

На правах рукописи



ПЕРЕС ГУСМАН БАЙРОН АЛЬБЕРТО

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОГО
ПРЕПАРАТА ГЕПАТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Санкт-Петербург
2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Каухова Ирина Евгеньевна

доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Джавахань Марина Аркадьевна

доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по разработке и внедрению научно-образовательного института фармации имени К. М. Лакина

Облучинская Екатерина Дмитриевна

доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Мурманский морской биологический институт Российской академии наук», главный научный сотрудник лаборатории зообентоса и руководитель научно-исследовательской группы биохимии и технологии (гидробионтов) водорослей и беспозвоночных

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» сентября 2025 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.063.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197227, г. Санкт-Петербург, пр. Испытателей, д.14) и на сайте диссертационного совета (<http://dissovet.spcpu.ru>).

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,
кандидат фармацевтических наук, доцент



Орлов А.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Сегодня поражение печени широко распространено среди населения, постоянное повреждение печени приводит к развитию цирроза или неоплазии печени. Ежегодно в мире, более двух миллионов смертей вызваны заболеваниями печени. Участвовавшие случаи заболеваний печени связаны с сохраняющимся ростом токсических, лекарственных, вирусных и аутоиммунных воздействий на этот орган, высокой распространенностью нарушений обмена веществ на фоне сахарного диабета и ожирения.

Одной из широких групп лекарств, применяемых в рамках комплексной терапии на разных стадиях поражения печени, являются гепатопротекторы. В клинической практике широко применяются гепатопротекторные средства в виде отдельных препаратов или в комбинациях.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является одним из наиболее часто используемых препаратов при заболеваниях печени. УДХК традиционно рекомендуется отечественными специалистами к применению при ряде заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Возможным направлением повышения эффективности УДХК может быть ее комбинирование с другими гепатотропными средствами, например, растительного происхождения.

Гепатопротекторной активностью обладают суммарные извлечения из расторопши пятнистой плодов, а также их основной компонент силимарин. Силибин является одним из флаволигнановых изомеров, входящих в состав силимарина, и традиционно рассматривается как перспективный кандидат для включения в схемы комбинированной гепатотропной терапии.

Силибин составляет более 50-60% от общего количества комплекса силимарина. Несмотря на то, что силибин проявляет эффективные фармакологические свойства, его биодоступность ограничена его плохой растворимостью. Для повышения растворимости в фармацевтической технологии применяется ряд технологических методов, включая микронизацию, твердую дисперсионную систему, разработку нано лекарственных форм и другие, которые направлены на уменьшение размера частиц для увеличения контактной поверхности и непосредственно повышения растворимости и, следовательно, абсорбции и биодоступности.

Твердая дисперсионная система (ТДС) – один из современных методов, которая рассматривается как эффективная и универсальная в повышении растворимости плохо растворимых активных фармацевтических субстанций (АФС). Твердая дисперсия включает растворение малорастворимых веществ в матрице, содержащей полимер-носитель. К разработке твердых дисперсионных систем в основном используются полимеры поливинилполивидон (ПВП), гидроксипропил метилцеллюлоза (ГПМЦ), поливинилполивидон винилацетат (ПВПВА 64) и высокомолекулярный полиэтиленгликоль (ПЭГ). Для разработки ТДС на основе термочувствительных субстанций перспективен метод удаления растворителя, поскольку не требует применения высокого температурного режима при его получении.

Таким образом, в соответствии с вышесказанным, разработка состава и технологии комбинированного препарата гепатотропной терапии в форме кишечнорастворимых твердых капсул, содержащий урсодезоксихолевую кислоту и твердую дисперсию сухого экстракта расторопши пятнистой с полимером-носителем, является актуальной темой исследований.

Степень разработанности темы исследования

Поиск и разработка лекарственных препаратов для терапии заболеваний печени идёт достаточно давно, в основном комбинированного действия.

Наиболее часто в комбинациях изучаются и применяются следующие хорошо известные гепатотропные средства: эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), глицирризиновая

кислота (ГК), урсодезоксихолевая кислота (УДХК), препараты расторопши пятнистой (Оковитый, С.В. и др. 2020, 2022; Selyutina, O.Y. et al. 2019; Vargas-Mendoza N. et al., 2020; Derakhshandeh-Rishehri, S.M. et al., 2020).

Анализ литературных источников показал, что в последние годы проводятся исследования по повышению растворимости растительных экстрактов созданием ТДС различными методами (Amalia, E. et al., 2024; Fan, W. et al., 2023; Xu, H. et al., 2023; Kaewkroek, K. et al., 2023; Chen, B. et al., 2023; Weerapol, Y. et al., 2017).

Однако до настоящего времени на российском фармацевтическом рынке не зарегистрирован препарат, содержащий в своём составе урсодезоксихолевую кислоту и твердую дисперсию сухого экстракта расторопши пятнистой плодов. Учитывая перспективность сочетания активных фармацевтических субстанций, обладающих выраженной гепатотропной активностью, была выявлена необходимость разработки комбинированного препарата на основе этих ингредиентов.

Цель и задачи исследования

Целью данного диссертационного исследования является разработка технологии комбинированного препарата, содержащего сухой экстракт расторопши пятнистой плодов и урсодезоксихолевую кислоту

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Обосновать выбор активных фармацевтических субстанций для разработки комбинированного препарата гепатотропной терапии.
2. Разработать технологию сухого экстракта расторопши (СЭР), определить показатели качества и предложить процессуальную и технологическую схемы производства.
3. Изучить возможность повышения биодоступности сухого экстракта расторопши.
4. Разработать технологию ТДС СЭР с учетом риск-ориентированного подхода. Провести стандартизацию ТДС СЭР по показателям качества. Разработать процессуальную схему получения.
5. Разработать оригинальный состав и технологию гранул, содержащих ТДС СЭР и урсодезоксихолевую кислоту, в твердых желатиновых капсулах.
6. Создать проект спецификации качества на гранулы с сухим экстрактом расторопши и урсодезоксихолевой кислотой в твердых желатиновых капсулах и разработать технологическую схему производства.

Научная новизна

- Впервые в технологии сухого экстракта расторопши применены методы микронизации с целью повышения биодоступности.

- Впервые разработана технология ТДС сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя с учетом анализа рисков. Разработана диаграмма Исикавы, учитывающая риски, возникающие при получении ТДС СЭР и определены критические параметры процесса.

- На основании сравнительной оценки выбран сополимер поливинилпирролидон винилацетат – ПВП ВА-64 в составе ТДС СЭР. Создание ТДС сухого экстракта расторопши значительно повысило биодоступность фитосубстанции за счет увеличения степени высвобождения силибина из ТДС экстракта в 3 раза по сравнению с контрольным образцом СЭР.

- Впервые проведена стандартизация ТДС СЭР по показателям качества.
- Впервые теоретически и экспериментально обоснован состав гепатопротекторного средств на основе ТДС сухого экстракта и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Теоретическая и практическая значимость

- Выявлены закономерности и разработаны режимы экстрагирования расторопши пятнистой плодов, обеспечивающие максимальный выход БАВ.

- Показано, что в технологии сухого экстракта наиболее эффективен метод мацерации с обратным холодильником на кипящей водяной бане с последующей очисткой от балластных

веществ белковой природы отстаиванием при пониженной температуре, далее отделение липофильных балластных веществ гексаном методом жидкостной экстракции.

- Проведена стандартизация полученного сухого экстракта расторопши по показателям качества: описание, потеря в массе при высушивании, подлинность, количественное определение суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, насыпная плотность, степень сыпучести, остаточные органические растворители и гигроскопичность. Составлены процессуальная и технологическая схемы производства СЭР.

- Проведена стандартизация ТДС СЭР по таким показателям качества, как, подлинность, содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, остаточная влажность, насыпная плотность, гигроскопичность. ТДС СЭР проанализирована с помощью ИК-Фурье спектроскопии. Показана совместимость между СЭР и полимером-носителем поливинилпирролидоном винилацетатом. Установлено, что получение ТДС СЭР позволило увеличить долю частиц размером от 0.3 до 5 мкм и уменьшить долю частиц размером от 10 до 50 мкм более чем на 20 % по сравнению с контрольным образцом СЭР. Разработана процессуальная схема получения ТДС СЭР.

- Разработана технология комбинированного гепатопротекторного средства в твердых желатиновых капсулах с гранулами ТДС СЭР и УДХК. Предложены показатели качества и составлен проект спецификации на готовый продукт.

- Составлена технологическая схема производства твердых желатиновых капсулах с гранулами ТДС СЭР и УДХК.

- Результаты исследования внедрены в ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в научно-исследовательскую деятельность кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов им. Ю.К. Сандера в рамках выполнения темы «Инновационные технологии в разработке фитопрепаратов» (Акт внедрения от 25.03.2025) и в учебный процесс дисциплин «Технология фитопрепаратов» и «Технология твердых лекарственных форм» для магистрантов 2 курса направления подготовки 18.04.01. Химическая технология и дисциплины «Фармацевтическая технология. Промышленное производство» обучающихся по специальности 33.05.01. Фармация на кафедре фармацевтической технологии института фармации, химии и биологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России (акт о внедрении от 06.03.2025).

Методология и методы исследования

В исследованиях, проведенных в данной диссертационной работе, были применены физико-химические, технологические, биофармацевтические и аналитические методы, описанные в Государственной Фармакопее Российской Федерации XV изд., и фармакопее США по USP – 44, NF – 39.

Статистическую обработку результатов данной диссертационной работы проводили в соответствии с ГФ XV, ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний».

