Оригинальная статья / Research article

УДК 615.322; 615.014.21

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2194

Check for updates

CC BY 4.0

Разработка технологии получения комбинированного гепатопротекторного средства

И. Е. Каухова✉, О. Н. Абросимова, Б. А. Перес, Н. Ю. Сипкина, Е. К. Новикова, И. Е. Смехова, А. Л. Марченко

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: И. Е. Каухова – https://orcid.org/0000-0002-0896-6956;
О. Н. Абросимова – https://orcid.org/0000-0002-0274-0139;
Б. А. Перес – https://orcid.org/0000-0001-9917-9538;
Н. Ю. Сипкина – https://orcid.org/0000-0001-7501-825;
Е. К. Новикова – https://orcid.org/0000-0002-2602-0697;
И. Е. Смехова – https://orcid.org/0000-0002-0013-4784;
А. Л. Марченко – https://orcid.org/0000-0002-8049-6207.

Статья поступила: 02.10.2025 **Статья принята в печать:** 22.10.2025 **Статья опубликована:** 24.10.2025

Резюме

Введение. Одной из широких групп лекарств, применяемых в рамках комплексной терапии на разных стадиях поражения печени, являются гепатопротекторы. В клинической практике они применяются в виде отдельных препаратов или в комбинациях. Комбинированный препарат определяется как препарат, содержащий два или больше активных биологических вещества, которые действуют комплексно в организме человека при использовании для профилактики и лечения заболеваний или для восстановления и поддержания состояния здоровья. Комбинированные препараты применяются для повышения эффективности лечения, уменьшения побочных эффектов, упрощения приема лекарственных препаратов или помощи при одновременном лечении нескольких симптомов. Наиболее часто в комбинациях изучаются и применяются следующие хорошо известные гепатотропные средства: эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновая кислота, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), силимарин. Следует отметить, что хотя фармакологическое действие УДХК и препаратов расторопши изучено хорошо, однако технологических исследований по созданию комбинированных лекарственных средств на их основе не проводилось.

Цель. Разработка технологии получения комбинированного гепатопротекторного средства в виде твердых кишечнорастворимых желатиновых капсул с гранулами, содержащими в качестве активных субстанций УДХК и сухой экстракт расторопши пятнистой в виде твердой дисперсной системы.

Материал и методы. В качестве субстанций в состав разрабатываемого комбинированного препарата гепатопротекторного действия входит УДХК и твердая дисперсная система сухого экстракта расторопши (ТДС СЭР). Твердые желатиновые кишечнорастворимые капсулы наполняли гранулами, содержащими ТДС СЭР и УДХК, с помощью настольной ручной капсулонаполняющей машинки ProFiller 3600, размер капсул – 2. Было наработано 3 серии твердых желатиновых капсул с гранулами ТДС СЭР и УДХК. Проведена стандартизация капсул в соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации (ГФ РФ) XV издания, ОФС.1.4.1.0005 «Капсулы», по показателям: описанию, подлинности, количественному содержанию суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, количественному содержанию УДХК, однородности массы, распадаемости и растворению.

Результаты и обсуждение. При разработке состава гранул с ТДС СЭР и УДХК методом влажной грануляции в качестве вспомогательных веществ использовали микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) или крахмал как дезинтегратор, магния стеарат как лубрикант, в качестве связующего вещества – 5%-й водный раствор картофельного крахмала. Сравнивали полученные составы по показателям качества и по технологическим свойствам. Было установлено, что гранулы, в состав которых входит МКЦ, имеют лучшие технологические свойства: потерю в массе при высушивании, степень гигроскопичности, насыпную плотность, индекс Карра, коэффициент Хауснера, сыпучесть. Для капсул с гранулами ТДС СЭР и УДХК определены показатели качества, они стандартизованы в соответствии с ОФС «Капсулы» по показателям: описанию, подлинности, количественному содержанию суммы флавоноидов в пересчете на силибин,

© Каухова И. Е., Абросимова О. Н., Перес Б. А., Сипкина Н. Ю., Новикова Е. К., Смехова И. Е., Марченко А. Л., 2025
© Kauhova I. E., Abrosimova O. N., Perez B. A., Sipkina N. Y., Novikova E. K., Smekhova I. E., Marchenko A. L., 2025

количественному содержанию УДХК, однородности массы дозированных лекарственных форм, распадаемости, растворению. При выполнении теста «Растворение» определяли высвобождение силибина и УДХК к 30, 45 и 60 мин. Высвобождение силибина контролировали спектрофотометрически при длине волны λ = 289 нм, высвобождение УДХК – методом ВЭЖХ в соответствии с фармакопеей США USP 44 – NF 39. Установлено, что за 45 мин высвободилось 89,0 ± 0,5 % силибина и 97,0 ± 0,3 % УДХК.

