

И. В. Шилова<sup>1,2</sup>, Т. Г. Хоружая<sup>1</sup>, И. А. Самылина<sup>3</sup>

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ ЛАБАЗНИКА ВЯЗОЛИСТНОГО СУХОМ

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт фармакологии СО РАМН, Томск, Россия;

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

В результате исследования разработан рациональный состав таблеток с экстрактом лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) сухим. На основании изучения технологических свойств экстракта сухого и таблетлируемых масс с ним предложен метод прямого прессования таблеток и определены нормы их качества. В результате исследования разработаны унифицированные методики качественного (хроматография в тонком слое силикагеля, спектроскопия в УФ-области спектра) и количественного (дифференциальная спектрофотометрия с использованием ГСО кверцетина) определения анализа флавоноидов в таблетках. На основе экстракта лабазника вязолистного сухого изготовлены 3 серии таблеток, удовлетворяющих требованиям ГФ XI и ОСТа 64.7.170-75.

**Ключевые слова:** флавоноиды; таблетки с экстрактом сухим; стандартизация; лабазник вязолистный.

Экстракт лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) сухой, полученный из надземной части растения, содержит в своём составе простые фенолы, флавоноиды (кверцетин, кемпферол, изокверцитрин, спиреозид, 4'-О-β-D-галактопиранозид кверцетина, авикулярин, рутин), фенолкарбоновые кислоты, кумарины, дубильные вещества, алифатические кетоны, альдегиды, кислоты и их эфиры, углеводороды, ациклические, моноциклические циклогексановые и тритерпеновые терпеноиды, стерины, углеводы, амины, аминокислоты, макро- и микроэлементы [1 – 6]. На основании фармакологических исследований экстракт лабазника вязолистного сухой предложен в качестве субстанции для получения ноотропного, адаптогенного, антиоксидантного [1], гепатозащитного и иммуноотропного [7, 8] средства.

Целью работы явилось изучение технологических свойств экстракта сухого, разработка состава и технологии таблеток с экстрактом сухим, методик качественного, количественного анализа флавоноидов и определение норм качества таблеток с экстрактом лабазника вязолистного.

### Экспериментальная часть

Экстракт лабазника вязолистного жидкий (1:1) получали методом многоступенчатой противоточной экстракции на 70 % спирте этиловом. Выбор экстрагента обусловлен проявлением наиболее выраженной ноотропной активности и извлечением наибольшего количества экстрактивных веществ [1, 6]. Сухой экстракт лабазника вязолистного получали упариванием спирта этилового в вакууме, водный остаток сушили методом контактной сушки. Экстракт лабазника вязолистного сухой используют для получения таблеток, вводя его в таблетлируемую массу. Доза (разовая) экстракта лабазника сухого составляет 50 мг (с учётом влажности 0,05252 г), выбор её осуществлен по ре-

зультатам фармакологических испытаний [9]. В качестве вспомогательных веществ при изготовлении таблеток применяли лактозу (ОСТ 49-63-97, ТУ 9229-128-04610209-2003), микрокристаллическую целлюлозу “Вивапур 101” (ТУ 22331-107-05742755-96), магния стеарат (ФС 42-1324-97), крахмал картофельный (ГОСТ 7699-97). Полученные таблетлируемые массы прессовали на таблеточной машине “Kilian” (Германия). Технологические свойства экстракта сухого и таблетлируемых масс с ним оценивали по следующим показателям: фракционный состав (прибор Вибрационный грохот Analysette), насыпная плотность (прибор АК-3), сыпучесть (текучесть) порошка и угол естественного откоса (прибор модели ВП-12А) [10 – 12].

Стандартизацию таблеток с экстрактом сухим осуществляли в соответствии с ОСТ 91500.05.001.–00, ОСТ 64.7.170-75 и ГФ XI по средней массе таблетки, прочности на истирание, распадаемости, содержанию действующих веществ, тесту “растворение”, микробиологической чистоте, а также по прочности на разлом [11]. Для идентификации флавоноидов применяли хроматографию в тонком слое, для количественного определения — метод дифференциальной спектрофотометрии (“СФ-46”, СССР; “СФ-2000”, Россия).