Степень достоверности и апробации работы

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования определяется воспроизводимостью данных, использованием современных методов анализа, методов статистической обработки данных, применением аттестованного технологического и аналитического оборудования, поверенных средств измерений.

Основные результаты диссертационного исследования представлены на

- The 5th and 6th belt International conference on traditional medicine and symposium on traditional Chinese medicine – Wuhan, China 2022 and 2023

- Всероссийской научная-методической конференции с международным участием «Сандеровские Чтения» – Санкт-Петербург, 2023 и 2024

- XXIV и XXV Международном Съезде «ФИТОФАРМ» – Санкт-Петербург, 2023, 2024

- Международной научно-практической конференции – Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений «ВИЛАР» Москва, 2023

- VI международной научно-практической конференции памяти профессора Р. Д. Дильбарханова (КазНМУ) – Республика Казахстан, 2024

Основные положения, выдвигаемые на защиту

1. Результаты микронизации сухого экстракта расторопши пятнистой плодов с целью повышения биодоступности.
2. Риск-ориентированный подход к разработке ТДС сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя.
3. Технология ТДС сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя и показатели качества.
4. Разработка состава и технологии гепатопротекторного средства на основе ТДС СЭР и урсодезоксихолевой кислоты.
5. Показатели качества комбинированного гепатопротекторного средства в твердых желатиновых капсулах с гранулами ТДС СЭР и УДХК и технологическая схема производства.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов

Все этапы исследовательской работы по планированию и проведению экспериментов, сбору и обработке данных, анализу полученных результатов, оформлению диссертационной работы проведены автором лично. Автором внесен решающий вклад в формулирование и интерпретацию основных научных результатов. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составила не менее 90%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки), а именно: пункту 2 «Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств» и пункту 3 «Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение фармацевтических факторов, влияющих на биодоступность. Разработка и валидация бионалитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств».

Публикации материалов исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Работа состоит из введения, актуальности исследования, 5 взаимосвязанных глав, заключения, списка сокращений, списка литературы и приложений

Работа изложена на 144 страницах машинописного текста и приложений. Содержит 30 рисунков, 24 таблиц, 4 приложения. 130 библиографический список включает источников, 89 из них иностранные.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Литературный обзор

В результате анализа литературных данных и обзора рынка гепатотропных препаратов показано, что наблюдается значительный интерес в разработке комбинированных средств для гепатотропной терапии, в состав которых включают эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновую кислоту, УДХК, витамин Е и другие активные субстанции. Приведена классификация гепатотропных препаратов. Более подробно приведены сведения о применении урсодезоксихолевой кислоты в составе гепатотропных лекарственных средств. Проанализированы области использования растительных экстрактов в лечении заболеваний печени. Дана характеристика ЛРС – расторопши пятнистой плоды, состав действующих веществ.

Освещены вопросы технологии и стандартизации сухих растительных экстрактов. Показана перспективность создания ТДС экстрактов как метода повышения растворимости и, как, следствие, их биодоступности.

Описаны методы гранулирования в технологии твердых лекарственных форм. Обоснован выбор готовой лекарственной формы - твердые желатиновые капсулы.

Глава 2. Материалы и методы

В главе описаны методы, методики и приборы, использованные для анализа растительного сырья, разработки технологии и стандартизации извлечений, сухого экстракта расторопши (СЭР), ТДС СЭР, гранул и твердых желатиновых капсул с гранулами ТДС СЭР и урсодезоксихолевой кислотой. Объекты исследования – плоды расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) от производителей ООО Фирма «Биокор» (Пенза, Россия), и ООО «Сампо» (Тверская область, Россия), и. урсодезоксихолевая кислота (Чжуншань Беллинг Биотекнолоджи Ко. Лтд. Китай).

Для определения основных групп БАВ использовали СО силибина и урсодезоксихолевой кислоты. Количественное определение БАВ проводили методом УФ-спектрометрии с использованием спектрофотометра «Shimadzu» UV 1240 mini (Япония) и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием жидкостного хроматографа Shimadzu LC-20, SPD-M20A (Япония). В работе использованы анализатор инфракрасного спектра ИК-Фурье спектрометре Spectrum 3 PerkinElmer, США, хроматограф газовый с пламенно-ионизационным детектором Clarus 680, PerkinElmer, США, Климатическая камера гигроскопичности HPP 110, Memmert, Германия.

Растворители и вспомогательные вещества, использованные в исследованиях, по показателям качества отвечали требованиям соответствующей нормативной документации (НД). Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи (ГФ) XV издания.

Глава 3. Разработка технологии сухого экстракта расторопши

Для проведения исследований были использованы расторопши пятнистой плоды от двух фирм-производителей. Входной контроль проводился с использованием методик, описанных в ГФ РФ XV изд. по ФС.2.5.0035.15. С целью выбора сырья расторопши пятнистой плодов с большим содержанием БАВ был проведен сравнительный анализ образцов по показателям качества.

Полученные результаты определения показателей качества образцов расторопши пятнистой плодов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа показателей качества образцов расторопши пятнистой плодов

Показатель		Экспериментальные данные		Требования ГФ XIV по ФС.2.5.0035.15	
		ООО Фирма «Биокор»	ООО «Сампо»		
Описание		Цельное сырье. Плоды – семянки яйцевидной формы, слегка сдавленные с боков, длиной от 5 до 8 мм, шириной от 2 до 4 мм. Цвет от черного до светло-коричневого. Запах слабый.			
Определение основных БАВ		На хроматограммах испытуемых растворов обнаруживаются зоны адсорбции фиолетового цвета на уровне зон адсорбции РСО силибина.		На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции фиолетового цвета на уровне зоны адсорбции РСО силибина, допускается обнаружение других зон адсорбции.	
Влажность, %		1,01 ± 0,04	4,54 ± 0,18	Не более 12%	
Зола общая, %		5,50 ± 0,28	5,46 ± 0,27	Не более 6%	
Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, %		3,65 ± 0,17	3,47 ± 0,16	Не более 4%	
Тяжелые металлы	Свинец	ОФС 1.5.3. 0009	Соответствует	Соответствует	Не более 6 мг/кг
	Кадмий				Не более 1 мг/кг
	Ртуть				Не более 0,1 мг/кг
	Мышьяк				Не более 0,5 мг/кг
Количественное определение, %	Сумма флаволигнанов в пересчете на силибин	2,42 ± 0,01	5,47 ± 0,28	Не менее 2,4%	
	Экстрактивные вещества, извлекаемые спиртом 80 %	6,06 ± 0,36	10,79 ± 0,64	Не менее 4%	
	Жирное масло,%	32,76 ± 1,64	29,17 ± 1,46	Не менее 15%	

Таким образом, сравнительный анализ качества образцов расторопши пятнистой плодов от двух производителей показал соответствие показателей качества сырья требованиям ГФ XV по ФС.2.5.0035.15. Однако, сырье, полученное от производителя ООО «Сампо» содержало большее количество суммы флаволигнанов и было использовано в дальнейшем исследовании по разработке технологии экстракта расторопши пятнистой плодов.

Основным биологически активным веществом, содержащим в расторопши пятнистой плодах, является силимарин – природная композиция БАВ, состоящая, главным образом, из флаволигнанов и флавоноидов. Одним из главных компонентов силимарина является силибин, по которому проводят стандартизацию плодов и получаемого сухого экстракта. Поэтому целью разработки технологии фитосубстанции является выбор метода и условий экстракции и способа очистки, при которых выход сухого экстракта, обогащенного силибином, будет максимальным. В рамках определения наилучших условий экстрагирования проводилось исследование по выбору экстрагента, метода экстракции, соотношения сырье: экстрагент и времени экстракции.

Была изучена степень извлечения суммы флаволигнанов в пересчете на силибин такими экстрагентами как: спирт этиловый 96%, спирт этиловый 80% и спирт этиловый 70%. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Влияние концентрации спиртоводного экстрагента на содержание суммы флаволигнанов в извлечении

Концентрация спирта этилового, %	96	80	70
Содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, %	$5,47 \pm 0,28$	$6,64 \pm 0,35$	$3,83 \pm 0,19$

В рамках выбора метода экстракции ЛРС были сравнительно проанализированы различные способы экстрагирования. Результаты представлены на рисунке 1.

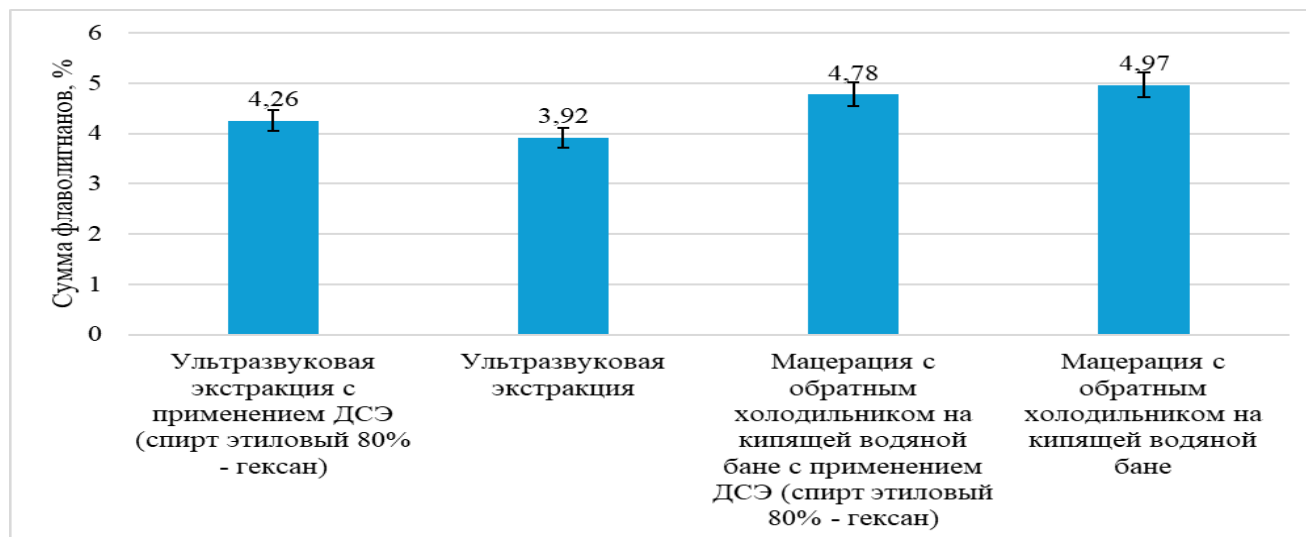


Рисунок 1. Сравнительный анализ методов экстрагирования

На основании анализа полученных результатов установлено, что наибольший выход по БАВ получен при экстракции методом мацерации с обратным холодильником на кипящей водяной бане с применением ДСЭ (спирт этиловый 80% - гексан, 1:1) и мацерации с обратным холодильником на кипящей водяной бане.

