



Разработка твердой дисперсионной системы сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя

Б. А. Перес, И. Е. Каухова✉, И. И. Тернинко, О. Н. Абросимова,
Е. В. Вишняков, Н. С. Пивоварова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

✉ Контактное лицо: Каухова Ирина Евгеньевна. E-mail: irina.kaukhova@pharminnotech.com

ORCID: Б. А. Перес – <https://orcid.org/0000-0001-9917-9538>;
И. Е. Каухова – <https://orcid.org/0000-0002-0896-6956>;
И. И. Тернинко – <https://orcid.org/0000-0002-2942-1015>;
О. Н. Абросимова – <https://orcid.org/0000-0002-0274-0139>;
Е. В. Вишняков – <https://orcid.org/0000-0002-4716-7866>;
Н. С. Пивоварова – <https://orcid.org/0000-0003-3020-8526>.

Статья поступила: 13.11.2024

Статья принята в печать: 18.12.2024

Статья опубликована: 20.12.2024

Резюме

Введение. Одним из используемых растительных компонентов в препаратах гепатотропной терапии является силимарин. Силимарин содержится в сухом экстракте семян и плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L. Gaertn.), однако он имеет плохую биодоступность. Последнее обусловлено, в частности, кристаллическим состоянием и низкой растворимостью в воде флаволигнанов силимарина при комнатной температуре, а также их плохой абсорбцией. Одним из методов повышения биодоступности лекарственных веществ является введение их в твердые дисперсные системы (ТДС). Наиболее подходящим методом получения ТДС с экстрактами является метод удаления растворителя, поскольку не требует применения высокого температурного режима в процессе получения ТДС.

Цель. Разработка технологии твердой дисперсионной системы сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя для повышения биодоступности данной фитосубстанции.

Материал и методы. Получение твердой дисперсионной системы сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя с полимерами поливинилпирролидоном (ПВП К-29/32), поливинилпирролидон-винилацетатом 6:4 (ПВПВА 64), гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ), желатином и лаурилсульфатом натрия (SDS). Исследование показателей качества ТДС: распределения размера частиц, насыпной плотности, остаточной влажности, гигроскопичности – проведены согласно методикам, приведенным в Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) XV издания. Количественное определение биологически активных веществ (БАВ) проводили в соответствии с ГФ РФ XV изд. по сумме флаволигнанов в пересчете на силибин.

Результаты и обсуждение. При разработке твердой дисперсионной системы методом удаления растворителя были исследованы образцы ТДС сухого экстракта расторопши (СЭР) с различными полимерами. В результате изучения распределения частиц по размерам был отобран ряд образцов ТДС. Исследования проводили в сравнении с образцом СЭР. Проведение теста «Растворение» показало, что микрометризация СЭР в форме ТДС, содержащей в составе поливинилпирролидон-винилацетат – ПВПВА 64, методом удаления растворителя является наилучшим вариантом для увеличения степени высвобождения силибина из экстракта и повышения его биодоступности. По содержанию суммы флаволигнанов в пересчете на силибин отобранный образец ТДС 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. Исследованы технологические показатели ТДС и установлено их качественное улучшение по сравнению с образцом СЭР. Проведена оценка взаимодействия полимера-носителя с сухим экстрактом расторопши методом ИК-Фурье-спектроскопии.

Заключение. Разработана ТДС сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя. Для разработанной ТДС были определены такие показатели качества, как содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, остаточная влажность, насыпная плотность, распределение размера частиц, гигроскопичность. ТДС сухого экстракта расторопши проанализирована с помощью ИК-Фурье-спектроскопии. Показана физико-химическая совместимость между СЭР и

полимером-носителем поливинилпирролидон-винилацетатом. 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.

Ключевые слова: экстракт расторопши сухой, твердая дисперсионная система, полимеры, метод удаления растворителя

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. И. Е. Каухова осуществила постановку задачи. Б. А. Перес выполнил эксперимент, обработку полученных данных. Е. В. Вишняков провел оценку взаимодействия полимера-носителя с сухим экстрактом расторопши методом ИК-Фурье-спектроскопии. Б. А. Перес, И. Е. Каухова, И. И. Тернинко, О. Н. Абросимова, Е. В. Вишняков, Н. С. Пивоварова участвовали в планировании и обсуждении результатов исследования, интерпретации полученных данных и написании текста статьи.