Заключение. Разработан состав гранул с ТДС СЭР и УДХК, где в качестве дезинтегранта использована МКЦ, лубриканта – магния стеарат, связующего вещества – 5%-й водный раствор картофельного крахмала. Определены технологические свойства гранул и показатели качества. Разработана технология получения кишечнорастворимых капсул, наполненных гранулами, содержащими ТДС СЭР и УДХК. Определены показатели качества, и капсулы стандартизованы по ОФС «Капсулы» по показателям: описанию, подлинности, количественному содержанию суммы флавоноидов в пересчете на силибин (методом УФ спектроскопии), количественному содержанию УДХК (методом ВЭЖХ), однородности массы дозированных лекарственных форм, распадаемости, растворению. Изучены профили высвобождения активной фармацевтической субстанции из кишечнорастворимых капсул и установлено, что к 45 мин высвободилось 89,0 ± 0,5 % суммы флаволигнанов в пересчете на силибин и 97,0 ± 0,3 % УДХК, что соответствует требованиям ГФ РФ XV.

Ключевые слова: комбинированное гепатопротекторное средство, урсодезоксихолевая кислота, твердая дисперсная система сухого экстракта расторопши, твердые кишечнорастворимые желатиновые капсулы

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. Н. Ю. Сипкина провела экспериментальную работу по определению УДХК в образцах. Б. А. Перес, И. Е. Каухова, О. Н. Абросимова, Н. Ю. Сипкина, Е. К. Новикова, И. Е. Смехова, А. Л. Марченко участвовали в планировании и обсуждении результатов исследования и интерпретации полученных данных, написании текста статьи.

Для цитирования: Каухова И. Е., Абросимова О. Н., Перес Б. А., Сипкина Н. Ю., Новикова Е. К., Смехова И. Е., Марченко А. Л. Разработка технологии получения комбинированного гепатопротекторного средства. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(4). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2194

Development of a technology for a combined hepatoprotective agent

Irina E. Kauhova✉, Olesya N. Abrosimova, Byron A. Perez, Nadezhda Y. Sipkina, Ekaterina K. Novikova, Irina E. Smekhova, Alexei L. Marchenko

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

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

ORCID: Irina E. Kauhova – https://orcid.org/0000-0002-0896-6956;
Olesya N. Abrosimova – https://orcid.org/0000-0002-0274-0139;
Byron A. Perez – https://orcid.org/0000-0001-9917-9538;
Nadezhda Y. Sipkina – https://orcid.org/0000-0001-7501-825;
Ekaterina K. Novikova – https://orcid.org/0000-0002-2602-0697;
Irina E. Smekhova – https://orcid.org/0000-0002-0013-4784;
Alexei L. Marchenko – https://orcid.org/0000-0002-8049-6207.

Received: 02.10.2025 **Accepted:** 22.10.2025 **Published:** 24.10.2025

Abstract

Introduction. Hepatoprotectors are one of the broad drug groups used in complex therapy at different stages of liver damage. In clinical practice, hepatoprotective agents are used in form of individual or combined drugs. A combined drug is defined as a preparation containing two or more active biological substances that act together in the human body to prevent and treat diseases or to restore and maintain health. Combined drugs are used to increase the treatment effectiveness, reduce side effects, simplify medication intake, or help to treat multiple symptoms at the same time. Often the following well-known hepatotropic agents are most studied and used in combinations: essential phospholipids, glycyrrhizic acid, ursodeoxycholic acid and silymarin. It should be noted that although the pharmacological action of ursodeoxycholic acid and milk thistle preparations has been well studied, no technological research has been conducted to create combined medicines based on them.

Aim. Development of a technology for a combined hepatoprotective agent in form of solid enteric-soluble gelatin capsules with granules containing ursodeoxycholic acid and milk thistle dry extract in form of a solid dispersion system as active substances.

Material and methods. Ursodeoxycholic acid and the solid dispersion system of milk thistle dry extract are included as substances in the formulation of the combined hepatoprotective drug. Solid intestinal-soluble gelatin capsules were filled with granules containing a solid dispersion system of milk thistle dry extract and ursodeoxycholic acid using a ProFiller 3600 desktop manual capsule filling machine, capsule size "2". 3 series of solid gelatin capsules with granules were developed. The capsules standardization was carried out in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. The following indicators were determined: description, authenticity, quantitative content of the amount of flavolignans in terms of silybin, quantitative content of ursodeoxycholic acid, mass uniformity of dosage forms, disintegration and dissolution.

Results and discussion. The granules formulation was developed by wet granulation, microcrystalline cellulose as disintegrator, magnesium stearate as lubricant, and 5 % aqueous solution of potato starch were used as excipients. The obtained formulations were compared in terms of quality and technological properties. It was found that granules containing microcrystalline cellulose have the best technological properties, such as weight loss during drying, hygroscopicity, bulk density, Carr index, Hausner coefficient, flowability. For capsules with granules, quality indicators were determined and standardized according to the POA (pharmacopeia official article) "Capsules" in terms of quality indicators: description, authenticity, quantitative content of the amount of flavonoids in terms of silybin, quantitative content of ursodeoxycholic acid, mass uniformity of dosage forms, disintegration and dissolution. When performing the "Dissolution" test, the release of silybin and UDCA was determined in 30, 45 and 60 minutes. The release of silybin was monitored by spectroscopy at a wavelength of $\lambda = 289$ nm and the release of ursodeoxycholic acid by high–performance liquid chromatography (HPLC) in accordance with the US pharmacopoeia, USP 44 – NF 39. It was determined that 89.0 ± 0.5 % of silybin was released in 45 minutes, during which time 97.0 ± 0.3 % of ursodeoxycholic acid was released.