На основании анализа литературных данных для сравнительного анализа соотношения сырье : экстрагент были выбраны следующие соотношения 1:10, 1:20, 1:30, 1:40 и 1:50.

Результаты представлены на рисунке 2.

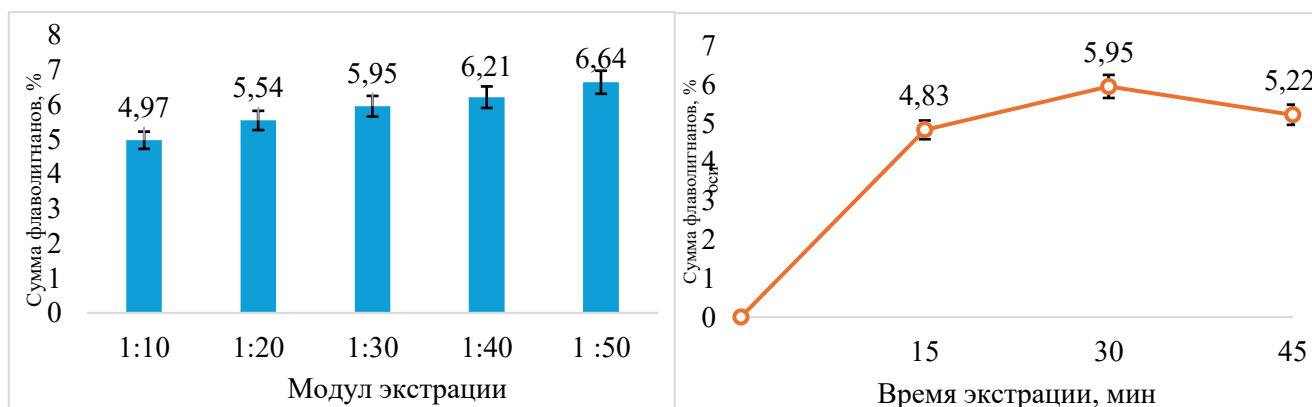


Рисунок 2. Влияние гидромодуля на выход суммы флаволигнанов в извлечение

Рисунок 3. Выход БАВ в зависимости от времени экстракции

Основываясь на результатах, представленных на рисунке 2, можно сделать вывод о том, что при модуле экстракции 1:30, 1:40 и 1:50 увеличение выхода БАВ статистически не значимо, поэтому для дальнейших исследований выбран модуль экстракции 1:30.

Была исследована зависимость степени извлечения БАВ от времени экстрагирования. На основании анализа результатов, представленных на рисунке 3, можно сделать вывод, что в течение 30 минут содержание суммы флаволигнанов в извлечении в пересчете на силибин и абсолютно сухое сырье достигает 5.95 %, а затем уменьшается.

С целью получения очищенного сухого экстракта был разработан способ очистки извлечения перед стадией сушки. Исследования проводили с использованием отобранных методов экстракции в установленных режимах.

Расторопши пятнистой плоды содержат около 20% водорастворимых белков, которые могут перейти в спирто-водное извлечение при экстрагировании спиртом этиловым 80%. Для очистки от водорастворимых балластных веществ полученное извлечение необходимо отстаивать при пониженной температуре (не более 8 °С) не менее 2 суток и после их осаждения отделяли осадок методом фильтрации.

Плоды расторопши содержат жирное масло в значительных количествах, поэтому для очистки извлечений добавили стадию очистки гексаном методом жидкостной экстракции в соотношении 1:1 (спирто-водное извлечение : гексан). Очищенное извлечение подвергали высушиванию.

Полученные сухие экстракты взвешивали и определяли содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты определения массы сухого экстракта и количественного определения суммы флаволигнанов в пересчете на силибин.

Метод экстракции	Масса полученного сухого экстракта, г	Содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, %
Мацерация с обратным холодильником на кипящей водяной бане с применением ДСЭ (спирт этиловый 80% - гексан, 1:1)	0,17 ± 0,01	67,17 ± 3,63
Мацерация с обратным холодильником на кипящей водяной бане с последующей очисткой гексаном методом жидкостной экстракции	0,21 ± 0,01	79,20 ± 3,96

Таким образом, из всех исследованных методов экстракции расторопши пятнистой плодов самым эффективным с точки зрения выхода по сухому экстракту и содержанию суммы флаволигнанов является мацерация с обратным холодильником на кипящей водяной бане с последующей очисткой сначала отстаиванием при пониженной температуре, а далее гексаном методом жидкостной экстракции. После разработки условий экстрагирования сухого экстракта расторопши пятнистой плодов были предложены процессуальная и технологическая схема производства сухого экстракта. Технологическая схема представлена на рисунке 4 (стр.23).

По разработанной технологии были наработаны 3 серии сухого экстракта плодов расторопши пятнистой и определены показатели качества согласно ГФ РФ XV изд. по ОФС.1.4.1.0021 – Экстракты сухие. Результаты испытаний приведены в таблице 4.

Таблица 4. Показатели качества сухого экстракта расторопши пятнистой плодов

Показатель	Метод определения	Норма	Экспериментальные данные
Описание	Визуально	Аморфный порошок от серовато-желтого до светло-коричневого цвета без характерного запаха	

Потеря в массе при высушивании, %		ОФС.1.2.1.0010	Не более 5,0	1,00 ±0,04
Подлинность		ОФС.1.2.1.1.0003 Спектрофотометрия в УФ в видимой области	УФ-спектр раствора в области длин волн от 250 до 330 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 288 ±3 нм.	Соответствует
Количественное определение суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, %		ОФС.1.2.1.1.0003 Спектрофотометрия в УФ и видимой области	Не менее 65	79,2±3,9
Остаточные органические растворители, ppm		ОФС.1.1.0008	290	1,3
Микробиологическая чистота		ОФС.1.2.4.0002.15	Категория 3Б	Соответствует
Тяжелые металлы	Свинец	ОФС.1.5.3.0009 Метод 3	Не более 6 мг/кг	Соответствует
	Кадмий		Не более 1 мг/кг	
	Ртуть		Не более 0,1 мг/кг	
	Мышьяк		Не более 0,5 мг/кг	
Упаковка		ОФС.1.1.0019.15	В банках из темного стекла, укупоренных навинчиваемыми пластмассовыми крышками с прокладками	Соответствует
Хранение		В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С		
Срок годности		2 года		

При оценке содержания остаточных органических растворителей изучали содержание гексана, как растворителя 2 класса токсичности, используемого в технологии получения сухого экстракта. Содержание гексана в независимых трех пробах сухого экстракта составило 1,3 ±0,1 ppm.

Определение стабильности и сроков годности сухого экстракта расторопши проводили методом естественного хранения (долгосрочные испытания стабильности) в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» ГФ РФ XV изд. Установлен срок годности сухого экстракта расторопши 2 года.

Для разработки технологии готовой лекарственной формы определены технологические свойства полученного сухого экстракта. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 Технологические свойства сухого экстракта расторопши пятнистой плодов

Показатель	Метод определения	Экспериментальные данные
Насыпная плотность, г/см ³	ОФС.1.4.2.0024	1,78 ±0,08
Индекс Карра, %		40,43
Коэффициент Хауснера		1,68
Сыпучесть, с	ОФС.1.4.2.0016	Сыпучесть отсутствует

Для определения гигроскопичности сухого экстракта расторопши пятнистой использовали раствор магния хлорида (относительная влажность 40%), раствор натрия хлорида (относительная влажность 70%), воду (относительная влажность 100%).

Результаты исследования гигроскопичности сухого экстракта расторопши пятнистой плодов представлены в таблице 6.

Таблица 6. Изучение гигроскопичности сухого экстракта расторопши пятнистой

Увеличение массы сухого экстракта, %	Относительная влажность среды, %
$0,30 \pm 0,02$	40
$3,48 \pm 0,07$	70
$6,49 \pm 0,37$	100

Таким образом, увеличение массы в среднем находится в пределах от 2 до 15%, что говорит о гигроскопичности сухого экстракта расторопши пятнистой.

Глава 4. Разработка ТДС сухого экстракта расторопши пятнистой плодов

Клиническое применение флаволигнанов силимарина, содержащегося в экстракте расторопши, ограничено из-за их плохой растворимости и как следствие биодоступности. Существует ряд подходов для повышения растворимости АФС: микронизация субстанции, создание липосомальных форм, добавление поверхностно-активных веществ и полимеров, абсорбция на мезопористых носителях.