Для цитирования: Перес Б. А., Каухова И. Е., Тернинко И. И., Абросимова О. Н., Вишняков Е. В., Пивоварова Н. С. Разработка твердой дисперсионной системы сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):151–159. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1971>

Development of solid dispersion system from milk thistle dry extract by solvent method

Bajron A. Perez, Irina E. Kauhova✉, Inna I. Terninko, Olesya N. Abrosimova, Evgeniy V. Vishnyakov, Nadezhda S. Pivovarova

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Irina E. Kauhova. **E-mail:** irina.kaukhova@pharminnotech.com

ORCID: Bajron A. Perez – <https://orcid.org/0000-0001-9917-9538>;
Irina E. Kauhova – <https://orcid.org/0000-0002-0896-6956>;
Inna I. Terninko – <https://orcid.org/0000-0002-2942-1015>;
Olesya N., Abrosimova – <https://orcid.org/0000-0002-0274-0139>;
Evgeniy V. Vishnyakov – <https://orcid.org/0000-0002-4716-7866>;
Nadezhda S. Pivovarova – <https://orcid.org/0000-0003-3020-8526>.

Received: 13.11.2024

Accepted: 18.12.2024

Published: 20.12.2024

Abstract

Introduction. Silymarin is one of the main components used in preparations for hepatotropic therapy. Silymarin is contained in the dry extract of seeds and fruits of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.), however it has poor bioavailability due to the crystalline state and low solubility of silymarin flavolignans in water at room temperature, as well as their poor absorption. One of the methods for increasing the bioavailability of medicinal substances consists in their introducing into solid dispersion systems (SDS). The most suitable method for obtaining SDS with extracts is the solvent method, since it does not require the use of a high temperature regime during the obtaining process of SDS.

Aim. To develop the technology for solid dispersion system from milk thistle dry extract by solvent method to increase the bioavailability of this phyto substance.

Material and methods. The obtaining of the solid dispersion systems from milk thistle dry extract by solvent method was carried out with polyvinylpyrrolidone (PVP K-29/32), polyvinylpyrrolidone vinyl acetate 6:4 (PVPVA 64), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), gelatin and sodium lauryl sulfate (SLS). The quality indicators of the SDS: particle size distribution, bulk density, residual humidity and hygroscopicity were carried out according to the methods of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (GP RF) XV edition. The quantitative determination of biologically active substances (BAS) was carried out in accordance with the GP RF XV ed. by the amount of flavolignans in terms of silybin.

Results and discussion. During the development of solid dispersion systems by solvent method, SDS samples from milk thistle dry extract (MTDE) with different polymers were studied. As a result of studying the particle size distribution, several SDS samples were selected. The SDS samples were compared with the MTDE sample. The "Dissolution" test showed that the micronization of MTDE in form of SDS by solvent method, containing polyvinylpyrrolidone vinyl acetate – PVP VA 64 is the best alternative for increasing the silybin releasing-degree from the extract and increasing its bioavailability. According to the content of the sum of flavolignans in terms of silybin, the selected SDS sample meets the requirements of the normative documentation for milk thistle dry extract. In addition, the conditions for the development of SDS do not significantly affect the quantitative content of silybin compared with the content of the control sample of MTDE. The technological characteristics of SDS have been investigated and their qualitative improvement compared to the MTDE sample has been established. The interaction between the polymer carrier and the milk thistle extract was evaluated by the IR-fourier spectroscopy method.

Conclusion. The SDS from milk thistle dry extract was developed by solvent method. For the developed SDS, quality indicators such as the content of the sum of flavolignans in terms of silybin, residual humidity, bulk density, particle size distribution and hygroscopicity were determined. The solid dispersion system from milk thistle extract was analyzed by IR-fourier

spectroscopy. The physico-chemical compatibility between the milk thistle extract and the polymer-carrier polyvinylpyrrolidone vinyl acetate is shown. The development of the SDS from milk thistle dry extract significantly increased the bioavailability of the phytosubstance by increasing the silybin releasing-degree of the SDS by 3 times compared with the control sample of MTDE.

Keywords: milk thistle dry extract, solid dispersion system, polymers, solvent method

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Irina E. Kaukhova carried out the task statement. Bajron A. Perez performed the experiment and processed the data obtained. Evgeniy V. Vishnyakov evaluated the interaction between the polymer carrier and the milk thistle extract, by IR-fourier spectroscopy. Bajron A. Perez, Irina E. Kaukhova, Inna I. Terniko, Olesya N. Abrosimova, Evgeniy V. Vishnyakov and Nadezhda S. Pivovarova participated in the planning and discussion of the results, the data interpretation and the writing of this paper.

For citation: Perez B. A., Kaukhova I. E., Terninko I. I., Abrosimova O. N., Vishnyakov E. V., Pivovarova N. S. Development of solid dispersion system from milk thistle dry extract by solvent method. *Drug development & registration*. 2025;14(1):151–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1971>

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени ежегодно становятся причиной двух миллионов смертей и являются причиной 4 % всех смертей (1 из каждых 25 смертей в мире) [1]. Актуальной задачей является поиск новых лекарственных средств для лечения и профилактики развития жирового гепатоза. Одним из путей разработки лекарственных средств является изучение биологически активных веществ растений для создания фитопрепаратов [2].