Conclusion. The granules formulation with a solid dispersion system of milk thistle dry extract and ursodeoxycholic acid has been developed. Microcrystalline cellulose is used as disintegrant, magnesium stearate as lubricant, and 5% aqueous solution of potato starch as binder. The technological properties of the granules and quality indicators are determined. The technology of intestinal-soluble capsules filled with granules has been developed. The quality indicators were determined and standardized according to quality indicators: description, authenticity, quantitative content of the amount of flavonoids in terms of silybin (by UV spectroscopy), quantitative content of ursodeoxycholic acid (by HPLC), mass uniformity of dosage forms, disintegration and dissolution. The releasing profiles of the active pharmaceutical substance from enteric capsules were studied and it was found that 89.0 ± 0.5 % of the amount of flavolignans in terms of silybin and 97.0 ± 0.3 % of ursodeoxycholic acid were released by 45 minutes, respectively, which meets the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition.

Keywords: combined hepatoprotective agent, ursodeoxycholic acid, solid dispersion system of milk thistle dry extract, hard enteric gelatin capsules

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. Byron A. Perez performed the experiment and processed the data obtained. Nadezhda Y. Sipkina conducted experimental work to determine ursodeoxycholic acid in samples. Byron A. Perez, Irina E. Kaukhova, Olesya N. Abrosimova, Nadezhda Y. Sipkina, Ekaterina K. Novikova, Irina E. Smekhova and Alexei L. Marchenko participated in the planning and discussion of the results, the data interpretation and the writing of this paper.

For citation: Kauhova I. E., Abrosimova O. N., Perez B. A., Sipkina N. Y., Novikova E. K., Smekhova I. E., Marchenko A. L. Development of a technology for a combined hepatoprotective agent. *Drug development & registration*. 2025;14(4). (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2194

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в гепатотропной терапии широко используются комбинированные пероральные лекарственные средства, содержащие действующие вещества, оказывающие комплексное воздействие при защите и восстановлении печени на ранних стадиях заболевания [1].

Комбинированный препарат определяется как препарат, содержащий два или больше активных биологических вещества, которые в организме человека действуют комплексно при использовании для профилактики и лечения заболеваний или для восстановления и поддержания состояния здоровья. Комбинированные препараты применяются для повышения эффективности лечения, уменьшения побочных эффектов, упрощения приема лекарств или помощи при одновременном лечении нескольких симптомов [1, 2].

Одним из перспективных направлений является разработка лекарственных средств, в состав которых включена урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Для повышения эффективности представляет интерес ее комбинирование с гепатотропным средством растительного происхождения – сухим экстрактом расторопши пятнистой плодов (СЭР) [3–9].

Субстанция экстракта расторопши силибинин обладает плохой биодоступностью, что обусловлено, в частности, кристаллическим состоянием и низкой растворимостью в воде при комнатной температуре флаволигнанов силимарина, а также их плохой абсорбцией [10, 11]. По этой причине он относится к четвертому классу БКС и, следовательно, демонстрирует ограниченную биодоступность из лекарственных препаратов. Для повышения растворимости сухого экстракта расторопши была разработана твердая дисперсная система (ТДС), позволившая повы-

сить биодоступность фитосубстанции за счет увеличения степени высвобождения силибина из ТДС экстракта в 3 раза по сравнению с контрольным образцом СЭР [12, 13].

Следует отметить, что, хотя фармакологическое действие УДХК и препаратов расторопши изучено хорошо, технологических исследований по созданию комбинированных лекарственных средств на их основе не проводилось.

В связи с вышеизложенным **целью данного исследования** явилась разработка технологии получения комбинированного гепатопротекторного средства в виде твердых кишечнорастворимых желатиновых капсул с гранулами, содержащими в качестве активных субстанций урсодезоксихолевую кислоту и сухой экстракт расторопши пятнистой в виде твердой дисперсной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Объектами исследования служили твердая дисперсная система сухого экстракта расторопши (ТДС СЭР), разработанная на кафедре промышленной технологии лекарственных препаратов им. Ю. К. Сандера ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России [12], субстанция УДХК (Zhongshan Belling Biotechnology Co., Ltd., Китай) и вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) (марка 102, CAS № 9004-34-6, ООО «ПраймКемикалсГрупп», Россия), стеарат магния (CAS № 557-04-0, ООО «ПраймКемикалсГрупп», Россия), крахмал картофельный (CAS № 9005-25-8, ООО «ПраймКемикалсГрупп», Россия). В качестве готовой лекарственной формы были выбраны голубые цилиндрические твердые желатиновые кишечнорастворимые капсулы размером 2 и длиной замка от 17,5 ± 0,7 мм (ООО «ФармаПак», Россия) на основе желатина, гипромеллозы фталата, диоксида титана и брильянтового синего (E133).