С целью повышения растворимости сухого экстракта расторопши путем уменьшения размера частиц проводился сравнительный анализ классических методов микронизации измельчением и трением. Для полученных сухих экстрактов анализировали изменение по распределению размера частиц с помощью лазерного анализатора размера частиц. Результаты физической микронизации представлены на рисунке 5.

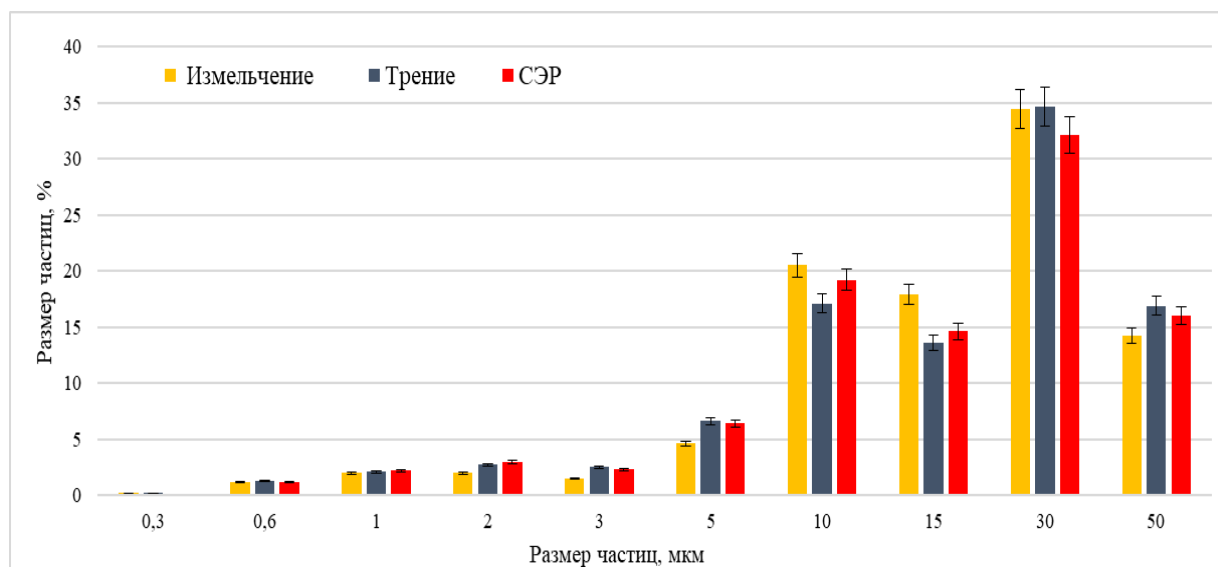


Рисунок 5. Результаты физической микронизации методом измельчения и трения

По сравнению с контролем, СЭР, при микронизации измельчением увеличилась доля частиц размером от 0,3 до 5 мкм на 3,7 % и уменьшалась доля частиц размером от 10 до 50 мкм на 5,1%, при микронизации трением увеличилась доля частиц размером от 0,3 до 5 мкм на 3,9% и уменьшилась доля частиц размером от 10 до 50 мкм на 4,8 %. Таким образом применение физических методов микронизации измельчением и трением не показали значительного изменения по распределению размера частиц по сравнению с СЭР.

Одним из методов повышения биодоступности лекарственных веществ является введение их в твердые дисперсные системы (ТДС). Важно отметить, что при разработке ТДС

важным является выбор метода и полимеров носителей. Наиболее подходящим методом получения ТДС с экстрактами является метод удаления растворителя, поскольку не требует применения высокого температурного режима в процессе получения ТДС, что позволяет разработать с термочувствительными веществами.

При разработке ТДС использовались водорастворимые полимеры-носители, подходящие для метода удаления растворителя: поливинилпирролидон – ПВП К-29/32, поливинилпирролидон винилацетатом 6:4 – ПВПВА 64, гидроксипропилметилцеллюлозой – ГПМЦ, желатин и лаурилсульфат натрия – SDS. Все вышеупомянутые полимеры являются гидрофильными с аморфным состоянием (ПВП К-29/32, ПВПВА 64, ГПМЦ и лаурилсульфат натрия, которые приводят к образованию аморфных твердых дисперсионных систем), желатин имеет кристаллическое строение и приводит к образованию твердых дисперсионных систем кристаллического состояния.

При создании ТДС сухого экстракта расторопши, технология которой разрабатывается впервые, был применен риск-ориентированный подход. Среди существующих методов управления риском для качества наиболее известная и часто используемая – диаграмма причин и следствий (диаграмма Исикавы). Для мониторинга и обеспечения качества при разработке ТДС сухого экстракта была разработана и предложена диаграмма Исикавы процесса получения ТДС СЭР, где отмечены параметры, влияющие на качество получаемого готового продукта (рисунок 6). Помимо этого были определены диапазоны критических параметров процесса получения ТДС СЭР, представленные в таблице 7.

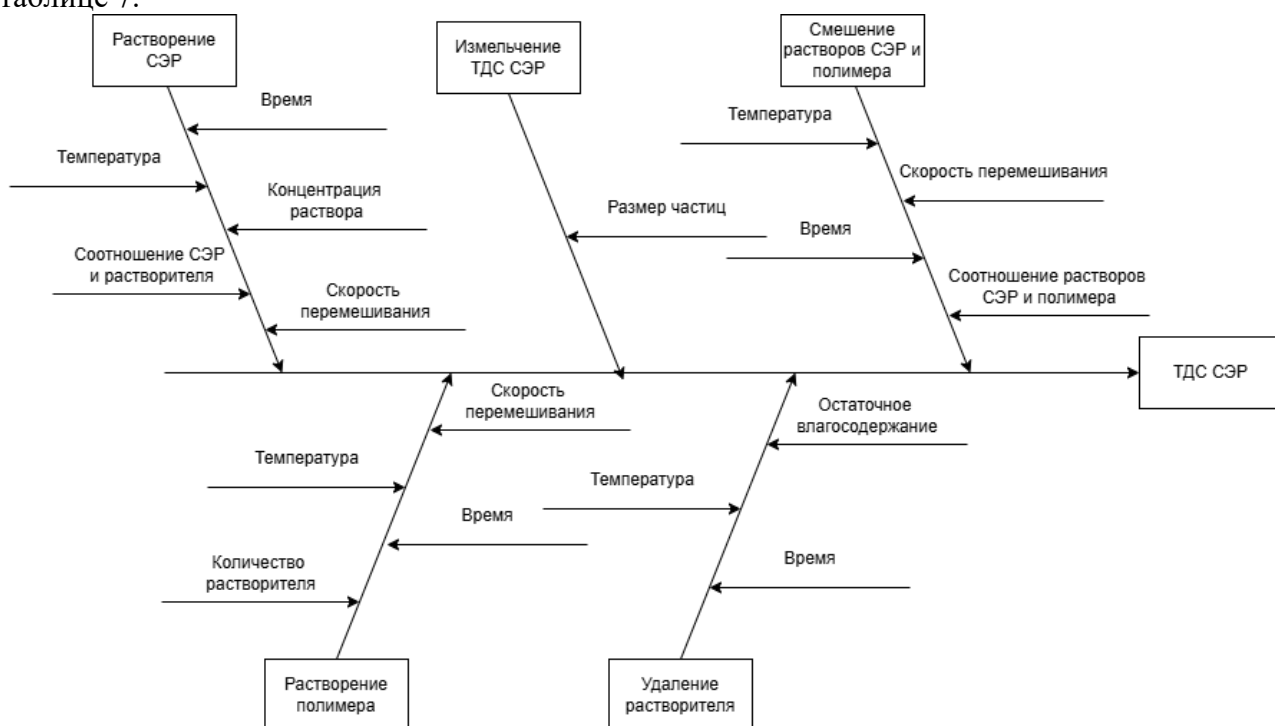


Рисунок 6. Диаграмма Исикавы. Факторы влияющие на процесс получения ТДС СЭР

Таблица 7. Критические параметры процесса получения ТДС СЭР

Показатель	Стадия	Значение
Скорость перемешивания	1) Растворение СЭР 2) Растворение полимера 3) Смешение растворов СЭР и полимера	1) 780 – 820 об/мин 2) 780 – 820 об/мин 3) 580 – 620 об/мин
Время	Образование ТДС СЭР	20 ± 5 мин
Температура	Удаление растворителя	55 – 60 °C
Остаточное влагосодержание	Удаление растворителя	≤ 2 %

Размер частиц	Измельчение	≤ 50 мкм
---------------	-------------	---------------

Было исследовано несколько образцов различного состав, представленных в табл.8.