### Результаты и их обсуждение

Экстракт лабазника вязолистного сухой представляет собой аморфный порошок коричневого цвета со специфическим запахом вяжущего вкуса. Изучение технологических свойств экстракта сухого (табл. 1) свидетельствует о том, что исследуемый материал имеет доминирующие фракции от 0,125 до 0,5 мм (79,1 %), по насыпной плотности ( $0,91 \pm 0,01$  г/см<sup>3</sup>) является тяжелым порошком и относится по сыпучести и углу естественного откоса к I классу (отличная).

Разработка состава таблеток с экстрактом лабазника вязолистного сухим (табл. 2) осуществлена выбором количества наполнителей (микрористаллической целлюлозы, лактозы), разрыхлителя (крахмала картофельного) и антифрикционного вещества (магния стеарата). При этом содержание магния стеарата и крахмала является постоянным и составляет 1 и 5 % от массы таблетки соответственно, а количество наполнителей апробировано в соотношениях 1:1, 2:1 и 1:2 — комбинации 1–3 соответственно. По каждой комбинации готовили таблетлируемые массы и оценивали их качество по сыпучести, углу естественного откоса и насыпной плотности (табл. 3). Обнаружено, что показатель сыпучести микрористаллической целлюлозы ниже в сравнении с лактозой, в то же время её связующие и разрыхляющие свойства позволяют применять способ прямого прессования в сочетании с другими вспомогательными веществами. Таблетлируемые массы разработанных комбинаций характеризуются хорошей сыпучестью и прессуемостью, поэтому их подвергли прямому прессованию. Оценку качества полученных таблеток проводят по показателям: распадаемость, прочность на истирание и разлом. Результаты исследования (табл. 4) показывают, что наименьшее время распадаемости и прочности на разлом отмечается в случае применения лактозы и микрористаллической целлюлозы в соотношении 1:2.

На основании полученных данных нами выбрана оптимальная пропись таблеток с экстрактом лабазника вязолистного сухим, содержащая в качестве вспомогательных веществ лактозу и микрористаллическую целлюлозу в соотношении 1:2, крахмал и магния стеарат. По выбранной прописи изготовили таблетлируемую массу с экстрактом лабазника сухим и оценили её качество (табл. 1). На основании изучения технологических свойств таблетлируемой массы использован метод прямого прессования, т.к. она обладает отличной сыпучестью. Таблетки, полученные по прописи, имеют плоскоцилиндрическую форму, риску, цвет бежевый с темными вкраплениями, специфический запах. Высота таблетки составляет 33,5 % от диаметра, что по геометрическим параметрам соответствует требованиям ОСТ 64.7.170-75. Предложенные таблетки удовлетворяют требованиям ГФ XI и ОСТ 64.7.170-75.

Для унификации методик анализа флавоноидов в траве — экстрактах жидком и сухом — таблетках лабазника вязолистного [13] предложено использовать метод хроматографии в тонком слое силикагеля, УФ-спектрофотометрии и дифференциальной спектрофотометрии, основанной на поглощении излучения комплексом кверцетина с алюминия хлоридом в кислой среде при длине волны 425 нм, для качественного обнаружения и количественного определения действующих веществ в таблетках на основе экстракта лабазника вязолистного сухого. При этом масса навески таблеток составляет 0,68 г, что соответствует 0,1 г экстракта сухого, 1 мл экстракта жидкого и 1 г травы лабазника вязолистного.

**Методика обнаружения флавоноидов в таблетках с экстрактом сухим. Хроматография.** 20 таблеток растирают в фарфоровой ступке до получения однородной массы. 0,68 г растертых таблеток растворяют в 5 мл 95 % спирта этилового. Раствор отделяют от осадка фильтрованием через бумажный фильтр и выпаривают в выпарительной чашке на водяной бане при температуре не более 50 °С до 1 мл. 0,02 мл полученного раствора наносят в виде точки на линию старта хроматографической пластинки “Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ” размером 10 × 10 см. Пластинку сушат при комнатной температуре в течение 5 мин, затем помещают в камеру со смесью растворителей хлороформ — этанол, 8:2, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет до конца пластинки, её вынимают из камеры, сушат при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем хроматограмму опрыскивают 5 % раствором алюминия хлорида в 95 % спирте этиловом и нагревают в сушильном шкафу в течение 5–10 мин при температуре 100–105 °С. На хроматограмме в видимом и УФ-свете при длине волны 360 нм должны обнаруживаться зоны адсорбции лимонно-жёлтого цвета с  $R_f$  около 0,55 (авикулярин), 0,25 (изокверцитрин) и 0,20 (спиреозид). На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основных зон адсорбции, допускается наличие дополнительных зон адсорбции, в т.ч. жёлтого цвета с  $R_f$  около 0,75 (кверцетин).