Методы и оборудование

1. Разработка состава и технологии получения гранул с ТДС СЭР и УДХК

Проведены исследования по разработке состава гранул, содержащих ТДС СЭР на основе поливинилпирролидон-винилацетата 64 – ПВПВА 64 в соотношении 1:10 и УДХК. В качестве вспомогательных веществ использовали МКЦ как дезинтегратор, магния стеарат как лубрикант, в качестве связующего вещества – 5%-й водный раствор картофельного крахмала. Исследуемые составы гранул представлены в таблице 1.

Компоненты, входящие в состав гранул, взвешивали на весах лабораторных CE224-C (ООО «Сартогосм», Россия) с точностью 0,001 г. В лабораторном смесителе объемом 0,5 л (Bosch GmbH, Германия) предварительно осуществляли смешение компонентов. Смесь порошков увлажняли достаточным количеством 5%-го водного раствора крахмала картофельного. Влажную массу гранулировали через сито-гранулятор с размером ячеек 3 мм, затем сушили до остаточной влажности 2 % в сушильном шкафу OF-12G (Jeio Tech, Корея) при температуре 50–55 °С. Высушенный гранулят калибровали через сито с размером ячеек 1 мм. Лубрикант (стеарат магния) просеивали через сито с размером ячеек 0,25 мм. Гранулят перемешивали с лубрикантом в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка» (универсальный привод AR 403, ERWEKA GmbH, Германия) в течение 5 мин. Гранулы расфасовывали в маркированные стеклянные контейнеры темного стекла и хранили при комнатной температуре 25 ± 5 °С. В лабораторных условиях наработано по 100,0 г гранул состава № 1 и состава № 2.

Таблица 1. Составы исследуемых гранул

Table 1. Compositions of the studied granules

Содержание компонента на 1 капсулу, мг Component content per 1 capsule, mg	Состав Composition	
	№ 1	№ 2
ТДС сухого экстракта Solid dispersion of dry extract	180 ± 9	180 ± 9
УДХК Ursodeoxycholic acid	130 ± 7	130 ± 7
Крахмал картофельный Potato starch	13,3 ± 0,7	–
МКЦ Microcrystalline cellulose	–	13,3 ± 0,7
5%-й раствор крахмала картофельного 5% potato starch solution	6,03 ± 0,30	6,03 ± 0,30
Магния стеарат Magnesium stearate	0,67 ± 0,03	0,67 ± 0,03

2. Получение комбинированного средства с гранулами ТДС СЭР и УДХК в твердых кишечнорастворимых желатиновых капсулах

Твердые желатиновые кишечнорастворимые капсулы размером 2 наполняли гранулами с помощью настольной ручной капсулонаполняющей машинки ProFiller 3600 (Torpac Inc., США). Наполненные капсулы расфасовывали в маркированные банки из темного стекла, укупоривали натягиваемой крышкой и хранили при комнатной температуре 25 ± 5 °С. Было наработано 3 серии.

3. Исследование показателей качества гранул и капсул, наполненных гранулами

Показатели качества: ситовой анализ (лазерный анализатор размера частиц «Микросайзер-201С», Россия); насыпная плотность (тестер насыпной плотности SVM 221, ERWEKA GmbH, Германия); потеря в массе при высушивании (влагомер термогравимет-

рический инфракрасный «Эвлас-2М», Россия); гигроскопичность (климатическая камера HPP110, Memmert, Германия); однородность массы наполненных гранулами капсул в соответствии с ГФ РФ XV, ОФС.1.4.2.0009 «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Анализы были проведены согласно методикам, приведенным в ГФ РФ XV[1].

Количественное определение флаволигнанов в пересчете на силибин проводили в соответствии с ГФ РФ XV (спектрофотометр СФ-2000, Россия), содержание УДХК определяли методом ВЭЖХ в соответствии с фармакопеей США USP 44 – NF 39 [14] (высокоэффективный жидкостной хроматограф с рефрактометрическим детектором Flexar, PerkinElmer, США).

4. Распадаемость капсул

Распадаемость наполненных капсул была определена по методике 1, описанной в ГФ XV, ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость твердых лекарственных форм»[2], при помощи тестера распадаемости ERWEKA ZT 221 (ERWEKA GmbH, Германия). Испытание проводилось в двух средах (кислой и буферной) по 6 единиц (капсул) при температуре 37,0 ± 0,5 °С. Капсулы помещались в кислую среду в 1000 мл раствора хлористоводородной кислоты с pH 1,0 ± 0,2, в течение указанного времени (не менее 1 ч) капсулы оставались неповрежденными. Затем удаляли кислую среду и капсулы помещали в буферную среду объемом 500 мл фосфатного буферного раствора с pH 6,8 ± 0,5, приготовленного по ОФС.1.3.0003 «Буферные растворы», капсулы должны распадаться в течение 60 мин.

