

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ PHARMACEUTICAL SCIENCES

УДК 615.453.3:615.07

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-37-42

Жилякова Е.Т.
Цветкова З.Е.
Кузьмичева О.А.
Васильев Г.В.

**ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА СОСТАВА ГРАНУЛИРОВАННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
АТЕРОСКЛЕРОЗА И НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТОЗА**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Аннотация

К патологиям, которые наиболее часто одновременно развиваются в пожилом и старческом возрасте, относятся атеросклероз и неалкогольный стеатогепатоз. Согласно данным научной литературы указанные патологии имеют схожий патогенез, но, несмотря на это, на современном фармацевтическом рынке России отмечается дефицит препаратов, направленных на их комплексное лечение. Принимая во внимание опасность полипрагмазии у пациентов пожилого и старческого возраста, разработка комбинированного препарата в форме гранул, направленного на профилактику неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза, является актуальной. В статье дается теоретическое обоснование использования метионина и извлечения из плодов *Silybum marianum* в качестве активных компонентов гериатрического лекарственного средства комплексного действия, направленного на коррекцию сочетанной патологии атеросклероза и неалкогольного стеатогепатоза у пациентов пожилого возраста. В статье приводятся результаты экспериментального обоснования выбора вспомогательного вещества, состав и концентрация увлажнителя для производства гранул. В результате исследования теоретически и экспериментально обоснован состав гранулированной формы для лечения и профилактики неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза.

Ключевые слова: гранулированная лекарственная форма; метионин гериатрия; неалкогольный стеатогепатоз; атеросклероз.

Zhilyakova E.T.
Tsvetkova Z.E.
Kuzmicheva O.A.
Vasilyev G.V.

**JUSTIFICATION AND DEVELOPMENT OF THE GRANULATED DOSAGE
FORM FOR THE PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS
AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATOSIS**

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Abstract

Atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatosis are pathologies, which most often develop in both the elderly and senile age. According to the scientific literature, these pathologies have a similar pathogenesis, but, despite this, the pharmaceutical market of Russia is scarce of drugs aimed at their complex treatment. Taking into account the risk of polypharmacy in elderly patients, the development of the combined medicine in the form of pellets, aimed at prevention of non-alcoholic steatohepatosis and atherosclerosis, is relevant. The article gives the theoretical justification for the use of methionine, an extract from the fruit of *Silybum marianum* and vitamin B₁₂ as a component of comprehensive geriatric drug action. The choice of auxiliary substances, the composition and concentration of humectant are experimentally substantiated. In the result, the composition of the pellet form for the treatment and prevention of non-alcoholic steatohepatosis and atherosclerosis was theoretically and experimentally proved.

Key words: nonalcoholic steatohepatosis; atherosclerosis; granules; methionine; geriatric.

Введение. Снижающиеся показатели рождаемости и возрастающая продолжительность жизни изменяют демографическую ситуацию в странах всего мира и формируют одну из глобальных проблем современности – старение населения. Согласно данным Росстата, в ноябре 2014 года количество пожилых жителей Российской Федерации составляло около 19% от общей численности населения [8]. Таким образом, процесс старения населения в России на сегодняшний момент прогрессирует и формирует проблемы во всех сферах повседневной человеческой жизни. В фармацевтической отрасли эта проблема связана с необходимостью оказания геронтологическим пациентам рациональной фармакотерапевтической помощи.

Особенность гериатрической терапии заключается в наличии у пациентов полиморбидных состояний, что, как правило, сопровождается полипрагмазией. По статистике, 55% пожилых пациентов принимают одновременно до 5 препаратов, 42 % – 6–9 препаратов, 10 и более лекарственных средств принимают 3% больных пожилого возраста [2]. Однако одновременный прием нескольких лекарств, может приводить к изменению их фармакологических свойств в организме пожилого пациента, и как следствие, к проявлению побочных эффектов. Поэтому основной стратегией в фармакотерапии гериатрических патологий является необходимость снижения перегрузки организма пожилых пациентов лекарственными препаратами.

Таким образом, рациональная фармакотерапия пожилых пациентов включает использование гериатрических препаратов, в состав которых входят аминокислоты, витаминно-минеральные комплексы и растительные экстракты. Это обуславливается относительно низкой токсичностью таких препаратов, и поэтому возможностью их длительного применения без существенных побочных эффектов.

