

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

О.М. Хишова

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТОНКО ИЗМЕЛЬЧЕН- НЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ

Витебский государственный
медицинский университет

Определены коэффициенты внутренней диффузии биологически активных веществ (БАВ) тонко измельченных растительных субстанций разной степени дисперсности. Показано, что скорость диффузии активных начал из растительных порошковых субстанций в окружающую водную среду существенно не зависит от степени измельчения материала в интервале 0,1...1,0 мм и характера водного экстрагента, моделирующего биосреды просвета желудка и кишечного тракта. Рассчитано время извлечения биологически активных веществ в водные среды из тонко измельченных растительных субстанций в модельных условиях при температуре 37 °С и постоянном перемешивании. Установлено, что процесс экстрагирования веществ в закрытой системе (по условиям эксперимента) описывается экспоненциальным законом, а время 50% извлечения активных начал из тонко измельченных растительных порошков оценивается величиной порядка 20 мин. Степень извлечения БАВ составляет 95 %.

Ключевые слова: коэффициент внутренней диффузии, биологически активные вещества, растительные порошковые субстанции, время извлечения, процесс экстрагирования, степень извлечения.

ВВЕДЕНИЕ

Фитопрепараты – основные лекарственные средства (ЛС) традиционной медицины разных народов и континентов. И хотя современная фармакология и фарма-

котерапия преимущественно базируются на использовании чистых химических субстанций (синтетических, природных, рекомбинантных), фитопрепараты по-прежнему широко применяются в медицинской практике. Спрос и потребность в них остаются весьма значимыми. Так, например, ЛС женьшеня, элеутерококка, левзеи, валерианы, боярышника, эхинацеи, солодки и ряда других лекарственных растений – топ-лекарства не только в мире фитотерапии, но и среди ЛС вообще. Их особое положение заключается в том, что до сих пор не удалось создать синтетические или высокоочищенные эквиваленты, способные в полной мере стать им заменой по сочетанию свойств – спектру активности, безопасности, отсутствию толерантности и зависимости. Число подобных примеров можно расширить.

В силу уникальности свойств и высокого спроса фитопрепараты в настоящее время занимают в медицине свою особую и важную нишу, составляя достаточно обширную область фармакологии, фармации и фармацевтического производства.

Как известно, фитопрепараты существуют во многих лекарственных формах – сборах, настоях, настойках, экстрактах разной степени концентрации и, наконец, в виде дозированных твердых лекарственных форм (таблеток и капсул), полученных на основе нативных тонко измельченных растительных субстанций. Каждая из этих форм имеет свои особенности, преимущества и недостатки. Технологии производства фитопрепаратов в различных лекарственных формах так же многообразны – отличаются экономичностью, требованиями к технической оснащенности и во многом зависят от природы и стойкости растительных БАВ.

По многим позициям высокоочищенные или концентрированные растительные ЛС имеют существенные преимущества. Однако, в ряде случаев преимуществом в действии, напротив, обладают естественные композиции БАВ, представленные в нативном виде в растениях. К этому ряду относятся, в частности,

упомянутые выше ЛС женьшеня и других адаптогенных растений, боярышника, популярные ЛС растений, обладающие седативными свойствами – валерианы, пассифлоры, пустырника или синюхи.

В этих и подобных им случаях целесообразно и экономически оправдано создание и применение фитопрепаратов в лекарственных формах, содержащих естественные композиции действующих растительных начал. Фитопрепараты на основе измельченных растительных субстанций – наиболее адекватная форма растительных лекарственных средств, отвечающая данным условиям.

Технология создания ЛС на основе измельченных растительных субстанций мало разработана и фактически базируется на эмпирическом опыте и принципах, отработанных главным образом для чистых или относительно однородных композиций веществ. Поэтому производство гоотвых лекарственных форм (ГЛФ) из порошковых растительных субстанций практически сводится к эмпирическому подбору технологических условий для каждого отдельного вида ЛРС, что препятствует развитию эффективной фармацевтики в данной области.