Действующие вещества (ДВ) растительного происхождения широко используются в гепатотерапии. Одним из самых изучаемых ДВ является силимарин, который представляет собой экстракт из высушенных семян и плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L. Gaertn.). Экстракт расторопши сухой содержит сложную смесь соединений растительного происхождения, идентифицированных в основном как флаволигнаны, флавоноиды и полифенольные молекулы. Силимарин имеет четыре основных изомера флаволигнана: силибин, изосилибин, силихристин и силидианин. Основной биологической активностью обладает силибин, который составляет около 50–60 % комплекса силимарина. Остальные изомеры флаволигнана составляют около 35 %: силихристин – ~20 %, силидианин – ~10 % и изосилибин – ~5 % [3].

Клиническое применение и терапевтическая эффективность флаволигнанов силимарина ограничены из-за их плохой биодоступности. Последнее обусловлено, в частности, кристаллическим состоянием и низкой растворимостью в воде флаволигнанов силимарина при комнатной температуре, а также их

плохой постоянной абсорбцией [4]. В соответствии с системой классификации биофармацевтических систем (Biopharmaceutics Classification System, BCS) силимарин относится к IV классу активных фармацевтических субстанций (АФС) [5]. Для повышения растворимости АФС существует ряд подходов: микронизация субстанции, создание липосомальных форм, добавление поверхностно-активных веществ и полимеров, абсорбция на мезопористых носителях [6].

Одним из методов повышения биодоступности лекарственных веществ является его введение в твердые дисперсные системы (ТДС). В технологию получения ТДС входят: метод удаления растворителя, метод расплавления, метод сверхкритических жидкостей, метод совместного осаждения и другие [7]. Выбор носителей – полимеров играет важную роль в получении, растворимости, всасывании и стабильности готовой твердой дисперсии (ТД). Вспомогательные вещества ТДС (полмеры-носители) обычно подразделяются на гидрофобные, гидрофильные и амфифильные, или суфрактанты. Гидрофобные обычно имеют кристаллическое строение (сахариды и др.), гидрофильные – аморфное (поливинилпирролидон (ПВП) и др.), амфифильные (суфрактанты) – полукристаллическое (полоксамер и др.) [8].

Как и выбор полимеров, выбор технологии является критическим шагом при разработке ТДС. Наиболее подходящим методом получения ТДС с экстрактами является метод удаления растворителя, поскольку не требует применения высокотемпературного режима в процессе получения ТДС, в этом методе АФС и полимеры-носители растворяются в летучем органическом растворителе, который затем удаляется выпариванием, вакуумной, распылитель-

ной или сублимационной сушкой [9, 10]. Полимер и сополимеры поливинилпирролидона (ПВП), как и полимеры на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), являются подходящими кандидатами для приготовления ТДС методом удаления растворителя, поскольку эти полимеры по своей структуре приводят к образованию дисперсий с аморфным, полукристаллическим состоянием или комбинаций между ними [11–13] в зависимости от природы используемого ДВ. Однако использование амфифильных полимеров в ТДС способствует образованию нанодисперсий в виде наносфер [10].

В связи с вышеизложенным **целью данного исследования** являлась разработка технологии твердой дисперсионной системы сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя для повышения биодоступности сухого экстракта расторопши.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Объектом исследования служил сухой экстракт расторопши (СЭР) (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.), разработанный на кафедре промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России [14], и полимеры: поливинилпирролидон – ПВП К-29/32 (Plasdone™ К-29/32, CAS № 9003-39-8, Ashland Inc., США), поливинилпирролидон-винилацетат – ПВПВА 64 (Plasdone VA64, CAS № 25086-89-9, Ashland Inc., США), гидроксипропилметилцеллюлоза – ГПМЦ (CAS № 9004-65-3, JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Германия), лаурилсульфат натрия (SDS, CAS № 151-21-3, Sigma-Aldrich Corporation, США), желатин (CAS № 9000-70-8, Clearsynth, Индия).

Методы и оборудование

1. Получение ТДС в лабораторных условиях

Растворение 0,3 г СЭР в 10 мл спирта этилового 96 % проводили при обработке в ванне ультразвуковой «Сапфир», 2,8 л (АО «НПП «Сапфир», Россия), при рабочей частоте 35 кГц, температуре 25 ± 1 °С до полного растворения.

Полимеры взвешивали на аналитических весах CE224-C (ООО «САРТОГОСМ», Россия) и растворяли в 50 мл воды очищенной при постоянном перемешивании (800 об/мин) с помощью магнитной мешалки AREC.T (VELP Scientifica Srl., Италия) до полного растворения. Затем растворы СЭР и полимеров объединяли в соотношении 1:5, воздействовали ультразвуком в течение 10 мин.

Образцы 1–10 сушили в шкафу сушильном вакуумном OV-12 (JEIO TECH, Корея) при температуре 55–60 °С до остаточной влажности не более 2 %, измельчали на мельнице лабораторной ЛМ-201 (ООО «ПЛАУН-системы», Россия) до порошка, частицы которого проходят через сито с размером ячеек 355 мкм. В лабораторных условиях наработано по 10,0 г каждого образца.