**УФ-спектр таблеток с экстрактом сухим.** УФ-спектр 0,2 % раствора (0,15 г в 10 мл 95 % спирта этилового) таблеток с экстрактом сухим в 95 % спирте этиловом в интервале длин волн от 220 до 380 нм должен иметь максимум, характерный для гликозидов кверцетина, при длине волны  $365 \pm 2$  нм.

**Методика количественного определения флавоноидов в таблетках с экстрактом сухим.** Около 0,68 г (точная навеска) однородной массы таблеток, оставшейся после определения подлинности, переносят в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл 70 % спирта этилового, содержащего 0,6 мл концентрированной хлороводородной кислоты (в количестве 3 % от объёма), присоединяют к обратному холодильнику и выдерживают на кипящей водяной бане в течение 2 ч. Затем колбу охлаждают до комнатной температуры, раствор переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объём раствора 70 % спиртом этиловым до метки и перемешивают (раствор А).

В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл раствора А, прибавляют 5 мл 3 % раствора алюминия хлорида в 95 % спирте этиловом, доводят объём раствора 70 % спиртом этиловым до метки и перемешивают (раствор Б).

Через 30 мин измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны  $425 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения следующий: в мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1 мл раствора А и доводят объём до метки 70 % спиртом этиловым.

Таблица 1  
Технологические свойства экстракта лабазника вязолистного сухого и таблетированной массы с ним

Характеристика	Показатель	
	Экстракт сухой	Таблетированная масса комбинации 3
Фракционный состав, %		
– 1,0 + 0,5 мм	2,72	0,20
– 0,5 + 0,25 мм	48,10	8,75
– 0,25 + 0,125 мм	29,00	68,70
< 0,125 мм	20,18	22,35
Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	0,91 ± 0,01	0,83 ± 0,01
Сыпучесть, г/с	8,9 ± 0,1	9,6 ± 0,1
Угол естественного откоса, °	25 ± 0,5	28,0 ± 0,5
Класс сыпучести	1	1

**Примечание:** (+) обозначает фракцию, оставшуюся на данном сите, мм; (–) — прошедшую через сито, мм.

Таблица 2  
Комбинации ингредиентов для изготовления таблеток с экстрактом лабазника вязолистного сухим

Ингредиент	Состав на 1 таблетку*, г		
	Комбинация 1	Комбинация 2	Комбинация 3
Экстракт лабазника вязолистного сухой	0,05252	0,05252	0,05252
Лактоза	0,13354	0,17805	0,08903
Микрокристаллическая целлюлоза	0,13354	0,08903	0,17805
Крахмал картофельный	0,017	0,017	0,017
Магния стеарат	0,0034	0,0034	0,0034

\* Средняя масса 1 таблетки – 0,34000

Таблица 3  
Результаты анализа таблетированных масс с экстрактом лабазника вязолистного сухим

Показатель	Комбинация 1	Комбинация 2	Комбинация 3
Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	0,86	0,89	0,83
Сыпучесть, г/с	1,76	2,0	9,6
Угол естественного откоса, °	48,0	40,0	28,0
Класс сыпучести	5	4	1

Параллельно в тех же условиях определяют оптическую плотность раствора ГСО кверцетина, используя в качестве раствора сравнения 95 % спирт этиловый.

Содержание флавоноидов в таблетках с экстрактом лабазника вязолистного сухим в пересчете на кверцетин в граммах ( $X$ ) на 1 таблетку вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot a_0 \cdot P}{D_0 \cdot m \cdot a \cdot 100 \cdot 25} = \frac{D \cdot m_0 \cdot a_0 \cdot P}{D_0 \cdot m \cdot a \cdot 2}$$

где  $D$  — оптическая плотность исследуемого раствора;  $D_0$  — оптическая плотность раствора ГСО кверцетина;  $a$  — аликовота раствора А таблеток с экстрактом,

Таблица 4  
Результаты анализа таблеток с экстрактом лабазника вязолистного сухим