5. Определение высвобождения силибина

Пробы испытуемого раствора по 5 мл отбирали через 30, 45 и 60 мин после начала испытания, отфильтровывали через мембранный фильтр PES с диаметром пор от 0,45 мкм (TRP, Швейцария). Оптическую плотность испытуемых проб измеряли на спектрофотометре при длине волны 289 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения. В качестве раствора сравнения использовался фосфатный буферный раствор с pH 6,85.

Определение содержания суммы флаволигнанов в пересчете на силибин в процентах (X) проводили с использованием величины удельного показателя поглощения силибина по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 500\,000}{A_{1\,\text{см}}^{1\,\%} \cdot a \cdot (100 - W)},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора; $A_{1\,\text{см}}^{1\,\%}$ – удельный показатель поглощения раствора силибина при длине волны 289 нм, равный 450; a – количество СЭР, содержащегося в каждой испытуемой капсуле, г; W – влажность гранулята, %.

6. Определение высвобождения УДХК

Количественное содержание УДХК определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В качестве подвижной фазы использовался свежеприготовленный раствор, содержащий ацетонитрил и раствор натрия дигидрофосфата (0,78 г/л) в соотношении 45 : 55 по объему.

Приготовление стандартного образца: 25 мг (точная навеска) стандарта УДХК (количественное содержание стандарта – 99,17 %) помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводили объем раствора метанолом до метки. Затем 1 мл стандартного раствора УДХК помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводили объем раствора подвижной фазой до метки (концентрация – 0,25 мг/мл).

Испытуемые растворы УДХК по 5 мл (пробы, отобранные через 30, 45 и 60 мин после начала испытания) помещали в стеклянные бюксы вместимостью 10 мл, затем пробы отфильтровывали через мембранный фильтр PES с диаметром пор от 0,45 мкм (TRP, Швейцария). В качестве стандартного образца использовали «Урсодиол Стандарт» (USP, серия R085U0).

Образцы стандартного и испытуемого образца по 2 мл проанализированы при следующих хроматографических условиях.

Колонка:	250 × 4,6 мм, 5 мкл, Intersil ODS-2 (силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии).
Скорость потока:	1,0 мл/мин.
Температура колонки:	35 °С.
Детектор:	рефрактометрический.
Температура ячейки детектора:	35 °С.
Поляризация:	положительная.
Чувствительность детектора:	125.

Расчет количества УДХК, высвободившейся из капсул, проводили по формуле:

$$X = 100\,000(R_U/R_S)\,(C/W),$$

где X – УДХК, %; R_U – площадь пика испытуемого образца; R_S – площадь пика стандартного образца; C –

[1] Государственная Фармакопея Российской Федерации. XV издание. Доступно по: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/ Ссылка активна на 01.10.2025.

[2] Государственная Фармакопея Российской Федерации. XV издание. ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость твердых лекарственных форм». Доступно по: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-2/raspadaemost-tvyerdykh-lekarstvennykh-form-/ Ссылка активна на 01.10.2025.

концентрация стандартного образца; *W* – количество УДХК в капсуле, мг.

Статистическую обработку результатов исследований проводили в соответствии с ГФ РФ XV, ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При разработке технологии получения гранул с ТДС СЭР и УДХК был изучен ряд составов и определены показатели качества. Результаты представлены в таблице 2.

По результатам ситового анализа отмечено, что гранулы состава № 2 имеют меньший разброс по фракционному составу, поскольку 74,41 % гранул имеют размер частиц от 355 мкм до 1 мм, по сравнению с гранулами состава № 1, в которых 87,20 % гранул имеют размер частиц от 355 мкм до 1,4 мм. Результаты определения фракционного состава гранул представлены на рисунке 1.

Таким образом, установлено, что по показателям качества разработанные составы гранул соответствуют требованиям ГФ РФ XV. Однако гранулы состава № 2 обладают лучшими свойствами по следующим показателям: потере в массе при высушивании, степени гигроскопичности, насыпной плотности, степени сыпучести и фракционному составу. Гранулы состава № 2 были использованы в дальнейшем в технологии получения нового комбинированного лекарственного средства для гепатотропной терапии.

Твердые желатиновые кишечнорастворимые капсулы наполняли гранулами состава № 2. Определяли показатели качества полученных капсул с гранулами. Результаты представлены в таблице 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для комбинированного гепатопротекторного средства разработан состав гранул с ТДС сухого экстракта расторопши и УДХК, где в качестве дезинтегранта использована МКЦ, лубриканта – магния стеарат, связующего – 5%-й водный раствор картофельного крахмала. Определены технологические свойства и показатели качества гранул.

Разработана технология получения кишечнорастворимых капсул, наполненных гранулами, содержащими ТДС СЭР и УДХК. Определены показатели качества и капсулы стандартизованы по ОФС «Капсулы» по показателям качества: описанию, подлинности, количественному содержанию суммы флавоноидов в пересчете на силибин (методом УФ спектроскопии), количественному содержанию УДХК (методом ВЭЖХ), однородности массы дозированных лекарственных форм, распадаемости, растворению. Изучены профили высвобождения АФС из кишечнорастворимых капсул и установлено, что к 45 мин высвободилось 89,0 ± 0,5 % суммы флаволигнанов в пересчете на силибин и 97,0 ± 0,3 % УДХК соответственно, что соответствует требованиям ГФ РФ XV.