Образцы 11–14 сушили в шкафу сушильном ШС-80-01 СПУ (Россия) при температуре 80–90 °С до остаточной влажности не более 2 %, измельчали на мельнице лабораторной ЛМ-201 (ООО «ПЛАУН-системы», Россия) до порошка, частицы которого проходят через сито с размером ячеек 355 мкм. В лабораторных условиях наработано по 10,0 г каждого образца. Составы полученных образцов ТДС представлены в таблице 1.

Таблица 1. Составы образцов ТДС

Table 1. Sample composition of the solid dispersion systems

Образец ТДС Solid dispersion	Количество, г Quantity, g					
	ПВП К-29/32 PVP K-29/32	ГПМЦ HPMC	Желатин Gelatin	SDS Sodium dodecyl sulfate	ПВПВА 64 PVP VA 64	СЭР Mill thistle extract
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	–	–	–	–	1,00	0,3
13	–	–	–	–	5,00	0,3
14	–	–	–	–	10,00	0,3

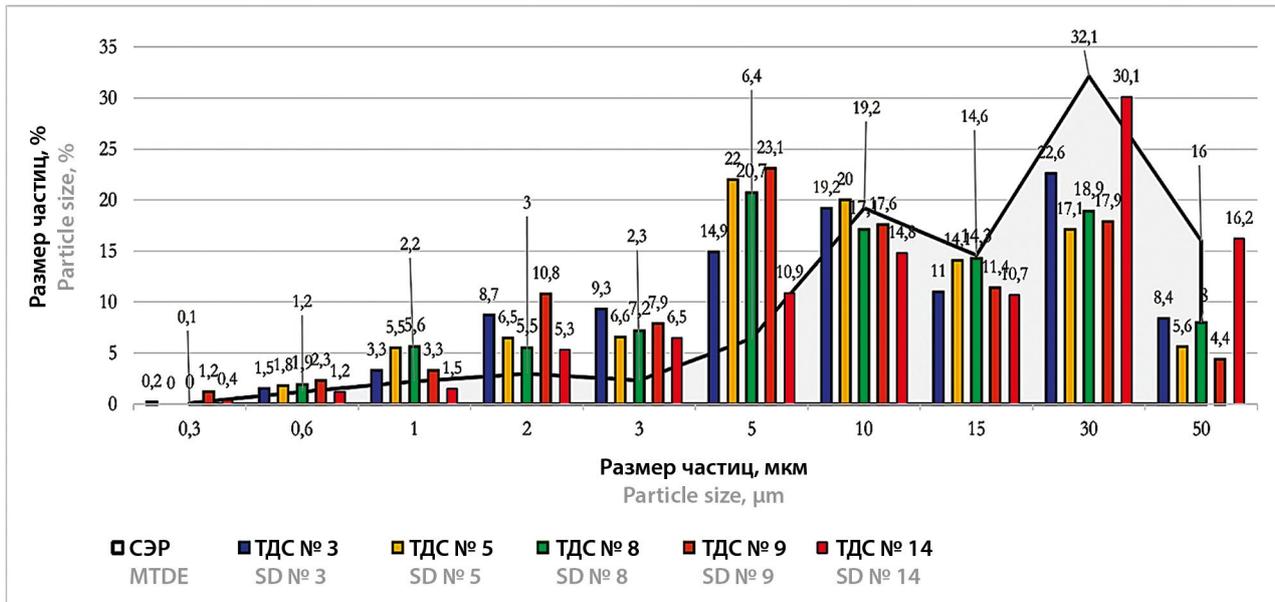


Рисунок 1. Распределение размера частиц СЭР и ТДС

Figure 1. Particle size distribution of milk thistle extract and solid dispersions

2. Исследование показателей качества ТДС

Изучение параметров: распределения размера частиц (лазерный анализатор размера частиц «Микросайзер 201С», Россия); насыпной плотности (тестер насыпной плотности SVM 221, ERWEKA GmbH, Германия); остаточной влажности (влагомер термogravиметрический инфракрасный «Эвлас-2М», Россия); гигроскопичности (климатическая камера HPP 110, Memmert GmbH, Германия). Анализы были проведены согласно методикам, приведенным в ГФ РФ XV изд.¹

Количественное определение биологически активных веществ (БАВ) проводили в соответствии с ГФ РФ XV изд. по сумме флаволигнанов в пересчете на силибин (спектрофотометр СФ-2000, Россия).