Таблица 8. Составы используемые в разработке ТДС сухого экстракта расторопши

Образец ТДС	Количество, г					
	ПВП К-29/32	ГПМЦ	Желатин	SDS	ПВП ВА 64	СЭР
1	0,16	0,16	0,16	-	-	0,3
2	0,08	0,16	0,16	-	-	0,3
3	0,80	0,16	-	0,16	-	0,3
4	0,16	0,16	-	-	-	0,3
5	0,80	0,50	-	-	-	0,3
6	-	0,16	-	-	0,50	0,3
7	-	0,50	-	-	0,80	0,3
8	-	-	-	-	0,80	0,3
9	-	-	-	0,16	-	0,3
10	-	-	-	0,50	-	0,3
11	-	-	-	0,80	-	0,3
12	-	-	-	-	0,3	0,3
13	-	-	-	-	1,2	0,3
14	-	-	-	-	2,7	0,3

После разработки твердых дисперсионных систем сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя было проанализировано распределение частиц для ряда ТДС сухого экстракта на лазерном анализаторе размера частиц. Анализ проводился в сравнении с образцом СЭР, результаты распределения частиц по размерам наилучших вариантов ТДС полученных на основе полимеров ПВП 29/32, ПВП ВА 64, ГПМЦ, желатин и SDS показаны на рисунке 7. По сравнению с СЭР, в образцах ТДС СЭР №3, 5, 8 и 14 увеличилась доля частиц размером от 0,3 до 5 мкм на 22,7; 27,2; 25,7 и 20,6 % соответственно, и уменьшилась

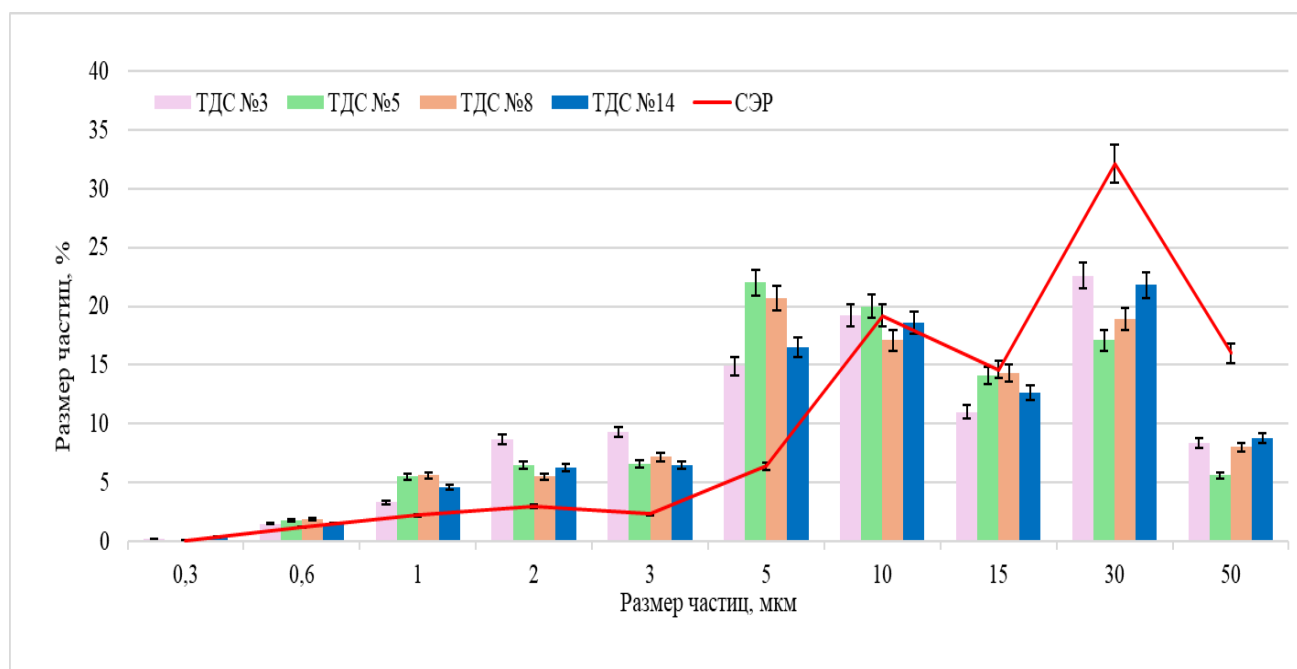


Рисунок 7. Распределение размера частиц СЭР и ТДС

доля частиц размером от 10 до 50 мкм на 20,7; 25,1; 23,6 и 20,1 % соответственно. Однако, с учетом выхода ТДС по процессу получения были выбраны образцы № 5 и 14 для дальнейших исследований.

Для проведения теста «Растворение» образцы ТДС по 1,0 г и сухой экстракт расторопши 0,1 г растворяли в стакане, содержащем 750 мл среды растворения - фосфатного забуференного физиологического раствора, pH $6,8 \pm 0,5$, согласно ГФ XV изд. по ОФС. 1.3.0003 «Буферные растворы» при температуре $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ и перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 200 оборотов в минуту. Пробы отбирали через 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 и 120 минут с последующим восполнением среды растворения. Высвобождение силибина контролировали спектрофотометрическим методом при длине волны $\lambda = 289 \text{ нм}$. Результаты изучения профиля растворения образцов ТДС сухого экстракта и образца СЭР представлены на рисунке 8.

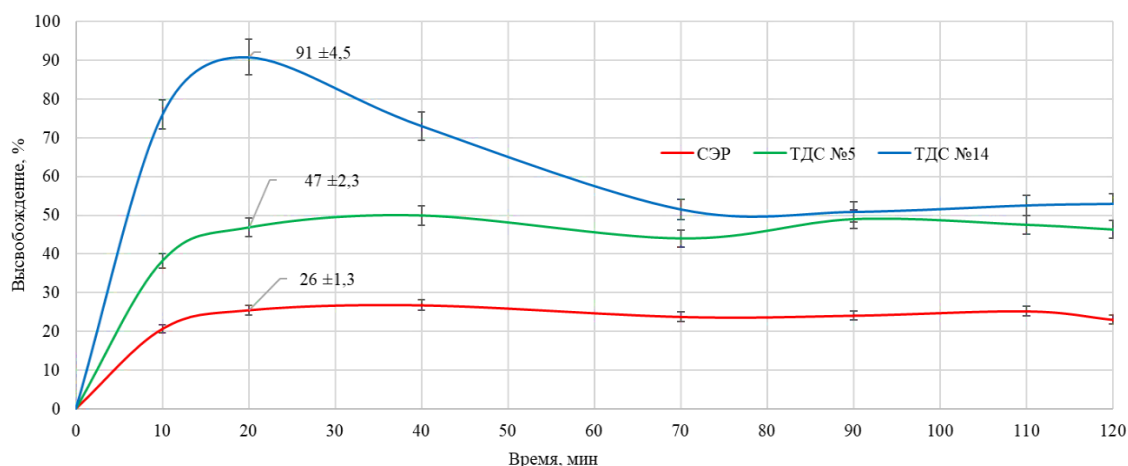
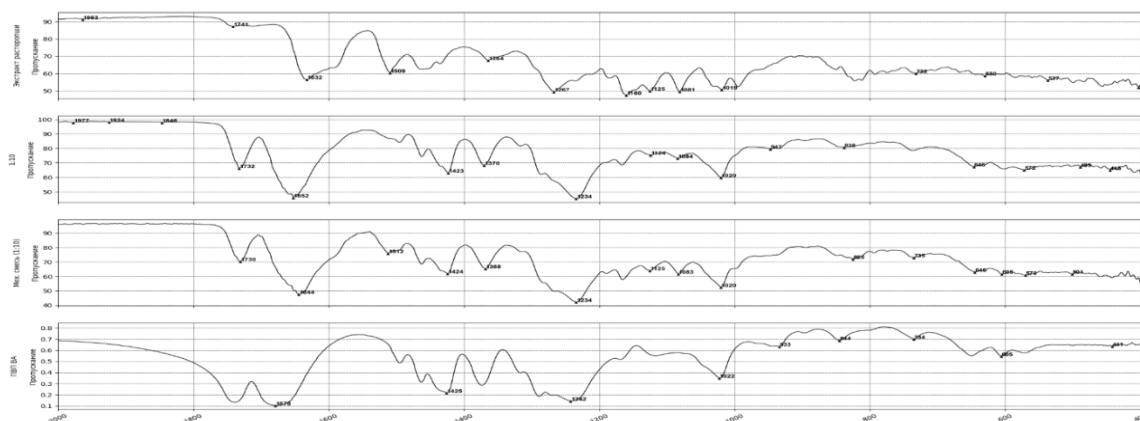


Рисунок 8. Профиль растворения СЭР и ТДС СЭР

Установлено, что за 20 минут из ТДС №14 высвободилось $91 \pm 4,5\%$ силибина, за это время из ТДС № 5 высвободилось $47 \pm 2,3\%$ и из СЭР – $26 \pm 1,3\%$. Таким образом, разработан состав ТДС СЭР (ТДС №14), позволивший увеличить биодоступность субстанции за счет высвобождения в 3 раза больше силибина, чем из сухого экстракта расторопши.

Проведена оценка взаимодействия полимера носителя с сухим экстрактом расторопши в ТДС методом ИК-Фурье спектроскопии. При определении ИК-спектров образцов СЭР (1), ТДС СЭР (2), их механическая смесь (3) и полимер ПВПВА 64 (4); отмечено, что в ИК-спектре ТДС (2) при длине волны от $1400 \sim 1000 \text{ см}^{-1}$ наблюдаются пики функциональных групп –СН и –ОН, соответствующих флаволигнанам с относительной вибрацией по сравнению с ИК-спектром образца СЭР, что показывает взаимодействие сухого экстракта с полимером (рисунок 9).



1 – СЭР; 2 – ТДС сухого экстракта, 3 – Механическая смесь; 4 – Полимер ПВПВА

Рисунок 9. ИК-спектры анализа взаимодействия полимер-СЭР

Предложена процессуальная схема получения ТДС сухого экстракта расторопши.