Кроме того к заболеваниям, которые наиболее часто одновременно развиваются в пожилом и старческом возрасте, относятся атеросклероз и неалкогольный стеатогепатоз [11]. Данные патологии имеют схожий патогенез, однако, в ходе анализа современного фармацевтического рынка, был отмечен дефицит лекарственных препаратов, совмещающих воздействие на патологические изменения паренхимы печени и атеросклеротические изменения сосудов.

Фармакологическое действие препаратов для лечения и профилактики неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза направлено на

уменьшение уровня свободного холестерина с одновременным повышением синтеза лецитина. Таким механизмом действия обладает незаменимая аминокислота метионин [3]. Из лекарственного растительного сырья одним из самых широко распространенных гепатопротекторов являются флаволигнаны плодов *Silybum marianum* [6].

Перспективной лекарственной формой, применяемой в геронтологической терапии, являются гранул для приготовления раствора. Это обусловлено тем, что данная лекарственная форма удобна для применения пациентам, которые испытывают трудности в процессе глотания. К таким категориям пациентов относятся пожилые люди и дети. Технологическими преимуществами гранулированной лекарственной формы являются стабильность, точность дозирования и относительная простота изготовления: технологический процесс включает только стадию получения гранул и их фасовки [1, 7]. Биодоступность гранул выше, чем у других твердых лекарственных форм (таблеток и капсул), это обусловлено меньшим размером частиц, а соответственно более равномерным распределением гранул в желудочно-кишечном тракте, что приводит к увеличению скорости высвобождения и всасывания действующих веществ [9].

Исходя из вышеизложенного, перспективной и актуальной является разработка комбинированного гранулированного гериатрического препарата для комплексного лечения и профилактики сочетанных патологий неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза на основе метионина и флаволигнанового комплекса, входящего в состав густого экстракта *Silybum marianum*.

Цель исследования. Обоснование и разработка состава гранулированной лекарственной формы для профилактики атеросклероза и неалкогольного стеатогепатоза.

Материалы и методы. Материалы исследования: действующие вещества: метионин, экстракт плодов *Silybum marianum*; вспомогательные вещества: вода очищенная, крахмал картофельный, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), поливинилпирролидон с молекулярной массой 12600±2700 (ПВП (12600±2700)), полиэтиленгликоль-6000 (ПЭГ-6000), микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ).

Данный фрагмент исследования проводился с использованием следующих методов исследования: контент-анализ литературных данных, фармако-

технологические методы (ситовой анализ, определение сыпучести, насыпной плотности, распадаемости гранул и высвобождения метионина из гранул), физические (анализ растворимости гранул) и физико-химические методы (количественное определение метионина спектрофотометрическим методом по реакции комплексообразования с нингидрином).

Результаты исследования и их обсуждение.

Попадая в организм, метионин метаболизирует и превращается в S-аденозилметионин (SAM), который является источником лабильных метильных групп. Реакции транسمетилирования SAM используются для синтеза холина, увеличение содержания которого способствует нарастанию синтеза эндогенных фосфолипидов и уменьшению отложения в печени нейтрального жира, а также нормализации липидного обмена, что является основой фармакотерапии неалкогольного стеатогепатоза и предотвращает его прогрессирование [3]. Кроме того, при атеросклерозе метионин снижает концентрацию холестерина и повышает содержание фосфолипидов в крови, что предотвращает образование атеросклеротической бляшки [12].

Плоды расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.)) семейства сложноцветные, содержат комплекс флаволигнанов, включающий силибин, силикристин, силидианин и их стереоизомеры, обеспечивающий их гепатопротекторное действие. Механизм действия заключается в том, что силибин нейтрализует свободные радикалы, препятствуя разрушению клеточных структур, специфически стимулирует РНК-полимеразу А и активирует синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов в поврежденных гепатоцитах. Стабилизация мембраны гепатоцитов, предотвращает выход трансаминаз, что ускоряет регенерацию печени [10]. Кроме того, в жирном масле плодов содержится большое количество ненасыщенных жирных кислот (в т. ч. линолевой), которые обладают окислительно-восстановительными свойствами и способствуют окислению холестерина, что обуславливает возможность

применения семян расторопши пятнистой в профилактике атеросклероза. Ранее в работе была оптимизирована технология и получен густой экстракт плодов расторопши [5]. Полученный экстракт использовался в данном фрагменте исследования как активная фармацевтическая субстанция в комплексе с метионином для разработки гранулированной лекарственной формы, направленной на лечение и профилактику неалкогольного стеатогепатоза и атеросклероза у пожилых пациентов.