3. Проведение теста «Растворение» для ТДС

В соответствии с методикой, описанной И. И. Краснюком и др. (2021) [15, 16], образцы ТДС по 1,0 г и 0,1 г сухого экстракта расторопши растворяли в стакане, содержащем 750 мл среды растворения – фосфатного забуференного физиологического раствора с pH $6,8 \pm 0,5$, согласно ГФ РФ XV, ОФС.1.3.0003 «Буферные растворы», при температуре $37 \pm 0,1$ °C и перемешивании на магнитной мешалке C-MAG HS 7 (IKA, Германия) со скоростью 200 об/мин. Пробы от-

бирали через 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110 и 120 мин с последующим восполнением среды растворения. Высвобождение силибина контролировали спектрофотометрическим методом при длине волны $\lambda = 289$ нм.

4. Оценка взаимодействия полимера-носителя с сухим экстрактом расторопши методом ИК-Фурье-спектроскопии

Снятие ИК-спектров образцов проводили на ИК-Фурье-спектрометре Spectrum 3 (PerkinElmer, США) с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в диапазоне длин волн от 4000 до 400 см^{-1} , число накоплений – 10.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке твердой дисперсионной системы методом удаления растворителя был изучен ряд сополимеров. В результате изучения распределения частиц по размерам был отобран ряд образцов ТДС. Исследования проводили в сравнении с образцом СЭР. Результаты распределения частиц по размерам наилучших вариантов ТДС, полученных на основе полимеров ПВП К-29/32, ПВПВА 64, ГПМЦ, желатин и SDS, показаны на рисунке 1. По сравнению с СЭР в образцах ТДС № 3, 5, 8 и 14 повышалась доля час-

¹ Государственная Фармакопея Российской Федерации. XV издание. Доступно по: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Ссылка активна на 01.10.2024.

тиц размером от 0,3 до 5 мкм на 22,7; 27,2; 25,7; 33,4 и 10,6 % соответственно и уменьшилась доля частиц размером от 10 до 50 мкм на 20,7; 25,1; 23,6; 30,6 и 10,1 % соответственно. Однако с учетом выхода ТДС по процессу получения были выбраны образцы № 5 и 14 для дальнейших исследований.

Результаты проведения теста «Растворение» образцов ТДС № 5 и 14 в сравнении с образцом СЭР представлены на рисунке 2.

Установлено, что за 20 мин из ТДС № 14 высвободилось $91 \pm 0,5$ % силибина, за это время из ТДС № 5 высвободилось $47 \pm 0,2$ % и из СЭР – $26 \pm 0,3$ %.

Для разработанной ТДС определены такие показатели качества, как содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, остаточная влажность, насыпная плотность. Исследования проводили в

сравнении с образцом СЭР. Результаты представлены в таблице 2.

По содержанию суммы флаволигнанов в пересчете на силибин ТДС № 14 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.

Остаточная влажность полученной ТДС несколько снизилась по сравнению с контрольным образцом СЭР, что может повысить стабильность образца при хранении.

По сравнению с СЭР ТДС № 14 показала уменьшение на $0,739$ г/см³ насыпной плотности, что повышает ее сыпучесть.

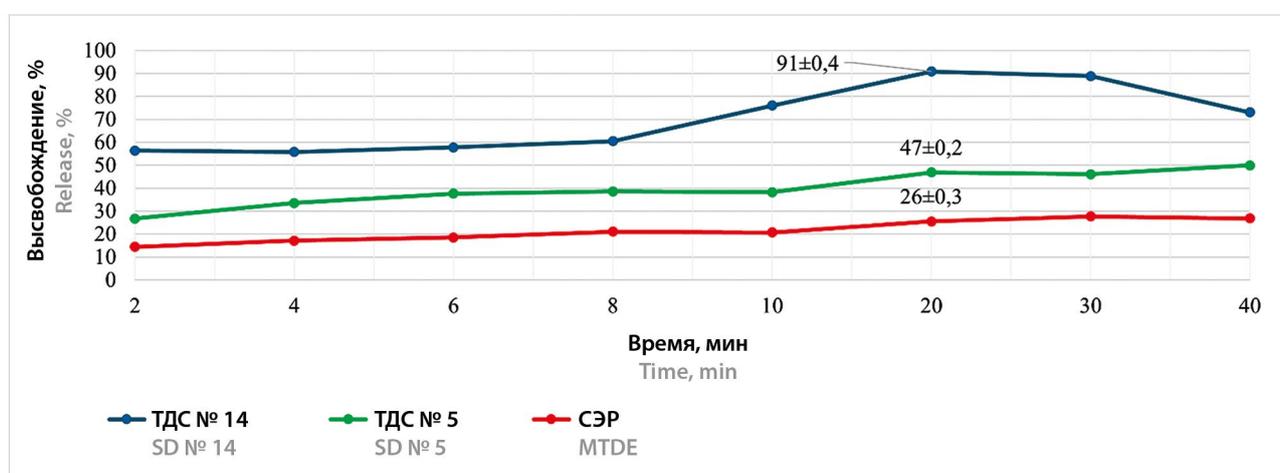


Рисунок 2. Профили высвобождения СЭР и ТДС № 5 и 14

Figure 2. Results of the kinetic dissolution of milk thistle extract and solid dispersions № 5 and 14