Показатель	Комбинация 1	Комбинация 2	Комбинация 3
Распадаемость, мин	12,0	13,0	3,0
Прочность на истирание, %	99,71	99,97	99,32
Прочность на разлом, кг/мм <sup>2</sup>	0,60	0,61	0,14

Таблица 5  
Содержание флавоноидов в таблетках с экстрактом лабазника вязолистного сухим

№ серии	Масса партии, г	Содержание флавоноидов, мг на 1 таблетку
230105	320,8	7,208 ± 0,034
240105	641,5	7,922 ± 0,068
240106	1283,0	6,698 ± 0,034

Таблица 6  
Нормы подлинности и качества таблеток с экстрактом лабазника вязолистного сухим

Показатель	Норма по проекту ФС
Описание	Плоскоцилиндрические таблетки с риской бежевого цвета с темными вкраплениями со специфическим запахом и вкусом
Геометрические параметры:	
$d$ , мм	9,00 ± 0,3
$h$ , мм	3,35 ± 0,4
Хроматография	На хроматограмме должны обнаруживаться пятна лимонно-желтого цвета с $R_f$ около 0,55 (авикулярин), 0,25 (изокверцитрин) и 0,20 (спиреозид) после обработки 5 % раствором алюминия хлорида в 95 % спирте этиловом в видимом и УФ-свете при длине волны 360 нм
Спектр поглощения	УФ-спектр испытуемого раствора должен иметь максимум при длине волны 365 ± 2 нм
Средняя масса, г	0,340 ± 0,017, отклонение от средней массы таблеток должно быть не более ± 5 %
Прочность на истирание, %	не менее 97
Распадаемость, мин	не более 15
Содержание флавоноидов, мг на 1 таблетку	7,208 ± 0,034
Растворение, %	не менее 75
Микробиологическая чистота	ОФС 42-0067-07, Категория 4Б
Срок годности	3 года

мл;  $a_0$  — аликовота раствора А ГСО кверцетина, мл;  $m_0$  — масса ГСО кверцетина, г;  $m$  — точная навеска растертых таблеток, г;  $P$  — средняя масса таблетки, г; 25, 50, 100 — разведение.

**Приготовление раствора ГСО кверцетина.** 0,0200 г (точная навеска) ГСО кверцетина, высушенного до постоянной массы при температуре 100 – 105 °С, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл 95 % спирта этилового

го, подогретого до 60 °С, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, тщательно перемешивают (раствор А). Срок хранения раствора А — 1 мес. 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 0,13 мл разведённой хлороводородной кислоты и 5 мл 3 % раствора алюминия хлорида, доводят объем раствора 95 % спиртом этиловым до метки и перемешивают. Раствор Б готовят непосредственно перед определением.

В результате проведенного исследования определено, что содержание флавоноидов в таблетках с экстрактом лабазника вязолистного сухим составляет  $7,208 \pm 0,034$  мг на 1 таблетку. В полученных сериях таблеток количество флавоноидов в пересчете на кверцетин варьирует от 6,698 до 7,922 мг на 1 таблетку (табл. 5), что позволяет рекомендовать в качестве пределов данного показателя содержание от 6,13 до 8,29 мг на 1 таблетку. Метрологические характеристики методики:  $f=10$ ;  $\bar{X}=7,208$ ;  $S^2=0,0176$ ;  $S=0,0754$ ;  $P=95\%$ ;  $t(P, f)=2,23$ ;  $\Delta x=0,034$ ;  $\varepsilon=0,52\%$ . Метрологический анализ разработанной методики показывает, что относительная ошибка не превышает 3 %.

Для образцов таблеток с экстрактом лабазника вязолистного сухим определены показатели качества: содержание флавоноидов, в пересчете на кверцетин, от 6,13 до 8,29 мг на 1 таблетку; средняя масса таблетки  $0,340 \pm 0,017$ , отклонение от которой должно быть не более  $\pm 5\%$ ; прочность на истирание не менее 97 %; распадаемость не более 15 мин; растворение не менее 75 %; микробиологическая чистота должна соответствовать категории 4Б (ОФС 42-0067-07) (табл. 6).