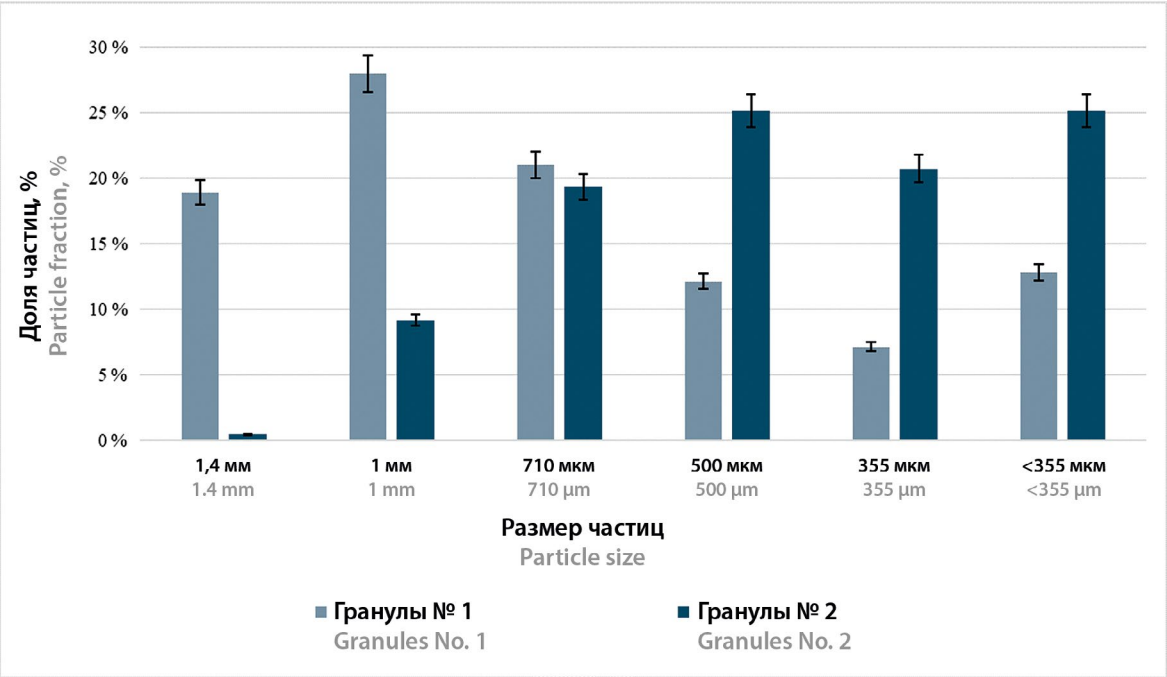

Рисунок 1. Результаты ситового анализа разработанных составов гранул

Figure 1. Results of sieve analysis of the developed granule compositions

Таблица 2. Показатели качества гранул

Table 2. Quality indicators of granules

Показатель Indicator	**Метод** Method	**Норма** Specification	**Экспериментальные значения** Results	
			Состав № 1 Composition № 1	**Состав № 2** Composition № 2
Описание Description	Визуально Visually	Гранулы светло-желтого цвета, круглой формы, без запаха Light yellow granules with round shape, odorless	Соответствует Match	Соответствует Match
Подлинность Authenticity	ТДС СЭР УФ-спектроскопия в видимой области, λ = 289 нм Solid dispersion milk thistle dry extract UV spectroscopy in the visible region, λ = 289 nm	УФ-спектр испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 330 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 289 ± 3 нм The UV spectrum of the test solution in the wavelength range from 250 to 330 nm should have an absorption maximum at wavelength of 289 ± 3 nm	Соответствует Match	Соответствует Match
	УДХК ВЭЖХ Ursodeoxycholic acid HPLC	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО УДХК The retention time of the main peak in the chromatogram of the test solution should correspond to the retention time of the main peak in the chromatogram of the standard sample solution of ursodeoxycholic acid	Соответствует Match	Соответствует Match
Потеря в массе при высушивании, % Weight loss on drying, %	ОФС.1.2.1.0010 GM. 1.2.1.0010	Не более 5 % No more than 5 %	4,3 ± 0,2	3,3 ± 0,4
Гигроскопичность, % Hygroscopicity, %	ОФС.1.1.0042 GM.1.1.0042	Увеличение в массе не более 15 % Increase in weight no more than 15 %	4,16 ± 0,02	3,07 ± 0,50
Насыпная плотность, г/см^3 Bulk weight before compaction, g/cm^3	ОФС.1.4.2.0024 GM. 1.4.2.0024	–	0,64 ± 0,02	0,74 ± 0,04
Индекс Карра, % Carr index, %		–	12,3	9,76
Коэффициент Хауснера Hausner coefficient		-	1,14	1,11
Сыпучесть, с Flowability, s	ОФС.1.4.2.0016 GM.1.4.2.0016	–	2,30 ± 0,17	2,27 ± 0,15
Ситовой анализ, % Sieve analysis, %	ОФС.1.4.2.0032 GM.1.4.2.0032	Доля одной фракции не более 30 % The share of one fraction is no more than 30 %	Соответствует Match	Соответствует Match