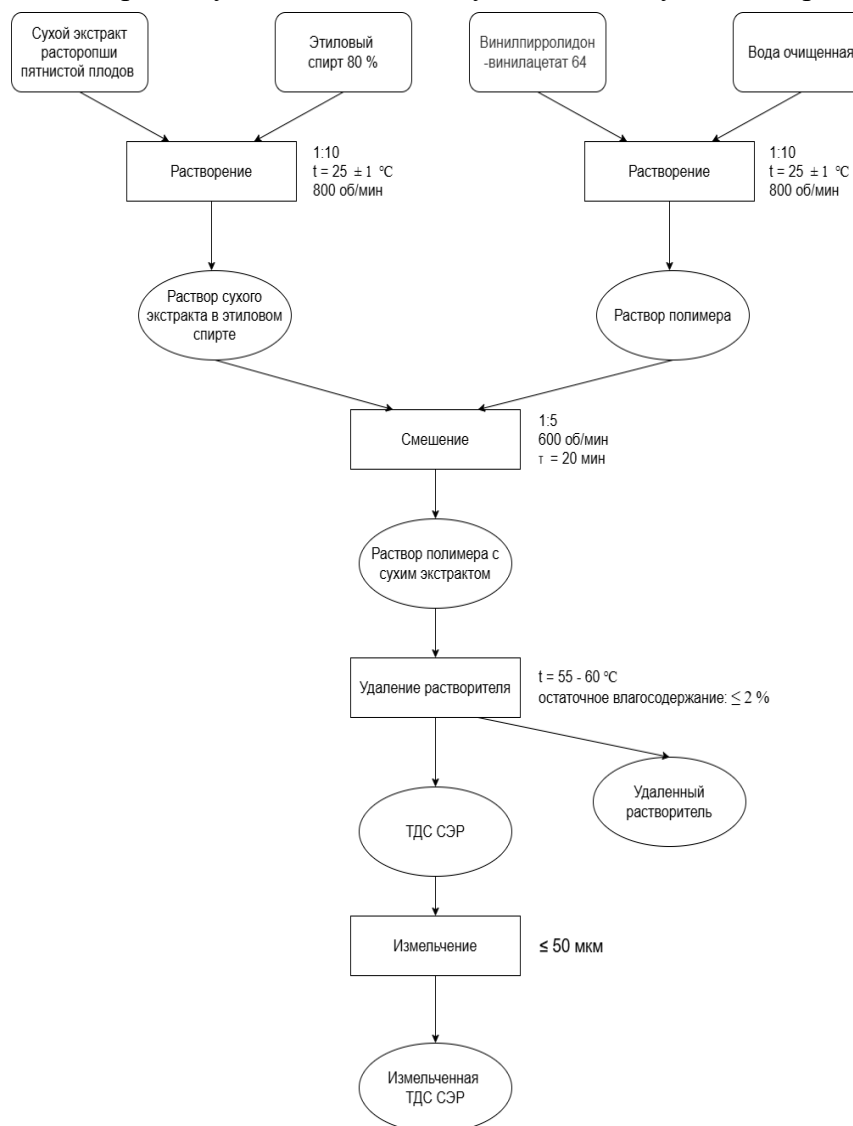


Рисунок 10. Процессуальная схема получения ТДС сухого экстракта

Проведена стандартизация разработанного ТДС СЭР по показателям качества.

Исследования проводили в сравнении с образцом СЭР (таблица 9).

Таблица 9. Показатели качества ТДС СЭР

Показатель	Метод	Норма Проект НД	Образец	Контроль
			ТДС СЭР	СЭР
Описание	Визуально	Полукристаллический порошок желтый-белого цвета без запаха	Полукристаллический порошок желтый-белого цвета без запаха	Аморфный порошок желтый-коричневого цвета без запаха
Подлинность	УФ спектроскопия в видимой области, $\lambda=289$ нм	УФ-спектр раствора в области от 250 до 330 нм имеет максимум поглощения при длине волны 289 нм.	Соответствует	Соответствует

Количественное содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, %	УФ спектроскопия в видимой области, $\lambda=289$ нм	Не менее 65%	$78,20 \pm 0,32$	$79,20 \pm 3,96$
Потеря в массе при высушивании, %	ОФС. 1.2.1.0010	Не более 5%	$0,14 \pm 0,01$	$0,58 \pm 0,03$
Насыпная плотность, г/см ³	ОФС. 1.4.2.0024	Не более 1,8	$0,94 \pm 0,05$	$1,78 \pm 0,08$
Индекс Карра, %		Не более 41	29,41	40,43
Коэффициент Хауснера		Не более 1,7	1,42	1,68
Сыпучесть, с	ОФС. 1.4.2.0016	Соответствие сыпучести	$15,07 \pm 0,67$	Не имеет сыпучести
Гигроскопичность	ОФС. 1.1.0042	Увеличение в массе не более 15%	Увеличение в массе составило 3%	Увеличение в массе составило 3,2%

Таким образом, по содержанию суммы флаволигнанов в пересчете на силибин ТДС СЭР соответствует требованиям НД к сухому экстракту расторопши. Кроме того, условия разработки ТДС не влияют значительно на количественное содержание силибина по сравнению с содержанием его в контрольном образце СЭР.

Глава 5. Разработка технологии комбинированного препарата гепатопротекторного действия

С целью создания нового комбинированного препарата для лечения заболеваний печени проведены исследования по разработке состава гранул, содержащих ТДС СЭР и урсодезоксихолевую кислоту. Исследуемые составы гранул представлены в таблице 10. Таблица 10. Составы исследуемых гранул

Состав	Содержание компонента, мг			
	ТДС СЭР	УДХК	МКЦ	Магния стеарат
1	180 ± 9	130 ± 7 ,	-	$0,67 \pm 0,03$
2	180 ± 9	130 ± 7	$13,3 \pm 0,7$	$0,67 \pm 0,03$

Гранулирование исследуемых составов проводили методом классической влажной грануляции, в качестве связующего вещества для агломерации смеси компонентов использовали 5% водный раствор крахмала картофельного. Был проведен контроль качества гранул в соответствии с ОФС.1.4.1.0004. «Гранулы». Результаты представлены в таблице 11. Таблица 11. Показатели качества гранул

Показатель	Метод определения, НД	Норма	Экспериментальные значения	
			Состав №1	Состав №2
Описание	Визуально	Гранулы светло-желтого цвета с круглой формой, без запаха	Соответствует	Соответствует

Подлинность	ТДС СЭР УФ спектроскопия в видимой области, $\lambda=289$ нм	УФ-спектр испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 330 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 288 ± 3 нм	Соответствует	Соответствует
	УДХК ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО УДХК	Соответствует	Соответствует
Количественное содержимое в капсуле, считая на среднюю массу одной капсулы, мг	ОФС. 1.4.1.0005	ТДС СЭР 171 – 189 мг	Соответствует	Соответствует
		УДХК 124 – 136 мг	Соответствует	Соответствует
Потеря в массе при высушивании, %	ОФС. 1.2.1.0010	Не более 5%	$4,3 \pm 0,2\%$	$3,3 \pm 0,4\%$
Гигроскопичность	ОФС. 1.1.0042	Увеличение в массе не более 15%	Увеличение в массе составило $4,16 \pm 0,02\%$	Увеличение в массе составило $3,07 \pm 0,50\%$
Насыпная плотность, г/см ³	ОФС. 1.4.2.0024	-	$0,64 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,04$
Индекс Карра, %		-	12,3	9,76
Коэффициент Хауснера		-	1,14	1,11
Сыпучесть, с	ОФС.1.4.2.0016	-	$2,30 \pm 0,17$	$2,27 \pm 0,15$
Ситовой анализ, %	ОФС. 1.4.2.0032	Доля одной фракции не более 30%	Соответствует	Соответствует

Таким образом, установлено, что по показателям качества разработанные составы гранул соответствуют требованиям ГФ РФ XV издания, однако гранулы состава №2 обладают лучшими свойствами по показателям влажности, степени гигроскопичности, насыпной плотности, степени сыпучести, в том числе индексу Карра и коэффициенту Хауснера, и фракционному составу.

В качестве готовой лекарственной формы были выбраны голубые цилиндрические твердые желатиновые кишечнорастворимые капсулы с размером «2» и длиной замки от $17,5 \pm 0,7$ мм (ООО «ФармаПак», Китай) на основе желатина, гипромеллозы фталата, диоксида титана и брильянтового синего (E133). С целью верификации соответствия капсул по распадаемости в щелочной среде был проведен тест распадаемости в соответствии с ГФ XV изд. по ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость твердых лекарственных форм». По результатам испытания установлено, что капсулы являются кишечнорастворимыми, поскольку соответствуют отсутствию распадаемости в кислотной pH 1,0 (как и в желудочном соке) и в щелочной среде pH 8,4 (как и в толстом кишечнике), и полностью распадаются в среде pH 6,8 как и в тонком кишечнике.

Твердые желатиновые кишечнорастворимые капсулы наполняли гранулами, содержащими твердую дисперсионную систему сухого экстракта расторопши, УДХК и МКЦ с помощью инструмента – наполнитель капсул размер «2». Было наработано 3 серии твердых желатиновых капсул с гранулами ТДС СЭР и УДХК

Проведена стандартизация капсул в соответствии с ГФ XV изд. по ОФС.1.4.1.0005 «Капсулы». Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Проект спецификации капсул с гранулами ТДС СЭР и УДХК

Показатель	Метод определения, НД	Норма	Экспериментальные данные
Описание	Визуально	Одноцветные голубые капсулы цилиндрической формы размер «2» с гранулами светло-желтого цвета внутри	
Подлинность	ТДС СЭР ОФС.1.4.2.0014 УФ спектроскопия в видимой области, $\lambda=289$ нм	УФ-спектр испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 330 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 288 ± 3 нм	Соответствует
	УДХК ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО УДХК	Соответствует
Количественное содержимое в капсуле, считая на среднюю массу одной капсулы, мг	ОФС. 1.4.1.0005	ТДС СЭР 171 – 189 мг	Соответствует
		УДХК 124 – 136 мг	Соответствует
Однородность массы дозированных лекарственных форм, %	ОФС. 1.4.2.0009	Допустимое отклонение 7,5%	Соответствует
Распадаемость, мин	ОФС. 1.4.2.0013	Отсутствие повреждений в кислой среде pH 1,0 не менее 60 мин	Соответствует
		Распад в фосфатном буфере pH 6,8 в течение 60 мин	Соответствует
Растворение, %	СЭР УФ спектроскопия в видимой области, $\lambda=289$ нм	В кислой среде pH 1,0 должно высвободиться не более 10 % ДВ через 120 мин	Соответствует
		В буферной среде pH 6,8 должно высвободиться не менее 75 +5% ДВ через 45 мин	Соответствует
	УДХК ВЭЖХ	В кислой среде должно высвободиться не более 10 % ДВ через 120 мин	Соответствует

		В буферной среде pH 6,8 должно высвободиться не менее 75 +5% ДВ через 45 мин	Соответствует
Микробиологическая чистота	ГФ XV	Категория 3А	Соответствует
Упаковка	В банках из тёмного стекла с натягиваемой крышкой		
Хранение	В сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С		

Определение стабильности и сроков годности капсул с гранулами ТДС СЭР и УДХК методом естественного хранения (долгосрочные испытания стабильности) проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» ГФ РФ XV изд.