Таблица 2. Показатели качества ТДС № 14 на основе ПВПВА 64, соотношение 1 : 10

Table 2. Quality indicators of the solid dispersion № 14 based on PVP VA 64, ratio 1 : 10

Показатель Indicator	Метод Method	Экспериментальные данные Results	Контроль Control	Норма Specification
		ТДС № 14 Solid dispersion № 14	СЭР Mill thistle extract	
Сумма флаволигнанов в пересчете на силибин, % Content of flavolignans in terms of silybin, %	ОФС.1.2.1.1.0003 GM.1.2.1.1.0003	$75,20 \pm 0,14$	$79,20 \pm 0,20$	Не менее 65 % No less than 65 %
Влажность, % Humidity, %	ОФС.1.2.1.0010 GM.1.2.1.0010	$0,14 \pm 0,01$	$0,58 \pm 0,03$	Не более 5 % No more than 5 %
Насыпная плотность, г/см ³ Bulk density, g/cm ³	ОФС.1.4.2.0024 GM.1.4.2.0024	$0,94 \pm 0,05$	$1,68 \pm 0,08$	
Гигроскопичность Hygroscopicity	ОФС. 1.1.0042 GM. 1.1.0042	Гигроскопичен. Увеличение в массе составило 3 % Hygroscopic. Increase in weight 3 %	Гигроскопичен. Увеличение в массе составило 3,2 % Hygroscopic. Increase in weight 3,2 %	

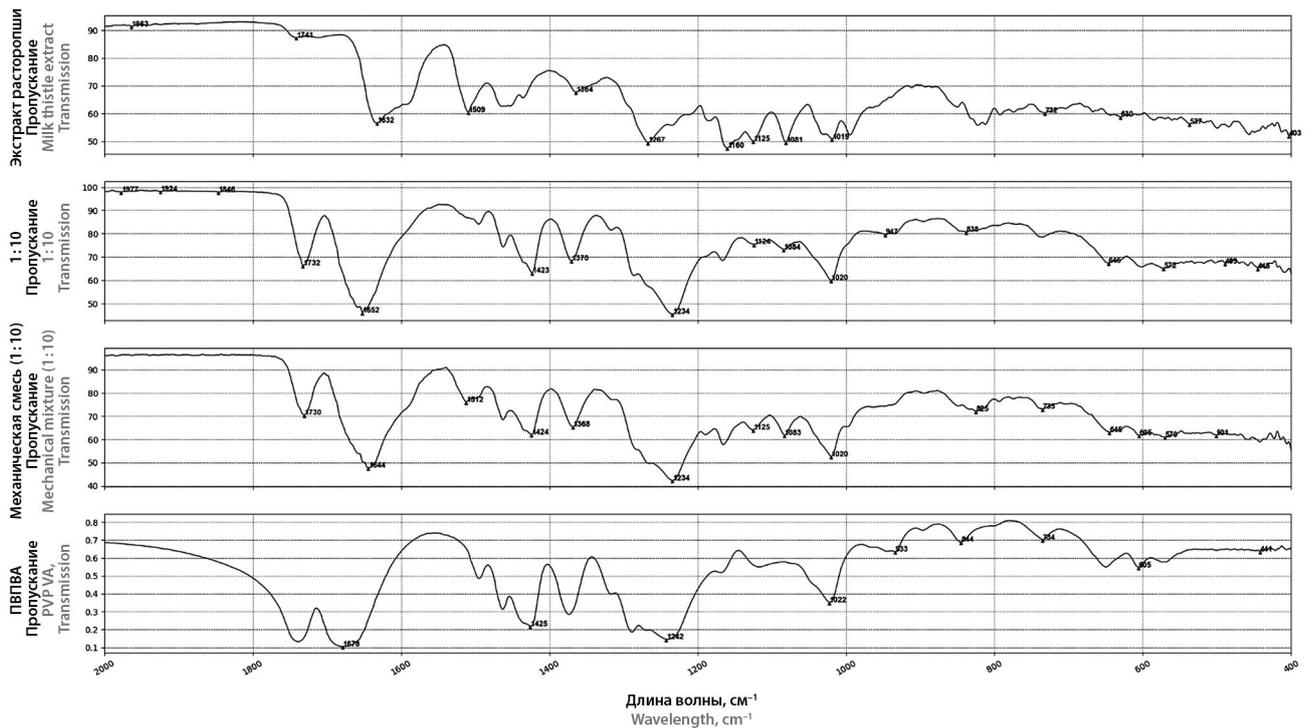


Рисунок 3. ИК-спектры:

1 – СЭР; 2 – ТДС; 3 – механическая смесь (СЭР, ПВПВА 64); 4 – ПВПВА 64

Figure 3. IR-spectra:

1 – Milk thistle extract; 2 – Solid dispersion system; 3 – Mechanical mixture (milk thistle extract, PVP VA 64); 4 – PVP VA 64

При изучении гигроскопичности было установлено, что ТДС, так же как и контрольный образец СЭР, гигроскопичен, что необходимо будет учитывать при разработке лекарственной формы комбинированного препарата с ТДС.