Для установления срока годности таблеток с экстрактом лабазника сухим пробы от 3 серий хранили в полимерных банках с винтовой горловиной и навинчиваемой крышкой при температуре  $20 \pm 2$  °С. Через каждые 6 мес проводили изучение стабильности таблеток по показателям качества: внешний вид, геометрические параметры, средняя масса, прочность на истирание, распадаемость, содержание действующих веществ (флавоноидов), растворение, микробиологическая чистота. Исследуемые образцы сохранили доброкачественность за весь период хранения. На основании полученных данных сделано заключение о годности таблеток с экстрактом лабазника сухим в течение 3

лет (время наблюдения). Поэтому предлагается срок годности лабазника вязолистного таблеток — 3 года (хранение в сухом, защищенном от света месте).

Таким образом, разработан рациональный состав таблеток с экстрактом лабазника вязолистного сухим; на основании изучения технологических свойств экстракта сухого и таблетлируемой массы с ним предложен метод прямого прессования таблеток и определены нормы их качества; разработаны унифицированные методики качественного и количественного анализа флавоноидов в таблетках с экстрактом лабазника сухим с применением хроматографии в тонком слое силикагеля, спектроскопии в УФ- и видимой областях спектра; на основе экстракта лабазника вязолистного изготовлены 3 серии таблеток, удовлетворяющих требованиям ГФ XI и ОСТа 64.7.170-75.

## ЛИТЕРАТУРА

1. И. В. Шилова, Н. И. Суслов, И. А. Самылина, *Химический состав и ноотропная активность растений Сибири*, Изд-во Томского ун-та, Томск (2010).
2. Н. Thieme, *Pharmazie*, **21**(2), 123 (1966).
3. А. А. Федоров (ред.), *Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование*, Т. 3, Наука, Ленинград (1987).
4. Е. А. Krasnov, V. A. Raldugin, I. V. Shilova, and E. Yu. Avdeeva, *Chem. Natur. Comp.*, **42**(2), 148 – 151 (2006).
5. И. В. Шилова, А. А. Семенов, Н. И. Суслов др., *Хим.-фарм. журн.*, **43**(4), 7 – 11 (2009).
6. И. В. Шилова, *Автореф. дис. докт. фарм. наук*, Пятигорск (2011).
7. И. В. Шилова, Е. А. Геренг, Т. В. Жаворонок и др., *Вопр. биол., мед. и фарм. хим.*, **2**, 28 – 32 (2010).
8. А. А. Чуринов, Н. В. Масная, Е. Ю. Шерстобоев, И. В. Шилова, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **71**(5), 32 – 36 (2008).
9. И. В. Шилова, Н. И. Суслов, Н. В. Провалова и др., *Вопр. биол., мед. и фарм. хим.*, **4**, 24 – 26 (2008).
10. В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер, *Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков*, Медицина, Москва (1980).
11. М. Б. Вальтер, О. Л. Тютенков, Н. А. Филиппин, *Постадийный контроль в производстве таблеток*, Медицина, Москва (1982).
12. С. М. Махкамов, *Основы таблеточного производства*, Фан, Ташкент (2004).
13. И. В. Шилова, И. А. Самылина, Н. И. Суслов, *Фармация*, **2**, 8 – 11 (2012).

Поступила 12.10.12

## DEVELOPMENT OF COMPOSITION, TECHNOLOGY AND STANDARDIZATION OF TABLETS CONTAINING DRY EXTRACT OF MEADOWSWEET *FILIPENDULA ULMARIA* (L.) MAXIM

I. V. Shilova<sup>1,2</sup>, T. G. Khoruzhaya<sup>1</sup>, and I. A. Samilina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia;

<sup>2</sup> Institute of Pharmacology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, 634050 Russia;

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119019 Russia

We have found a rational composition of tablets containing dry meadowsweet (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim) extract. Based on the study of technological properties of the dry plant extract and tabletization mixtures, a method of direct pressing is proposed and standards of product quality are defined. Unified methods are developed for both qualitative (chromatography in thin silica gel layer, UV spectroscopy) and quantitative (differential spectrophotometry using State Standard Sample of quercetin) determination of flavonoids in tablets. On the basis of obtained dry extract of *Filipendula ulmariae*, three series of tablets have been manufactured that meet all requirements of the State Pharmacopoeia XI and Industrial Standard 64.7.170-75.

**Keywords:** flavonoids, tablets with dry extract, standardization, meadowsweet (*Filipendula ulmaria*)