Образцы капсул с гранулами ТДС СЭР и УДХК хранились в банках из темного стекла с натягиваемой крышкой. Исследуемые образцы хранились при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности (60 ± 5) % в климатической камере Memmert HPP 110. Изучение стабильности проводили каждые 3 месяца путем оценки соответствия образцов показателям качества. Изучение показателя стабильности готового продукта продолжается, поэтому в проекте спецификации на капсулы с ТДС СЭР и УДХК сроки годности не указаны

При выполнении теста «Растворение» определяли за 30, 45 и 60 минут высвобождение силибина из ТДС сухого экстракта спектрофотометрическим методом при длине волны $\lambda = 289$ нм и высвобождение УДХК методом ВЭЖХ в соответствии с фармакопеей США по USP – 44, NF – 39. Уставлено, что за 45 минут высвободилось $89 \pm 0,5\%$ силибина, за это время высвободилось $97 \pm 0,3\%$ УДХК. Результаты представлены на рисунке 11.

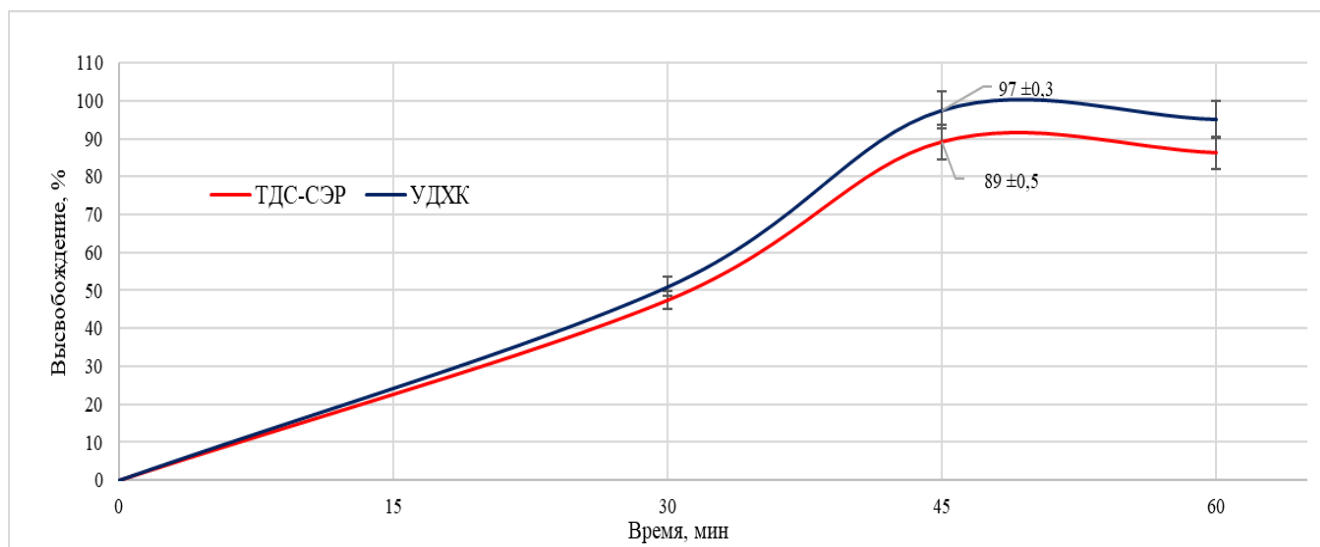


Рисунок 11. Профили высвобождения силибина и УДХК из кишечнорастворимых капсул.

Разработана технологическая схема производства твердых желатиновых капсул с гранулами ТДС и УДХК, представленная на рисунке 12.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С целью разработки комбинированного препарата гепатотропной терапии на основе анализа научных публикаций обоснован выбор активных фармацевтических субстанций – сухой экстракт расторопши пятнистой плодов и урсодезоксихолевая кислота, обладающих выраженной гепатотропной активностью.

2. Разработана технологии сухого экстракта расторопши пятнистой плодов, обогащенного силибином для использования в качестве фитосубстанции в составе оригинального комбинированного гепатопротекторного средства.

Показано, что в технологии сухого экстракта наиболее эффективен метод мацерации с обратным холодильником на кипящей водяной бане. Определено оптимальное соотношение сырья к экстрагенту (1:30), время экстракции – 30 минут. Предложен способ очистки спирто-водного извлечения после стадии экстракции. Для очистки от балластных веществ белковой природы используется отстаивание при пониженной температуре (не более 8 °С) не менее 2 суток с последующей фильтрацией. Очистка от липофильных балластных веществ осуществляется гексаном методом жидкостной экстракции в соотношении 1:1 (спирто-водное извлечение : гексан).

3. Проведена стандартизация полученного сухого экстракта расторопши пятнистой плодов согласно ГФ XV изд. по ОФС «Экстракты» по показателям качества: описание, потеря в массе при высушивании, подлинность, количественное определение суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, насыпная плотность, сыпучесть, остаточные органические растворители и гигроскопичность. Определен срок годности - 2 года. Разработаны процессуальная и технологические схемы производства сухого экстракта расторопши пятнистой плодов.

4. Изучена возможность повышения растворимости сухого экстракта расторопши. Установлено, что создание ТДС сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя значительно повышает биодоступность фитосубстанции за счет увеличения степени высвобождения силибина из ТДС экстракта в 3 раза по сравнению с контрольным образцом СЭР. Показано взаимодействие в ТДС между СЭР и полимером-носителем поливинилпирролидоном винилацетатом с помощью ИК-Фурье спектроскопии.

5. Разработана технология ТДС сухого экстракта расторопши с учетом риск-ориентированного подхода. Определены показатели качества такие как, подлинность, количественное содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, влажность, насыпная плотность, сыпучесть, индекс Карра, коэффициент Хауснера и степень гигроскопичности.

6. Разработаны состав и технология комбинированного гепатопротекторного препарата в твердых желатиновых капсулах с гранулами ТДС СЭР и УДХК. Предложены показатели качества и составлен проект спецификации на готовый продукт. Определен профиль растворения активных компонентов из кишечнорастворимых капсул и установлено, что к 45 мин высвободилось из ТДС СЭР $89 \pm 0,5\%$ суммы флаволигнанов в пересчете на силибин и $97 \pm 0,3\%$ УДХК, что соответствует требованиям ГФ. Составлена технологическая схема производства твердых желатиновых капсулах с гранулами ТДС СЭР и УДХК.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК:

1. **Перес, Б.А.** Разработка технологии получения фитосубстанции расторопши пятнистой плодов (*Silybum marianum* L.) в качестве компонента комплексной терапии заболеваний печени / **Б.А. Перес, А.П. Процюк, А.Б. Зеленцова, И.Е. Каухова, М.В. Ароян, Е.К. Новикова** // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 101-110.

2. **Перес, Б.А.** Разработка твердой дисперсионной системы сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя / **Б.А. Перес**, И.Е. Каухова, И.И. Тернинко, О.Н. Обросимова, Е.В. Вишняков, Н.С. Пивоварова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2025. – Т. 14, № 1. – С. 151-159.

Прочие публикации по теме диссертации:

3. **Perez, B.A.** Choosing a phytocomponent for the combined preparation of hepatoprotective therapy / **B.A. Perez**, A.E. Abdrakhmanov, A.P. Protsyuk, S.V. Okovity, I.E. Kaukhova // Conference Handbook of «The 5th Belt and Road» International Conference on Traditional Medicine & Symposium on Traditional Chinese Medicine, China, 16-17 December, 2022. – PP. 100-101.

4. **Perez, B.A.** Development of a combined hepatoprotective preparation / **B.A. Perez**, I.E. Kaukhova, A.E. Abdrakhmanov, A.P. Protsyuk // Сборник материалов XXIV Международного Съезда «Phytofarm 2023», Санкт-Петербург, 25–27 мая 2023 года. – Санкт-Петербург : Изд-во СПХФУ, 2023. – Р. 75.

5. **Perez, B.A.** Use of phytocomponents in the composition of a combined preparation for hepatoprotective therapy / **B.A. Perez**, I.E. Kaukhova, A.E. Abdrakhmanov, A.P. Protsyuk // Сборник материалов XXIV Международного Съезда «Phytofarm 2023», Санкт-Петербург, 25–27 мая 2023 года. – Санкт-Петербург : Изд-во СПХФУ, 2023. – Р. 74.

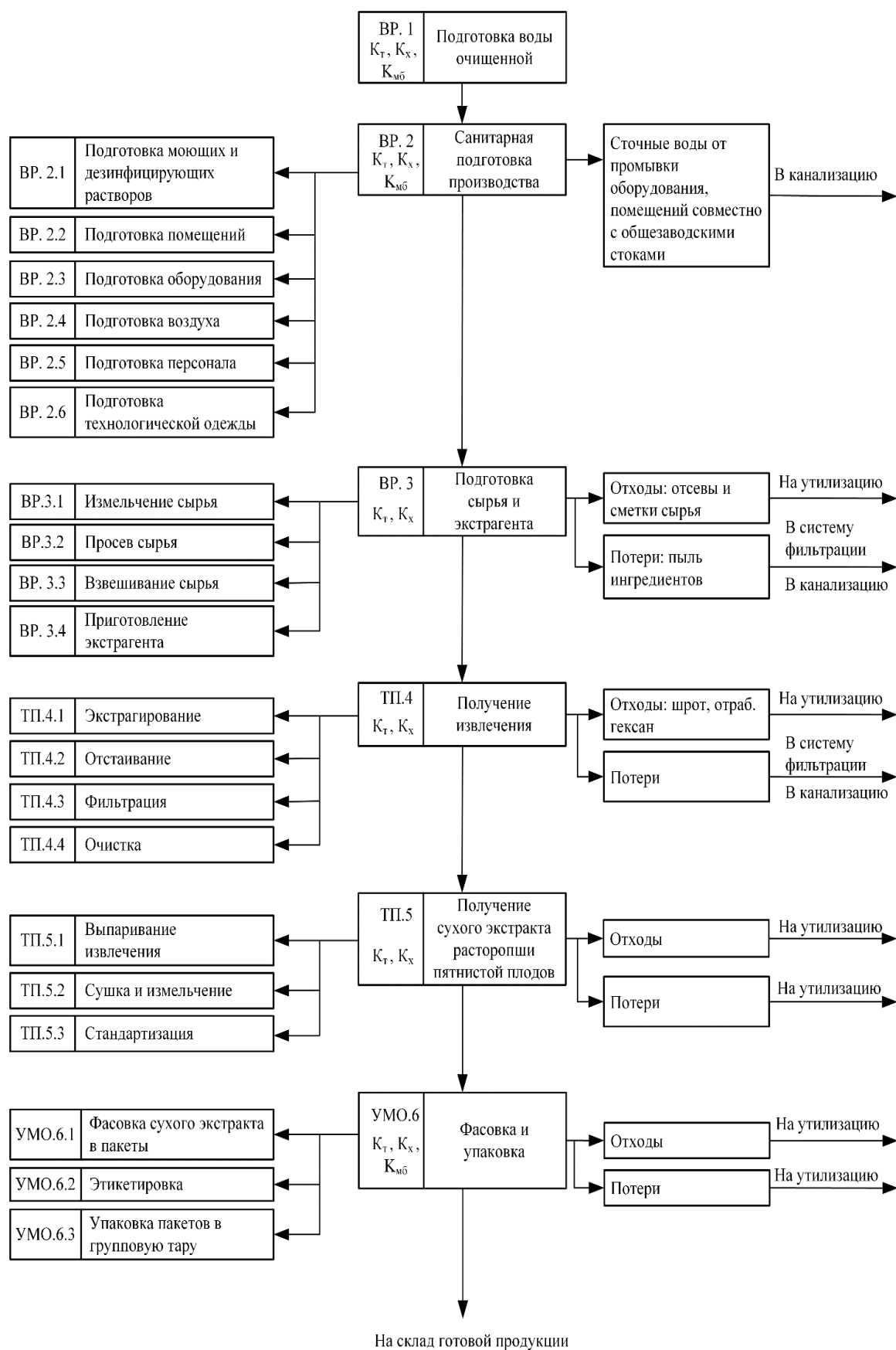
6. **Перес, Б.А.** Разработка состава гранулята в технологии нового комбинированного гепатотропного средства / **Б.А. Перес**, И.Е. Каухова, М.В. Ароян, Е.К. Новикова // Сборник материалов: XXIII Международной научно-практической конференции молодых учёных «Студенческая медицинская наука XXI века», Витебск, 26-27 октября 2023 г. / Витебский Государственный Орден Дружбы Народов Медицинский Университет. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2023. – С. 294-297.

7. **Perez, B.A.** Micronization of milk thistle dry extract by physical methods / **B.A. Perez**, A.R. Kimask, I.E. Kaukhova, O.N. Abrosimova // Conference Handbook of «The 6th Belt and Road» International Conference on Traditional Medicine & Symposium on Traditional Chinese Medicine, China, 7-9 December, 2023. – PP. 138-139.

8. **Perez, B.A.** Micronization of milk thistle dry extract / **B.A. Perez**, A.R. Kimask, I.E. Kaukhova, O.N. Abrosimova // Сборник материалов: Всероссийской научно-методической конференции с международным участием «Сандеровские Чтения», посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, Санкт-Петербург, 26.01.24 / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2024. – С. 215-216.

9. **Perez, B.A.** Micronization of milk thistle dry extract by solvent method / **B.A. Perez**, I.E. Kaukhova, O.N. Abrosimova // Сборник материалов VI Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Р. Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений», 28.06.24 / Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова. – Алматы: Изд-во КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (Казахстан), 2024. – С. 12-16.

10. **Perez, B.A.** Development of a solid dispersion from natural extracts / **B.A. Perez**, I.E. Kaukhova, O.N. Abrosimova // Сборник материалов XXV Международного Съезда «Phytofarm 2024», Санкт-Петербург, 7–9 октября 2024 года. – Санкт-Петербург : Изд-во СПХФУ, 2024. – С. 105.



K_т – контроль технологический
 K_х – контроль химический
 K_{мб} – контроль микробиологический

Рисунок 4. Технологическая схема производства сухого экстракта расторопши

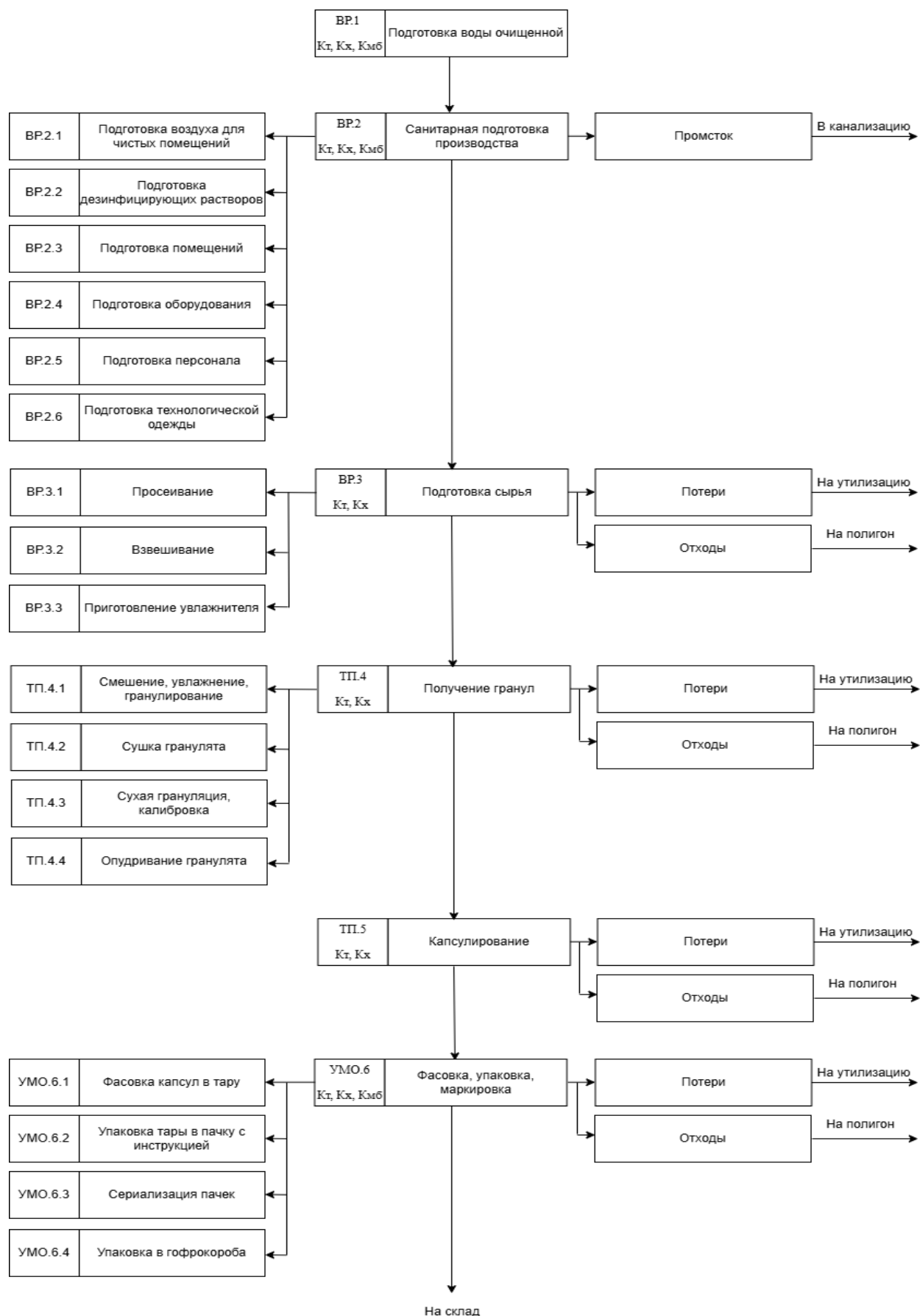


Рисунок 12. Технологическая схема производства твердых желатиновых капсул с гранулами ТДС и УДХК