На первом этапе работы по разработке гранулированной лекарственной формы гепатопротективного действия были определены технологические характеристики метионина как порошковой субстанции. Установлено, что метионин относится к легким веществам, с изодиаметрическими кристаллами со средним размером частиц 0,489 x 0,652 мм (от 0,019 x 0,034 мм до 1,101x1,180 мм), рабочей фракцией размером 0,7 мм и обладает хорошей сыпучестью. Однако в воде субстанция практически не растворима, что является проблемой при разработке гранул на основе метионина для приготовления раствора. Одним из путей решения данной проблемы является подбор вспомогательного вещества, улучшающего растворимость метионина в воде, но при этом обеспечивающего оптимальные свойства гранул как твердой лекарственной формы [4].

Для определения оптимального вспомогательного вещества были изготовлены модельные смеси (МС) с различным составом по вспомогательным веществам. В качестве вспомогательных веществ в модельной смеси №1 использовался крахмал, №2 – смесь пролонгаторов – натрий-КМЦ, ГПМЦ, №3 – ПВП, №4 ПЭГ-6000 и №5 МКЦ.

Физические и фармако-технологические характеристики полученных модельных смесей определяли с помощью фармакопейных методик анализа фракционного состава, насыпной плотности, сыпучести, распадаемости, прочности на истирание, растворимости в воде и высвобождения. Результаты анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1

Физические и фармако-технологические характеристики модельных смесей гранул

Table 1

Physical and pharmacotechnological characteristics of model mixtures of granules

№ МС	Насыпная плотность (кг/м ³)	Сыпучесть (г/с)	Рабочая фракция	Растворимость в воде	Распадаемость	Высвобождение	Прочность на истирание
1	376,25 Легкие	5,05 Удовлетворительная	Средняя (1,0 мм)	Мало растворимы (м. р.)	5 минут	68,30%	93,64%
2	270,00 Легкие	2,63 Допустимая	Средняя (1,0 мм)	М. р.	Не распадаются в течение 15 минут	54,37%	95,05%
3	555,93 Легкие	7,80 Хорошая	Средняя (1,0 мм)	Умеренно растворимы (у. р.)	5 минут	90,35%	81,64%
4	420,83 Легкие	5,95 Удовлетворительная	Средняя (1,0 мм)	У. р.	5 минут	67,24%	93,90%
5	333,78 Легкие	4,53 Удовлетворительная	Средняя (1,0 мм)	Практически не растворимы (П. н. р.)	5 минут	99,15%	86,16%

Как видно из таблицы 1, все модельные смеси по показателю «насыпная плотность» являются легкими. МС №3 обладает хорошей сыпучестью, остальные МС допустимой и удовлетворительной. Наиболее прочными являются гранулы МС №2, однако при тест-анализе показателя «распадаемость» МС №2 в течение 15 минут переходит в гелеобразную массу, заключающую в себя нерастворенные гранулы. Это также препятствует высвобождению метионина из гранул, этим обусловлен самый низкий результат по показателю высвобождения метионина в раствор из МС №2. Все остальные МС распадаются в

течение 15 минут, что соответствует требованиям ОФС на лекарственную форму гранулы.

Анализ высвобождения метионина из гранулированных МС проводили по фармакопейной методике теста «Растворение» в приборе «Лопастная мешалка» в нейтральной среде. Установлено, что наиболее оптимальным показателем высвобождения метионина в раствор, обладают модельные смеси №3 и 5. Графическая зависимость степени высвобождения метионина из указанных модельных смесей по времени представлена на рисунке 1.