Для оценки возможного взаимодействия ПВПВА 64 с сухим экстрактом расторопши были получены ИК-спектры бинарной твердой дисперсии состава № 14, образца СЭР, механической смеси (СЭР и ПВПВА 64) и полимера ПВПВА 64 (рисунок 3). В ходе интерпретации ИК-спектров образцов ТДС (2) и механической смеси (3) не было отмечено значительных девиаций полос пропускания (коэффициент корреляции 0,9881). Стоит отметить, что ИК-спектры бинарных систем (2, 3) отличаются в сравнении со спектрами индивидуальных компонентов – СЭР (1) и ПВПВА (4). Однако большинство сигналов на спектрах 2 и 3 принадлежат сополимеру ПВПВА 64 (4). Это может говорить о высокой концентрации данного компонента в смеси по сравнению с СЭР. О взаимодействии в бинарной дисперсии сополимера и СЭР можно судить и по девиациям полос пропускания относительно полос на спектрах индивидуальных компонентов. Это дает возможность утверждать, что в ходе реализации различных вариантов проработки

и технологических процессов для получения бинарной дисперсии происходит взаимодействие комплекса «сополимер – СЭР».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана ТДС сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя. На основании сравнительной оценки выбран сополимер поливинилпирролидон-винилацетат (ПВПВА 64) в составе ТДС с СЭР. Установлено, что получение ТДС сухого экстракта расторопши позволило увеличить долю частиц размером от 0,3 до 5 мкм и уменьшить долю частиц размером от 10 до 50 мкм на 10–20 % по сравнению с контрольным образцом СЭР.

Для разработанной ТДС были определены такие показатели качества, как содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, остаточная влажность, насыпная плотность. ТДС сухого экстракта расторопши проанализирована с помощью ИК-Фурье-спектроскопии. Показана физико-химическая совместимость между СЭР и полимером-носителем поливинилпирролидон-винилацетатом.

Создание ТДС сухого экстракта расторопши значительно повысило биологическую доступность фитосубстанции

за счет увеличения степени высвобождения силибина из ТДС экстракта – в 3 раза по сравнению с контрольным образцом СЭР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S. Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of Hepatology*. 2023;79(2):516–537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
2. Гуляев Д. К., Зыкова С. С., Белоногова В. Д., Семакин Д. О., Бузмакова Н. А. Гепатопротекторная активность экстракта сосны обыкновенной шишек. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):128–133. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1613.
3. Gillissen A., Schmidt H.H.-J. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Advances in Therapy*. 2020;37(4):1279–1301. DOI: 10.1007/s12325-020-01251-y.
4. Safarpour S., Safarpour S., Moghadamnia A. A., Kazemi S., Ebrahimpour A., Shirafkan F. The protective effects of silymarin nanoemulsion on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal toxicity in rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2023;31(8):101672. DOI: 10.1016/j.jsps.2023.06.005.
5. Di Costanzo A., Angelico R. Formulation Strategies for Enhancing the Bioavailability of Silymarin: The State of the Art. *Molecules*. 2019;24(11):2155. DOI: 10.3390/molecules24112155.
6. Гусев К. А., Маймистов Д. Н., Павловский В. И., Алиев А. Р., Павловский А. В., Иванова О. В., Цыренов Д. О., Флисюк Е. В. Разработка состава и технологии получения твердой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава для повышения биодоступности действующего вещества. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):108–115. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-108-115.
7. Bhalani D.V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A.K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*. 2022;10(9):2055. DOI: 10.3390/biomedicines10092055.
8. Zhang X., Xing H., Zhao Y., Ma Z. Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):74. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030074.
9. Kim D., Kim Y., Tin Y.-Y., Soe M.-T.-P., Ko B., Park S., Lee J. Recent Technologies for Amorphization of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1318. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081318.
10. Baghel S., Cathcart H., O'Reilly N. J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;105(9):2527–2544. DOI: 10.1016/j.xphs.2015.10.008.
11. Sheskey P.J., Cook W.G., Cable C.G., editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press; 2017. 1216 p.
12. Nair A.R., Lakshman Y.D., Anand V.S.K., Sree K.S.N., Bhat K., Dengale S.J. Overview of extensively employed polymeric carriers in solid dispersion

technology. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21:309. DOI: 10.1208/s12249-020-01849-z.