По маркетинговым оценкам, фитопрепараты на основе местного растительного сырья могут занять существенную нишу в производстве ЛС и парафармацевтиков в Беларуси. Для этого в стране имеются три важнейших условия – научная база по воспроизводству и интродукции лекарственных растений (Ботанический сад Национальной академии наук Беларуси), возможность производства ЛРС в промышленных масштабах на базе существующих питомников ЛРС и достаточно развитая фармацевтическая индустрия.

Вышеизложенное дает основания полагать, что разработка и совершенствование технологий получения готовых лекарственных форм на основе тонко измельченных растительных субстанций, расширение арсенала ЛС этой номенклатуры, оптимизация методов оценки их качества и стандартизации – актуальная проблема фармацевтической науки и практики.

Ранее было показано, что таблетки, полученные на основе тонко измельченных растительных субстанций с учетом их технологических характеристик, обладают высокой распадаемостью – одним из важнейших свойств, обеспечивающих надлежащее качество и приемлемость лекарственной формы [1].

Не менее важным свойством, которым с позиций биофармацевтических требований должны обладать растительные ЛС, является способность к поступлению фармакологически активных веществ из измельченного материала в биологическую среду желудочно-кишечного тракта. Скорость и полнота извлечения активных начал в биосреду – критическая детерминанта действия ЛС, определяющая время наступления эффекта, его интенсивность и длительность.

Вышеизложенное явилось основанием для оценки параметров экстрагирования тонко измельченных растительных субстанций в условиях, моделирующих водные среды желудочно-кишечного тракта. Исследования проведены на примере порошковых субстанций корневищ с корнями валерианы, синюхи и плодов боярышника с различной измельченностью.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Процесс экстрагирования, как известно, определяется скоростью массопередачи экстрагируемого вещества внутри частиц растительного материала, сопротивлением диффузионного слоя на поверхности частиц и конвективным сопротивлением в экстрагенте. Последними из них можно легко управлять, изменяя соотношение сырья и экстрагента или скорость движения экстрагента.

Решающее влияние на процесс экстрагирования оказывает массопередача вещества внутри растительного материала, которая зависит от внутреннего строения растительных субстанций, размеров клеток, толщины и пористости клеточных стенок, характера измельчения, а также свойств экстрагента и экстрагируемых веществ.

Для расчета коэффициента массопередачи внутри экстрагируемого материала было использовано решение уравнения нестационарной диффузии Фика, полученное Джастом:

$$\frac{q^i}{q^0} = ac \cdot \frac{-bD\tau}{h^2} \quad (1),$$

откуда

$$D = \frac{h^2 \cdot \left(\lg a - \lg \frac{q^i}{q^0} \right)}{0,434 \cdot b \cdot \tau} \quad (2),$$

где D – коэффициент массопередачи в порках твердой фазы;

h – геометрический параметр (для пластины h = L, для цилиндра при диффузии через боковую поверхность h = R);

a, b – константы (для пластины a = 8/π², для шара a = 6/π², b = π², для цилиндра при диффузии через боковую поверхность a = 0,6945, b = 5,76);

qⁱ – количество вещества, оставшегося в шроте по истечении времени τ;

q⁰ – первоначальное содержание вещества в сырье;

τ – время экстракции.

При выборе методики определения коэффициента диффузии в растительном материале мы исходили из требования предельной минимизации сопротивления ламинарного подслоя и конвективного сопротивления, чтобы ими можно было пренебречь. Такие условия создавали путем перемешивания среды в период экстракции. Для этого навеску измельченного материала (5,0 г) вносили в коническую колбу с притертой пробкой, заливали экстрагентом, помещали в водяную баню (37⁰С) и экстракцию проводили при непрерывном взбалтывании.