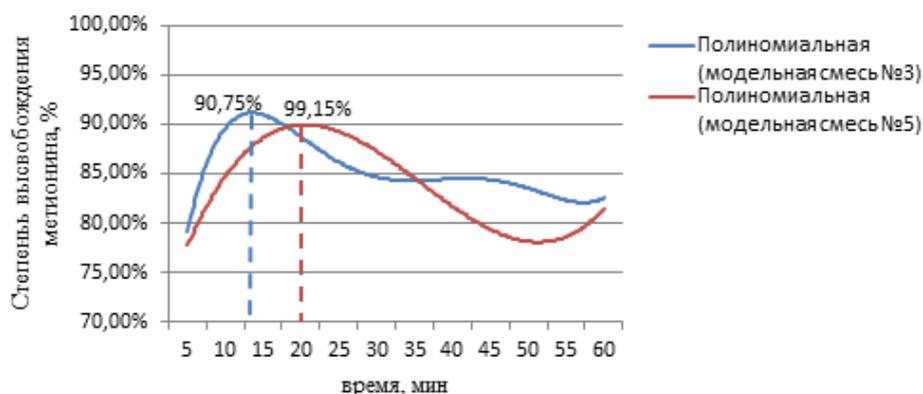


Рис. 1. Зависимость степени высвобождения метионина из модельных смесей №3 и №5 по времени

Fig. 1. The dependence of the degree of methionine release from model mixtures №3 and №5

Из графика на рисунке 1 видно, что в течение 10 минут из МС №3 высвобождается максимальное количество метионина (90,75%), а из модельной смеси №5 максимальное количество метионина переходит в раствор в течение 15 минут (99,15%), при этом на протяжении 60 минут анализа постоянная концентрация метионина в среде растворения составляла 80-85%.

Учитывая органолептические и технологические характеристики модельных смесей, наиболее оптимальными характеристиками обладает МС №3. На основании этого в качестве вспомогательного вещества для разработки технологии гранулированной лекарственной формы на основе метионина и густого экстракта плодов расторопши пятнистой был выбран ПВП 12600±2700.

Однако, из таблицы 1 видно, что данная МС обладает самой низкой прочностью на истирание, что в дальнейшем может отрицательно повлиять на фасовку, транспортировку и хранение конечной лекарственной формы. В качестве решения данной проблемы было предположено повышение прочности МС за счет увлажнения гранулируемой массы растворами полимера различных концентраций.

Поэтому на следующем этапе работы было сформировано еще 4 МС, аналогичные МС №3 по составу, но в качестве увлажнителей использовались растворы ПВП 3%, 5%, 7% и 10% концентраций.

В ходе анализа установлено, что все полученные МС обладают достаточно схожими оптимальными фармако-технологическими и физическими характеристиками. Следует отметить, что путем увлажнения гранулируемой массы раствором полимера, увеличилась прочность МС гранул, но сохранилась высокая степень высвобождения метионина.

Однако, с увеличением концентрации полимера, масса для гранулирования хуже протирается через перфорированную поверхность, что создает трудности в процессе формования гранул, поэтому в качестве увлажнителя предпочтение отдано раствору с наименьшей концентрацией полимера – раствору ПВП 3%.

Заключение

В результате исследования разработан состав гранул на основе метионина и густого экстракта плодов расторопши пятнистой, обладающих гепатопротективной и гиполипидемической активностью. Экспериментально обосновано использование наполнителя ПВП 12600±2700 и его 3%-го раствора в качестве увлажнителя гранулируемой массы.

Список литературы

1. Балакина М.В., Охотникова В.Ф. Гранулы как перспективная лекарственная форма // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. №5. С. 29-30.
2. Бурков С.Г., Артюнов А. Т., Егорова Н.В. Эффективность препарата Гепабене в лечении жировой болезни печени // Фарматека. Гастроэнтерология, гепатология. 2010. №15 (209). С. 87-92.
3. Ельников Р.С. Смахтин М.Ю., Быстрова Н.А. Протективные эффекты метионина и витаминов, участвующих в обмене сульфгидрильных и метильных групп, при токсическом поражении печени // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. №3. С. 20-23.
4. Жилиякова Е.Т., Цветкова З.Е., Новикова М.Ю., Кузьмичева О.А., Иванова Л.Л. Определение технологических характеристик субстанции метионина для разработки гранулированной лекарственной формы на его основе // Молодой ученый. 2016. №19 (123). С. 152-155.
5. Жилиякова Е.Т., Цветкова З.Е. Оптимизация методики извлечения комплекса флаволигнанов из лекарственного растительного сырья // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства: сборник материалов 5-й международной научно-практической телеконференции (Белгород, 17 апреля 2015 г.). Белгород, 2015. С. 173-176.
6. Звенигородская Л.А., Черкашина Е.А. Применение гепатопротекторов в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Фарматека. К VI Национальному конгрессу терапевтов. 2011. №15 (228). С. 58-63.
7. Никитина Н.В., Хаджиева З.Д., Лежнева Л.П., Тигиева З.Б. Технологические исследования по использованию комплексов биологически активных веществ из некоторых растений в составе гранул // Фундаментальные исследования. 2010. №11. С. 145-151.
8. Федеральная служба государственной статистики. – URL: <http://www.gks.ru/demography/#> (дата обращения 20.08.2016)
9. Докало І.С., Зайцев О.І. Розробка фітокомпозиції у формі гранул, що містить екстракт ехінацеї пурпурової та бурштинову кислот // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2011. Т. 24. №1. С. 114-117.
10. Щекатихина А.С., Власова Т. М., Курченко В. П. Получение биологически активных веществ из семян расторопши пятнистой (*Silibum marianum* (L.) // Труды БГУ. 2008. Т.3, ч.1. С. 218-229.
11. Ярыгина В.Н., Мелентьева А.С. Руководство по геронтологии и гериатрии: Т. 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия. – М. : ГЭОТАРМедиа, 2010. 720 с.
12. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // Journal of Hepatology. 2012. Vol. 57, Issue 5. Pp. 1097-1109.