13. Bhujbal S.V., Mitra B., Jain U., Gong Y., Agrawal A., Kariki S., Taylor L.S., Kumar S., Zhou Q.(T). Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021;11(8):2505–2536. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.05.014.
14. Перес Б. А., Процюк А. П., Зеленцова А. Б., Каухова И. Е., Ароян М. В., Новикова Е. К. Разработка технологии получения фитосубстанции расторопши пятнистой плодов (*Silybum marianum* L.) в качестве компонента комплексной терапии заболеваний печени. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):101–110. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1582.
15. Краснюк (мл.) И. И., Нарышкин С. Р., Краснюк И. И., Беляцкая А. В., Степанова О. И., Бобров И. С., Янкова В. Г., Рау Д. В., Воробьев А. Н. Влияние твердых дисперсий на растворимость метронидазола. *Фармация и фармакология*. 2021;9(3):195–204. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204.
16. Sherikar A., Mohd Siddique M. U., More M., Goyal S. N., Milivojevic M., Alkahtani S., Alarifi S., Hasnain M. S., Kumar Nayak A. Preparation and Evaluation of Silymarin-Loaded Solid Eutectic for Enhanced Anti-Inflammatory, Hepatoprotective Effect: In Vitro–In Vivo Prospect. *Oxid Med Cell Longev*. 2021:1818538. DOI: 10.1155/2021/1818538.

REFERENCES

1. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S. Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of Hepatology*. 2023;79(2):516–537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
2. Gulyaev D. K., Zyкова S. S., Belonogova V. D., Semakin D. O., Buzmakova N. A. Hepatoprotective Activity of Pine cones Extract. *Drug development & registration*. 2023;12(4):128–133. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1613.
3. Gillissen A., Schmidt H.H.-J. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Advances in Therapy*. 2020;37(4):1279–1301. DOI: 10.1007/s12325-020-01251-y.
4. Safarpour S., Safarpour S., Moghadamnia A. A., Kazemi S., Ebrahimpour A., Shirafkan F. The protective effects of silymarin nanoemulsion on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal toxicity in rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2023;31(8):101672. DOI: 10.1016/j.jsps.2023.06.005.
5. Di Costanzo A., Angelico R. Formulation Strategies for Enhancing the Bioavailability of Silymarin: The State of the Art. *Molecules*. 2019;24(11):2155. DOI: 10.3390/molecules24112155.
6. Gusev K. A., Maimistov D. N., Pavlovsky V. I., Aliev A. R., Pavlovsky A. V., Ivanova O. V., Tsyrenov D. O., Flisyuk E. V. Development of the Composition and Technology for Production a Solid Dispersion System by Hot Melt Extrusion to Increase the Bioavailability of the Active Substance. *Drug development & registration*. 2022;11(4):108-115. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-108-115.
7. Bhalani D.V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A.K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*. 2022;10(9):2055. DOI: 10.3390/biomedicines10092055.

8. Zhang X., Xing H., Zhao Y., Ma Z. Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):74. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030074.
9. Kim D., Kim Y., Tin Y.-Y., Soe M.-T.-P., Ko B., Park S., Lee J. Recent Technologies for Amorphization of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1318. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081318.
10. Baghel S., Cathcart H., O'Reilly N. J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;105(9):2527–2544. DOI: 10.1016/j.xphs.2015.10.008.
11. Sheskey P. J., Cook W. G., Cable C. G., editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press; 2017. 1216 p.
12. Nair A. R., Lakshman Y. D., Anand V. S. K., Sree K. S. N., Bhat K., Dengale S. J. Overview of extensively employed polymeric carriers in solid dispersion technology. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21:309. DOI: 10.1208/s12249-020-01849-z.
13. Bhujbal S. V., Mitra B., Jain U., Gong Y., Agrawal A., Karki S., Taylor L. S., Kumar S., Zhou Q. (T.). Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021;11(8):2505–2536. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.05.014.
14. Peres B. A., Procyuk A. P., Zelencova A. B., Kauhova I. E., Aroyan M. V., Novikova E. K. Development of Technology of Phytosubstantiation of *Silybum marianum* L. Fruits as a Component of Complex Therapy of Liver Diseases. *Drug development & registration*. 2023;12(4):101–110. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1582.
15. Krasnyuk (Jr.) I. I., Naryshkin S. R., Krasnyuk I. I., Belyatskaya A. V., Stepanova O. I., Bobrov I. S., Yankova V. G., Rau J. V., Vorobiev A. N. Effect of solid dispersions on the solubility of metronidazole. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(3):195–204. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204.
16. Sherikar A., Mohd Siddique M. U., More M., Goyal S. N., Milivojevic M., Alkahtani S., Alarifi S., Hasnain M. S., Kumar Nayak A. Preparation and Evaluation of Silymarin-Loaded Solid Eutectic for Enhanced Anti-Inflammatory, Hepatoprotective Effect: In Vitro–In Vivo Prospect. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;1818538. DOI: 10.1155/2021/1818538.