По данным литературы, коэффициент внутренней диффузии, определенный согласно уравнению второго закона Фика, не достаточно точно отражает истинную его величину в растительном сырье, так как он возрастает с увеличением размера частиц растительного материала. На этом основании был сделан вывод о некоррект-

ности применения уравнения второго закона Фика для описания процесса экстрагирования лекарственного сырья [2,3]. Поскольку это заключение не представляется достаточно обоснованным, нами исследовалась возможность применения уравнения второго закона Фика для описания процесса экстрагирования лекарственного сырья.

Если величину R вычислять так, как это предлагается авторами [2], утверждение о том, что коэффициент внутренней диффузии возрастает с увеличением размера частиц растительного материала, будет действительно верным. Однако, проанализировав расчеты, предложенные авторами для определения геометрического значения R (радиуса частиц), мы отметили в них ряд произвольных допущений [4,5].

В связи с этим нами предлагается следующий алгоритм вычисления R, который, по нашему мнению, более адекватен для тонко измельченных растительных субстанций и обеспечивает применимость второго закона Фика к этим материалам.

Частицы порошкового материала усредненно принимали за шар, радиус которого вычисляли по формуле:

$$R = \sqrt[3]{\frac{S}{4\pi}} \quad (3)$$

S – площадь куба – рассчитывали по формуле S = 4 · π · R².

Далее определяли объем одной частицы (принимая ее за шар):

$$V_1 = 4/3 \pi \cdot R^3 \quad (4)$$

Зная плотность порошка и объем одной частицы, вычисляли усредненную массу частицы: m₁ = V₁ · ρ, затем количество частиц в навеске: n = m/m₁.

Общий объем частиц определяли по формуле:

$$V_{\text{общ}} = V_1 \cdot n \quad (5)$$

Средний радиус частиц рассчитывали по уравнению:

$$R = \sqrt[3]{\frac{3V}{4\pi}} \quad (6)$$

Для расчета коэффициента диффузии применяли формулу:

$$D = \frac{R^2 \cdot \left(\lg a - \lg \frac{q^i}{q^0} \right)}{0,434 \cdot b \cdot \tau} \quad (7)$$

Пользуясь уравнением нестационарной диффузии Фика, рассчитывали время, в течение которого извлекается 90% и 95% действующих веществ из изучаемого лекарственного растительного сырья:

$$\tau = \frac{h^2 \cdot \left(\lg a - \lg \frac{q^i}{q^0} \right)}{0,434 \cdot b \cdot D} \quad (8)$$

Объектами исследования являлись тонко измельченные растительные субстанции корневищ с корнями валерианы, корневищ с корнями синюхи и плодов боярышника со степенью измельчения 0,1...0,25 мм, 0,25...0,5 мм и 0,5...1,0 мм.

В качестве экстрагентов применяли 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной и воду очищенную, моделирующие водные среды желудочно-кишечного тракта. Экстракцию проводили при температуре 37°C [4,5]. Для количественного определения процианидинов в полученном экстракте плодов боярышника использован модифицированный метод Porter [6,7], в основе которого лежит кислотное расщепление процианидинов до антоцианидинов в присутствии катализатора (ионов Fe³⁺).

Для определения тритерпеновых сапонинов использовали предварительную очистку экстракта корневищ с корнями синюхи от сопутствующих гидрофобных веществ с помощью хлороформа, двукратную экстракцию сырья, очистку полученной вытяжки от сопутствующих гидрофильных веществ твердофазной экстракцией на колонке с обращенно-фазовым

сорбентом – Диасорб-100-С₁₆. Далее проводили реакцию с кислотой серной концентрированной с последующим измерением оптической плотности при длине волны 321 нм [8,9].

В основу количественного определения валепотриатов и сложных эфиров положена методика, предложенная Д. Н. Поповым, В. В. Дюковой, М. В. Бакановой, Д. Т. Берашвили [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка скоростей внутренней диффузии БАВ

Коэффициенты внутренней диффузии (КВД) биологически активных веществ тонко измельченных растительных субстанций разной степени дисперсности представлены в таблицах 1 – 3.

Результаты проведенных исследований показывают, что скорость диффузии активных начал из растительных порошковых субстанций в окружающую водную среду существенно не зависит от степени измельчения материала в интервале 0,1...1,0 мм и характера водного экстрагента, моделирующего биосреды просвета желудка и кишечного тракта.

КВД изученных видов растительных субстанций варьируют в пределах одного порядка величин (10⁻⁵).

Наибольшей скоростью диффузии в данных модельных условиях обладают тритерпеновые сапонины синюхи (6,31...6,72·10⁻⁵ см²/с), затем следуют валепотриаты валерианы (4,35...4,80·10⁻⁵) и процианидины плодов боярышника (2,4...3,3·10⁻⁵).

Таблица 1 – Коэффициенты внутренней диффузии для процианидинов плодов боярышника

Наименование сырья	Степень измельчения, мм	Экстрагируемое вещество	Экстрагент	КВД, см ² /с
Плоды боярышника	0,5...1,0	Процианидины	Вода очищенная	2,6·10 ⁻⁵
	0,25...0,5	То же	То же	2,4·10 ⁻⁵
	0,1...0,25	То же	То же	3,1·10 ⁻⁵
	0,5...1,0	«»	0,1 М НСl	3,3·10 ⁻⁵
	0,25...0,5	«»	То же	2,8·10 ⁻⁵
	0,1...0,25	«»	То же	2,7·10 ⁻⁵

Таблица 2 – Коэффициенты внутренней диффузии для валепотриатов корневищ с корнями валерианы

Наименование сырья	Степень измельчения, мм	Экстрагируемое вещество	Экстрагент	КВД, см ² /с
Корневища с корнями валерианы	0,5...1,0	Валепотриаты и сложные эфиры	Вода очищенная	4,35·10 ⁻⁵
	0,25...0,5	То же	То же	4,80·10 ⁻⁵
	0,1...0,25	То же	То же	4,74·10 ⁻⁵
	0,5...1,0	«»	0,1 М НСl	4,35·10 ⁻⁵
	0,25...0,5	«»	То же	4,80·10 ⁻⁵
	0,1...0,25	«»	То же	4,74·10 ⁻⁵

Таблица 3 – Коэффициенты внутренней диффузии для тритерпеновых сапонинов корневищ с корнями синюхи

Наименование сырья	Степень измельчения, мм	Экстрагируемое вещество	Экстрагент	КВД, см ² /с
Корневища с корнями синюхи	0,5...1,0	Тритерпеновые сапонины	Вода очищенная	6,72·10 ⁻⁵
	0,25...0,5	То же	То же	6,31·10 ⁻⁵
	0,1...0,25	То же	То же	6,57·10 ⁻⁵
	0,5...1,0	«»	0,1 М НСl	6,72·10 ⁻⁵
	0,25...0,5	«»	То же	6,31·10 ⁻⁵
	0,1...0,25	«»	То же	6,57·10 ⁻⁵

Оценивая полученные значения коэффициентов внутренней диффузии, можно заключить, что тонко измельченные растительные субстанции являются приемлемым материалом для получения твердых лекарственных форм, обеспечивающих одно из важнейших биофармацевтических требований – возможность поступления действующих начал из измельченного растительного материала во внутренние среды желудочно-кишечного тракта.

Существенно подчеркнуть, что измельченность (в интервале технологически приемлемых градаций) не играет значительной роли в обеспечении экстрагируемости растительных порошков – первой в ряду важнейших детерминант биодоступности ЛС на их основе.

Время и полнота извлечения БАВ

Время извлечения биологически активных веществ в водные среды из тонко измельченных растительных субстанций в описанных выше модельных условиях (при температуре 37⁰С и постоянном встряхивании) представлено в табл. 4-6.

Как свидетельствуют полученные данные, эмпирически найденные значения времени 90% извлечения активных начал из порошковых растительных материалов, как и коэффициенты внутренней диффузии, существенно не зависят от измельченности субстанций (в пределах дисперсности 0,1...1,0 мм). Они так же практически не зависят от вида сырья и составляют в среднем около 1 часа.

Согласно полученным данным, процесс экстрагирования веществ в закрытой системе (по условиям эксперимента) описывается экспоненциальным законом, и время 50% извлечения активных начал из тонко измельченных растительных порошков может быть оценено величиной порядка 20 мин.

Степень извлечения составляет, по меньшей мере, 95%. Это фактически означает возможность достижения полной экстракции водорастворимых действующих начал при использовании лекарственных форм на основе тонко измельченных растительных субстанций.

Таблица 4 – Время извлечения валепотриатов и сложных эфиров в водных средах при температуре 37⁰С из тонко измельченных порошков корневищ с корнями валерианы различной дисперсности

Степень измельчения, мм	Время, в течение которого извлекается 90 % действующих веществ, мин	Время, в течение которого извлекается 95 % действующих веществ, мин
0,5...1,0	74	103
0,25...0,5	66	93
0,1...0,25	68	94

Коэффициенты вариабельности параметров, представленных в таблицах 4-6, составляют <5%.

Таблица 5 – Время извлечения тритерпеновых сапонинов в водных средах при температуре 37⁰С из тонко измельченных порошков корневищ с корнями синюхи различной дисперсности

Степень измельчения, мм	Время, в течение которого извлекается 90 % действующих веществ, мин	Время, в течение которого извлекается 95 % действующих веществ, мин
0,5...1,0	47	66
0,25...0,5	60	82
0,1...0,25	60	80

Таблица 6 – Время извлечения процианидинов в водных средах при температуре 37⁰С из тонко измельченных порошков плодов боярышника различной дисперсности

Степень измельчения, мм	Время, в течение которого извлекается 90 % действующих веществ, мин	Время, в течение которого извлекается 95 % действующих веществ, мин
0,5...1,0	60	74
0,25...0,5	61	66
0,1...0,25	60	68

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка биофармацевтических параметров тонко измельченных растительных субстанций – скорости и полноты экстрагирования их водорастворимых биологически активных веществ в условиях, моделирующих водные среды желудочно-кишечного тракта, проведена на примере репрезентативной группы порошковых субстанций – корневищ с корнями валерианы, корневищ с корнями синюхи и плодов боярышника с измельченностью 0,1...0,25 мм, 0,25...0,5 мм и 0,5...1,0 мм. Полученные результаты могут быть сформулированы в следующих положениях.

1. Скорость диффузии активных водорастворимых начал из растительных порошковых субстанций в окружающую водную среду существенно не зависит от

степени измельчения материала в интервале дисперсности 0,1...1,0 мм и рН водного экстрагента, моделирующего биологические среды просвета желудка и кишечного тракта.

2. Коэффициенты внутренней диффузии активных веществ изученных видов растительных субстанций находятся в пределах одного порядка величин (10^{-5} см²/с). Наибольшей скоростью диффузии в модельных условиях обладают тритерпеновые сапонины корневищ с корнями синюхи ($6,31...6,72 \cdot 10^{-5}$ см²/с), затем идут валепотриаты корневищ с корнями валерианы ($4,35...4,80 \cdot 10^{-5}$ см²/с) и замыкают эту последовательность процианидины плодов боярышника ($2,4...3,3 \cdot 10^{-5}$ см²/с). Таким образом, тонко измельченные растительные субстанции обеспечивают возможность поступления действующих начал из

лекарственных форм на их основе во внутренние среды желудочно-кишечного тракта. Дисперсность растительных порошков (в интервале технологически приемлемых градаций 0,1...1,0 мм) не влияет на параметры экстрагируемости.

3. Время 90% извлечения водорастворимых биологически активных веществ из порошковых растительных материалов составляет в среднем около 1 часа. Как и коэффициенты внутренней диффузии, оно существенно не зависит от дисперсности субстанций в пределах размера частиц 0,1...1,0 мм и практически не зависит от вида лекарственного сырья. Расчетное значение времени 50% извлечения активных начал из тонко измельченных растительных субстанций оценивается величиной порядка 20 минут.

4. Степень извлечения водорастворимых биологически активных веществ из тонко измельченных растительных субстанций составляет не менее 95% и, следовательно, лекарственные формы на их основе способны обеспечить высокий уровень поступления действующих веществ растительной природы во внутренние среды желудочно-кишечного тракта.

5. Учитывая относительно замедленную фазу поступления действующих начал из порошков растительных материалов в водные среды желудочно-кишечного тракта, лекарственные формы на их основе можно рассматривать как определенные варианты пролонгированных лекарственных форм с характерными для таких форм особенностями фармакодинамического действия.

SUMMARY

O.M. Khishova

BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES OF THE FINELY CRUSHED VEGETATIVE SUBSTANTIAS

The factors of internal diffusion of biologically active substances of the finely crushed vegetative substantias of different degree dispersion are determined. It is shown, that the speed of diffusion of the active beginnings from vegetative powder substantias into environmental water environment essen-

tially does not depend on a degree of crushing of a material in an interval 0,1 ... 1,0 mm and character water extragents, gleam, simulating bioenvironments of a stomach of a path. The time of extraction of biologically active substances on water environments from the finely crushed vegetative substantias in model conditions are designed with 37°C and constant hashing. It is established, that the process of extraction of substances in the closed system (on conditions of experiment) is described by the exponential law, and the time of 50 % of extraction of the active beginnings from the finely crushed vegetative powders is estimated by the size of the order 20 min. The degree of extraction BAA makes 95 %.

Key words: the factors of internal diffusion, biologically active substances, vegetative powder substantias, the time of extraction, process of extractions, degree of extraction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стандартизация лекарственных форм на основе растительного сырья корневищ с корнями валерианы, травы пустырника и плодов боярышника / О.М. Хишова [и др.] // Химико-фармац. журн. – 2004. – Т.38, №2. – С. 37-41.
2. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарев – М., 1976. – 203 с.
3. Пути унификации производства галеновых препаратов валерианы / В.И. Литвиненко [и др.] // Науч. тр. НИИ фармации М-ва здравоохран. Рос. Федерации. – 1995. – Т.34. – С. 35 - 40.
4. Хишова, О.М. Определение коэффициента внутренней диффузии для корневищ с корнями валерианы в зависимости от степени измельчения, рН среды и природы экстрагента / О.М. Хишова, В.И. Ищенко // Вестник фармации. – Витебск, 1998. – № 4. – С. 8 - 10.
5. Хишова, О.М. Определение коэффициента внутренней диффузии сапонинов корневищ с корнями синюхи / О.М. Хишова // 40 лет фармацевтическому факультету: сб. науч. тр. – Витебск. – 1999. – С. 57 - 61.

6. Porter, L. J. The conversion of procyanidins and prodelphinidins to cyanidin and delphinidin / L. J. Porter, L. N. Hrstich, B. G. Chan // *Phytochemistry*. – 1986 – Vol. 25. – P. 223–230.
- 7 Wittig, J. Quantification of procyanidins in oral herbal medicinal products containing extracts of *Crataegus* species / J. Wittig, I. Leipolz, E.U. Graefe // *Arzneimittelforschung*. – 2002. – № 52(2). – P. 89-96.
8. Chemical examination of *Polimonium caeruleum* Linn / Tandon R. [et al.] // *Indian J. chem. B*. – 1981. – Vol. 20, № 1. – P. 46 -49.
9. Hiai, S. Color reaction of some Sapogenins and Saponins with Vanillin and Sulfuric Acid / S. Hiai, H. Oura, T. Nakajima // *Planta med.* – 1976. – Vol. 29, № 2. – P. 116-122.
10. Контроль качества препаратов валерианы фотокolorиметрическим методом /

Д.М. Попов [и др.] // *Химико-фармац. журн.* – 1986. – № 4. – С. 464 - 467.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
Витебский государственный
медицинский университет,
кафедра фармацевтической технологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 37-00-13,

Хишова О.М.

Поступила 31.08.2009 г.