References

1. Balakina M. V., Okhotnikova V. F. Granules as a Promising Dosage Form. The Issues of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2013. №5. Pp. 29-30.

2. Burkov S.G., Artyunov A.T., Egorova N.V. Efficacy of Gepabene Drug in the Treatment of Fatty Liver Disease. Farmateka. Gastroenterology, Hepatology. 2010. №15 (209): 87-92.

3. Elnikov R.S., Smakhtin M.Yu. Bystrova N.A. The Protective Effect of Methionine and Vitamins Involved in the Metabolism of Sulfhydryl and Methyl Groups, with Toxic Liver Injury. Kursk scientific-practical herald «Human and his health». 2011. №3. Pp. 20-23.

4. Zhilyakova E.T., Tsvetkova Z.E., Novikova M.Yu., Kuzmicheva O.A., Ivanova L.L. Determination of methionine substance technological characteristics for developing granular formulation on its foundations: Young Scientist. 2016. №19 (123). Pp. 152-155.

5. Zhilyakova E.T., Tsvetkova Z.E. Optimization of Extraction Technique of Flavolignans Complex of Medicinal Plants. Pharmaceutical Cluster as the Integration of Science, Education and Industry: proceedings of the 5th International Scientific and Practical teleconference, Belgorod, 2015: 173-176.

6. Zvenigorodskaya L.A., Cherkashina E. A. The Use of Hepatoprotectors in the Treatment of Hepatic Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Farmateka. To the VI National Congress of Physicians, 2011. №15 (228). Pp. 58-63.

7. Nikitina N.V., Hadjieva Z.D., Lezhneva L.P., Tigiev Z.B. A Technological Research into the Use of Complexes of Biologically Active Substances of Some Plants in the Composition of the Granules. Basic Research. 2010 №11. Pp. 145-151.

8. Federal State Statistics Service, URL: <http://www.gks.ru/demography/#>. (date of access: August 20, 2016).

9. Tsokalo I. E., Zaitsev A. I. The Development of Phytocomposition in the Form of Granules Containing the Extract of Echinacea Purpurea and Succinic Acid. Current Issues of Pharmaceutical and Medical Science and Practice. 2011. Vol. 24. №1. Pp. 114-117.

10. Schekatykhyna A.S. Vlasova T.M., Kurchenko V.P. Production of Biologically Active Substances from the Seeds of Milk Thistle (*Silibum marianum* (L.)). Proceedings BSU, 2008. Vol.3. p.1. Pp. 218-229.

11. Yarygina V. N. Guide on Gerontology and Geriatrics: Vol. 1. Fundamentals of Gerontology. General Geriatrics. Moscow, GEOTARMedia. 2010. 720 p.

12. Anstee QM., Day CP S-adenosylmethionine (S-AdoMet) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. Journal of Hepatology. 2012. Vol. 57. Issue 5. Pp. 1097-1109.

Жилякова Елена Теодоровна заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

Цветкова Зоя Евгеньевна ассистент кафедры фармацевтической технологии

Кузьмичева Оксана Александровна старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии

Васильев Георгий Владимирович старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии

Zhilyakova Elena Teodorovna Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology, Professor

Tsvetkova Zoya Evgenievna Assistant Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology

Kuzmicheva Oksana Alexandrovna Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology

Vasilyev Georgy Vladimirovich Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy