422±2 нм) должно быть от 1,00 до 1,15. Содержание каротиноидов в пересчете на β-каротин в CO<sub>2</sub>-экстракте календулы лекарственной должно быть не менее 0,35 мг/г (ГФ РК I, т. 1, 2.2.25)

6,6 г (точная навеска) растертого порошка таблеток «Эксакаир» перенеслив мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 40 мл 96% спирта Р. Полученный раствор выдерживали на УЗ-бане в течение 5 мин, охлаждали, доводили до метки тем же растворителем, перемешивали и затем фильтровали через фильтр красная лента (испытуемый раствор).

По 3 мкл испытуемого раствора и растворов сравнения 1, 2 попеременно хроматографировали на газовом хроматографе, снабженном устройством автоматического ввода проб, с пламенно-ионизационным детектором, получая не менее 5 хроматограмм для каждого из растворов, в следующих условиях:

- колонка капиллярная кварцевая, размером 50 м×0,32 мм с нанесенным слоем неподвижной фазы – FFAP, толщина слоя 1 мкм, удовлетворяющая требованиям теста «Проверка пригодности хроматографической системы»;

- температуру колонки программировали от 40°C (за-

держка 3 мин) до 230°C (задержка 10 мин) со скоростью 25°C/мин.

- температура инжектора – 230°C, режим с расщеплением потока в соотношении 20:1

- температура детектора – 270°C

- скорость газа-носителя (водород или гелий) – 2,0 мл/мин.

Содержание камфоры (β-пинена) (X) в препарате, в миллиграммах, в пересчете на камфору (β-пинен), в таблетке, вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 1 \cdot P \cdot 1000 \cdot m_{cp}}{S_0 \cdot m \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100}$$

где S<sub>1</sub> – среднее значение площадей пиков камфоры (β-пинена), вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

S<sub>0</sub> – среднее значение площадей пиков камфоры (β-пинена), вычисленное из хроматограмм раствора сравнения;

m<sub>0</sub> – масса навески стандартного образца (СО) камфоры (β-пинена) в граммах;

m<sub>cp</sub> – средняя масса таблетки в граммах;

m – масса навески экстракта в граммах;

P – содержание камфоры (β-пинена) в СО камфоры (β-пинена) в процентах.

Содержание C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O (камфоры) в пересчете на среднюю массу одной таблетки должно быть не менее 0,9 мг.

Содержание C<sub>10</sub>H<sub>16</sub> (β-пинена) в пересчете на среднюю массу одной таблетки должно быть не менее 0,9 мг.

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

На линию старта ТСХ пластинки Сорбфил (или аналогичной), покрытой слоем силикагеля наносили в виде полосы 10 мкл испытуемого раствора. В качестве испытуемого раствора использовали раствор, приготовленный для количественного определения. Пластинку сушили на воздухе до удаления паров растворителя, помещали в камеру со смесью растворителей гексан Р – эфир Р (8:2) и хроматографировали восходящим способом. Когда фронт растворителей прошел 10 см от линии старта, пластинку вынимали из камеры и сушили на воздухе до удаления растворителей. Пластинку обрабатывали 10% спиртовым раствором кислоты фосфорномолибденовой, нагревали в сушильном шкафу при температуре 60-80°C в течение 5 мин и просматривали в видимом свете.

На хроматограмме исследуемого раствора наблюдались не менее 3 полос синего цвета на желто-зеленом фоне с R<sub>f</sub> 0.065; R<sub>f</sub> 0.184; R<sub>f</sub> 0.793 и полоса на линии старта.

#### Выводы

Нами было установлено, что выход экстрактов из корневищ айра болотного и цветков календулы лекарственной значительно выше, чем при традиционных методах получения, при этом значительно расширен спектр извлекаемых веществ.

Проведенные исследования показали, что оптимальными по степени высвобождения являются таблетки «Эксакаир» на основе CO<sub>2</sub>-экстрактов. В меньшей степени наблюдаются выход суммы терпенов из таблеток.

Таким образом, разработка лекарственных средств на основе полученных углекислотных экстрактов является перспективным для фармацевтической технологии с целью расширения номенклатуры отечественных лекарственных препаратов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1 Касьянов Г.И., Мхитарьянц Г.А. Суб- и сверхкритическая CO<sub>2</sub>-экстракция ценных компонентов из растительного сырья // Сборник материалов международной научно-технической интернет-конференции «Суб- и сверхкритические флюидные технологии в пищевой промышленности». – Краснодар: КубГТУ, 2012. – С. 80-83.

2 Устенова Г.О. Экстрагирование сжиженными газами. – Учебное пособие. – Алматы: КазНМУ, 2010. – 66 с.

3 Касьянов Г.И. CO<sub>2</sub>-экстракты. Производство и применение. – Монография: под ред. проф. Щербакова В.Г. – Краснодар: Экоинвест, 2010. – 176 с.

4 ГФ РК I, T1 и T2

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**

**Ғ.С. ИБАДУЛЛАЕВА<sup>1</sup>, В.А. ГРУДЬКО<sup>2</sup>,  
Т.Б. ДЖАЛГАСБАЕВ<sup>1</sup>, Г.О. УСТЕНОВА<sup>1</sup>,  
Э.М. БИСЕНБАЕВ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ. Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup>Ұлттық фармацевтика университеті, Харьков қ., Украина

**ӘРТҮРЛІ ФИТОКОМПОЗИЦИЯЛАРДАН «ЭКСКАИР» ТАБЛЕКАЛАРЫНЫҢ КОМБИНИРЛЕНГЕН ҚҰРАМЫНЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ НЕГІЗДЕМЕСІН ЖАСАУ**

**Жұмыстың мақсаты:** Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдері CO<sub>2</sub>-экстрактісі негізінде комбинирленген қатты дәрілік қалыптың құрамын жасау және жаңа фитопрепараттар алу болып табылады.

**Материал және әдістері.** Көрсетілген дәрілік өсімдіктерден биологиялық белсенді заттарды бөліп алу үшін көмірқышқылды экстракциялау технологиясы таңдалды. Шикізатты көміртек диоксидімен өңдеу технологиясы әртүрлі жоғары концентрациядағы липофильді заттар бөліп алуға мүмкіндік жасайды. Көмірқышқылды экстракциялау технологиясы – дәрілік өсімдік шикізатында болатын биологиялық белсенді заттарды бөліп алудың тиімді, әрі экологиялық таза тәсілі.

Көмірқышқылды экстракциялау технологиясы басқа дәстүрлі экстракциялау тәсілдерінен айтарлықтай артықшылықтары бар: экстракциялауға кететін уақыттың аздығы, энергияны аз жұмсау, өсіресе БАЗ топтарына қатысты таңдамалығы өндірістің қауіпсіздігі, терең экстракциялау мүмкіндігі, өсімдіктердегі БАЗ-ды максималды бөліп алу.

Дәрілік заттарды алғанда оның қауіпсіздігі мен сапасына қойылатын талаптардың қатаңдығы, көмірқышқылды экстрактер оптималды саналады, табиғилығы, микробиологиялық тазалығы, соңғы алынатын өнімде экстрагенттің болмауы сияқты талаптарды қанағаттандырады.

**Нәтижесі және талқылауы.** ЖШС «ФитоАромат» базасында батпақты Иір тамырсабақтары мен дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен қою CO<sub>2</sub>-экстракттер алынды. Экстракттер критикаға дейінгі шартта УУПЭ5л экстракционды құрылғыда СТ-27658-

1910-ТОО-02-2011 Ұжым Стандартына сәйкес алынды. Экстрагент ретінде сұйытылған көмірқышқыл газы қолданылды. Экстракциялау параметрлері: қысымы 62 атм., температура 23-24°С, экстракциялау уақыты 4 сағ., экстракт шығымы 0,7-0,8%.

Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінің CO<sub>2</sub>-экстрактісі негізінде қатты дәрілік қалып – таблеткалар алынды, қазіргі кезде кешенді зерттеулерден өткен (химиялық, физика-химиялық, клиника дейінгі ж.т.б.)

**Қорытындылар.** Батпақты Иір тамырсабақтары және дәрілік Қырмызыгүл гүлдері CO<sub>2</sub>-экстрактісінің басқа дәстүрлі әдістермен алынғаннан шығымы жоғары болды, бұл бөліп алынатын заттардың спектрін айтарлықтай кеңейтеді.

**Негізгі сөздер:** таблеткалар, CO<sub>2</sub>-экстрактісі, сапа көрсеткіштері, технология.

**S U M M A R Y**

**G.S. IBADULLAEVA<sup>1</sup>, V.A. GRUDKO<sup>2</sup>,  
T.B. DZHALGASBAYEV<sup>1</sup>, G.O. USTENOVA<sup>1</sup>,  
E.M. BISENBAYEV<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kazakh National medical university n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c., Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup>National Pharmaceutical University, Kharkov c., Ukraine

**PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF TABLETS “EK-SKAIR” CONTAINING VARIOUS FITOKOMPOZITION**

The aim of this study was to develop a combined solid dosage forms of new herbal remedies containing CO<sub>2</sub>-extracts from rhizomes of Acorus calamus and flowers of Calendula officinalis.

**Material and methods.** For extracting biologically active substances from these herbs was chosen carbon dioxide extraction technology – a technology for extracting raw material by carbon dioxide (CO<sub>2</sub>), which allows to extract a high concentration of various lipophilic substances. Supercritical CO<sub>2</sub>-extraction is efficient and environmentally friendly method of extraction. Supercritical CO<sub>2</sub>-extraction has clear advantages over the traditional methods of extraction: short extraction time, low energy consumption, selectivity towards biologically active substances groups that allows deep extraction, as much as possible to allocate a large complex of herb's biologically active substances. CO<sub>2</sub> extracts are optimal ones, providing a natural, microbiological purity, absence of the extractant in the final product in appliance with requirements of production of medicine.

**Results and discussion.** On LLP “Phyto-aromat” was obtained the thick extract from the rhizomes of Acorus calamus and flowers of Calendula officinalis. Preparation of extracts from rhizomes of Acorus calamus and flowers of Calendula officinalis was implemented in subcritical conditions for extraction plant UUPЕ5l, in accordance with factory standard ST 27658-1910-LLP-02-2011. The extractant was liquid carbon dioxide. Extracting parameters: pressure of 62 atm., the temperature of 23-24°С during 4 hours extraction, the extract yield 0.7-0.8%.

From extracts of rhizomes of Acorus calamus and flowers of Calendula officinalis were developed solid dosage forms – tablets that have been passing comprehensive research (physical, physico-chemical, technological, and other non-clinical methods etc.).

**Conclusion.** It was found that the yield of the extract of flowers of Calendula officinalis much higher than common methods of synthesis, while significantly expanded range of extracted substances.

**Key words:** tablets, CO<sub>2</sub>-extracts, quality indicators, technology.

Статья поступила в редакцию 22.01.2015 г.