Таблица 3. **Показатели качества капсул с гранулами**

Table 3. **Quality indicators of capsules with granules**

Показатель Indicator	**Метод** Method	**Норма** Specification	**Экспериментальные значения** Results
Описание Description	Визуально Visually	Одноцветные голубые капсулы цилиндрической формы, размер 2, с гранулами светло-желтого цвета внутри Single-color blue cylindrical capsules, size «2» with light yellow granules inside	
Подлинность Authenticity	ТДС СЭР ОФС.1.4.2.0014 УФ-спектроскопия в видимой области, λ = 289 нм Solid dispersion milk thistle extract GM. 1.4.2.0014 UV spectroscopy in the visible region, λ = 289 nm	УФ-спектр испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 330 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны 288 ± 3 нм The UV spectrum of the test solution in the wavelength range from 250 to 330 nm should have an absorption maximum at a wavelength of 288 ± 3 nm	Соответствует Match
	УДХК ВЭЖХ Ursodeoxycholic acid HPLC	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора СО УДХК The retention time of the main peak in the chromatogram of the test solution should correspond to the retention time of the main peak in the chromatogram of the standard sample solution of ursodeoxycholic acid	Соответствует Match
Количественное содержание в капсуле в расчете на среднюю массу одной капсулы, мг Qualitive content in the capsule, counted by the main mass of one capsule, mg	ОФС.1.4.1.0005 GM.1.4.1.0005	ТДС СЭР 171–189 Solid dispersion milk thistle extract 171–189	Соответствует Match
		УДХК 124–136 Ursodeoxycholic acid 124–136	Соответствует Match
Однородность массы дозированных 6 лекарственных форм, % Mass uniformity of dosage forms, %	ОФС.1.4.2.0009 GM.1.4.2.0009	Допустимое отклонение 7,5 % Permissible desviation 7,5 %	Соответствует Match

Окончание таблицы 2

Показатель Indicator	**Метод** Method	**Норма** Specification	**Экспериментальные значения** Results
Распадаемость, мин Disintegration, min	ОФС.1.4.2.0013 GM.1.4.2.0013	Отсутствие повреждений в кислой среде с pH 1,0 в течение не менее 60 мин No damage in an acid medium with pH 1,0 for at least 60 min	Соответствует Match
		Распад в фосфатном буфере pH 6,8 в течение 60 мин Decomposition in phosphate buffer pH 6.8 for 60 min	Соответствует Match
Растворение, % Dissolution, %	СЭР УФ-спектроскопия в видимой области, λ = 289 нм Milk thistle extract UV spectroscopy in the visible region, λ = 289 nm	В кислой среде с pH 1,0 должно высвободиться не более 10 % ДВ через 120 мин In an acid medium with a pH of 1.0, no more than 10 % of the active substance should be released after 120 min	Соответствует Match
		В буферной среде с pH 6,8 должно высвободиться не менее 75 + 5 % ДВ через 45 мин In a buffer medium with pH 6.8, at least 75 + 5 % of the active substance should be released after 45 min	89,0 ± 0,5 % Соответствует 89,0 ± 0,5 % Match
	УДХК ВЭЖХ Ursodeoxycholic acid HPLC	В кислой среде должно высвободиться не более 10 % ДВ через 120 мин In an acidic environment with a pH of 1.0, no more than 10 % of the active substance should be released after 120 min	Соответствует Match
		В буферной среде с pH 6,8 должно высвободиться не менее 75 + 5 % ДВ через 45 мин In a buffer medium with pH 6.8, at least 75 + 5 % of the active substance should be released after 45 min	97,0 ± 0,3 % Соответствует 97,0 ± 0,3 % Match
Упаковка Package	В банках из темного стекла с натягиваемой крышкой In dark glass jars with pull-on lids		
Хранение Storage	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C In a dry, dark place at a temperature not exceeding 25 °C		

ЛИТЕРАТУРА

1. Оковитый С. В., Райхельсон К. Л., Приходько В. А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(7):5–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20.
2. Pljevljakušic D., Bigović D., Janković T., Jelačić S., Šavikin K. Sandy Everlasting (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench): Botanical, Chemical and Biological. *Frontiers in Plant Science*. 2018;9:1123. DOI: 10.3389/fpls.2018.01123.
3. Gillessen 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. Aziz M., Saeed F., Ahmad N., Ahmad A., Afzaal M., Hussain S., Mohamed A. A., Alamri M. S., Anjum F. M. Biochemical profile of milk thistle (*Silybum Marianum* L.) with special reference to silymarin content. *Food Science & Nutrition*. 2020;9(1):244–250. DOI: 10.1002/fsn3.1990.
5. Chen Q., Hu A., Ma A., Jiang F., Xiao Y., Chen Y., Huang R., Yang T., Zhou J. Effectiveness of Prophylactic Use of Hepatoprotectants for Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Population-Based Cohort Analysis Involving 6,743 Chinese Patients. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:813682. DOI: 10.3389/fphar.2022.813682.
6. Girish C., Pradhan S. C. Hepatoprotective activities of picroliv, curcumin, and ellagic acid compared to silymarin on carbon–tetrachloride–induced liver toxicity in mice. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2012;3(2):149–155. DOI: 10.4103/0976-500X.95515.
7. Torres González L., Waksman Minsky N., Muñoz Espinosa L. E., Salazar Aranda R., Pérez Meseguer J., Cordero Pérez P. In vitro assessment of hepatoprotective agents against damage induced by acetaminophen and CCl_4. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017;17(1):39. DOI: 10.1186/s12906-016-1506-1.
8. Yang L., Liu Q., Zhang H., Wang Y., Li Y., Chen S., Song G., Ren L. Silibinin improves nonalcoholic fatty liver by regulating the expression of miR-122: An *in vitro* and *in vivo* study. *Molecular Medicine Reports*. 2021;23(5):335. DOI: 10.3892/mmr.2021.11974.
9. Ou Q., Weng Y., Wang S., Zhao Y., Zhang F., Zhou J., Wu X. Silybin Alleviates Hepatic Steatosis and Fibrosis in NASH Mice by Inhibiting Oxidative Stress and Involvement with the Nf–κB Pathway. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018;63(12):3398–3408. DOI: 10.1007/s10620-018-5268-0.
10. Christodoulou E., Kechagia I.-A., Tzimas S., Balafas E., Kostomitsopoulos N., Archontaki H., Dokoumetzidis A., Valsami G. Serum and tissue pharmacokinetics of silibinin after per OS and I.V. administration to mice as a HP–β–CD lyophilized product. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;493(1–2):366–373. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.07.060.
11. 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.
12. 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. DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1971.
13. 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.
14. Sharma A., Nagalli S. Chronic Liver Diseases. Florida: StatPearls Publishing; 2023.

REFERENCES

1. Okovityi S. V., Raikhelson K. L., Prikhodko V. A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):5–20. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20.
2. Pljevljakušic D., Bigović D., Janković T., Jelačić S., Šavikin K. Sandy Everlasting (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench): Botanical, Chemical and Biological. *Frontiers in Plant Science*. 2018;9:1123. DOI: 10.3389/fpls.2018.01123.
3. Gillessen 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. Aziz M., Saeed F., Ahmad N., Ahmad A., Afzaal M., Hussain S., Mohamed A. A., Alamri M. S., Anjum F. M. Biochemical profile of milk thistle (*Silybum Marianum* L.) with special reference to silymarin content. *Food Science & Nutrition*. 2020;9(1):244–250. DOI: 10.1002/fsn3.1990.
5. Chen Q., Hu A., Ma A., Jiang F., Xiao Y., Chen Y., Huang R., Yang T., Zhou J. Effectiveness of Prophylactic Use of Hepatoprotectants for Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Population-Based Cohort Analysis Involving 6,743 Chinese Patients. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:813682. DOI: 10.3389/fphar.2022.813682.
6. Girish C., Pradhan S. C. Hepatoprotective activities of picroliv, curcumin, and ellagic acid compared to silymarin on carbon–tetrachloride–induced liver toxicity in mice. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2012;3(2):149–155. DOI: 10.4103/0976-500X.95515.
7. Torres González L., Waksman Minsky N., Muñoz Espinosa L. E., Salazar Aranda R., Pérez Meseguer J., Cordero Pérez P. In vitro assessment of hepatoprotective agents against damage induced by acetaminophen and CCl_4. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017;17(1):39. DOI: 10.1186/s12906-016-1506-1.
8. Yang L., Liu Q., Zhang H., Wang Y., Li Y., Chen S., Song G., Ren L. Silibinin improves nonalcoholic fatty liver by regulating the expression of miR-122: An *in vitro* and *in vivo* study. *Molecular Medicine Reports*. 2021;23(5):335. DOI: 10.3892/mmr.2021.11974.

9. Ou Q., Weng Y., Wang S., Zhao Y., Zhang F., Zhou J., Wu X. Silybin Alleviates Hepatic Steatosis and Fibrosis in NASH Mice by Inhibiting Oxidative Stress and Involvement with the Nf–κB Pathway. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018;63(12):3398–3408. DOI: 10.1007/s10620-018-5268-0.
10. Christodoulou E., Kechagia I.-A., Tzimas S., Balafas E., Kostomitsopoulos N., Archontaki H., Dokoumetzidis A., Valsami G. Serum and tissue pharmacokinetics of silibinin after per OS and I.V. administration to mice as a HP–β–CD lyophilized product. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;493(1–2):366–373. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.07.060.
11. 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.
12. Perez B. A., Kauhova 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.) DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1971.
13. 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.
14. Sharma A., Nagalli S. Chronic Liver Diseases. Florida: StatPearls Publishing; 2023.