

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов»

Медицинский институт

Кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии

## Промышленная технология производства препарата Силибинин



Зорина Анастасия

Группа МФ5016

2020

# Общая характеристика препарата

- Силибинин
- экстракт плодов расторопши пятнистой
- Форма выпуска: таблетки
- Фармако-терапевтическая группа: Гепатопротекторное средство
- Аналоги: Карсил, Легалон, Силимар, Сиг





# Расторопша пятнистая (лат. *Silybum marianum*) — вид травянистых растений из рода Расторопша семейства Астровые.

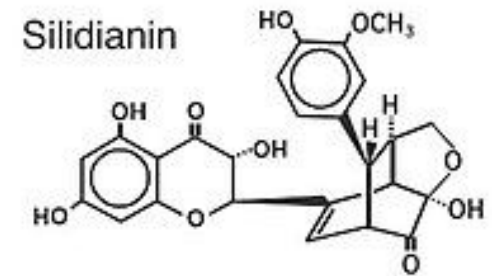
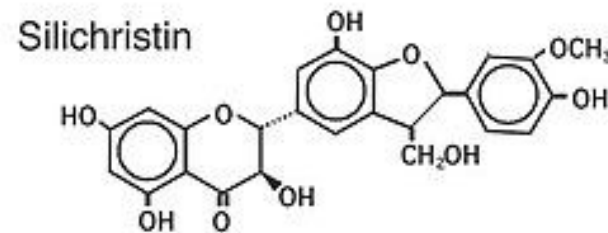
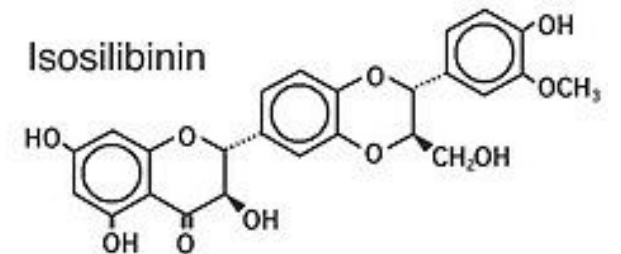
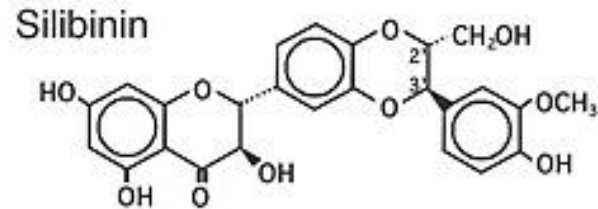
- В медицине применяется масло расторопши, отжимаемое из семян, шрот расторопши, спиртовой и водный экстракты расторопши, фиточай на основе плодов расторопши, сироп расторопши.
- В качестве лекарственного сырья используют зрелые плоды расторопши пятнистой (лат. *Fructus Silybi mariani*). Заготовку проводят, скашивая, высушивая и обмолачивая надземную часть. Плоды досушивают в сушилках и очищают от примесей.
- Препараты расторопши пятнистой улучшают образование и выведение жёлчи, обладают гепатопротекторным действием. Шрот расторопши содержит 5 % силимарина (сумма флавоноидов и флавонолигнанов расторопши).
- Применяется для лечения болезней печени (гепатита, цирроза, токсических поражений), селезёнки, при жёлчных камнях, желтухе, хроническом кашле и других заболеваниях. В 2013 году доказано *in vitro*, что силибинин в концентрации 125 микроМоль на 100 % блокирует слияние вируса гепатита С с липосомами гепатоцитов, что предотвращает размножение вируса.

- **Химический состав.** Химически это растение изучено недостаточно. В семенах найдено до 32% жирного масла, немного эфирного масла (0,08%), смолы, слизь, а также биогенные амины (тиамин, гистамин) и около пяти флавоноидов, флаволигнаны.
- **Фармакологические свойства.** Действующие вещества расторопши (в основном силибинин) оказывают гепатопротекторное действие: улучшают метаболические процессы в печени, повышая ее устойчивость к неблагоприятным условиям; повышают активность ферментативных систем печени; ускоряют регенерацию клеток печени после ее повреждений, токсических воздействий и после инфекционных заболеваний.



Силимарин (англ. Silymarin) — природная композиция биологически активных веществ, содержащаяся в плодах расторопши пятнистой и состоящая из семи флаволигнанов, одного флавоноида (совокупно около 83 %) и дополнительных полифенолов и жирных кислот (совокупно около 17 %).

Компоненты силимарина:

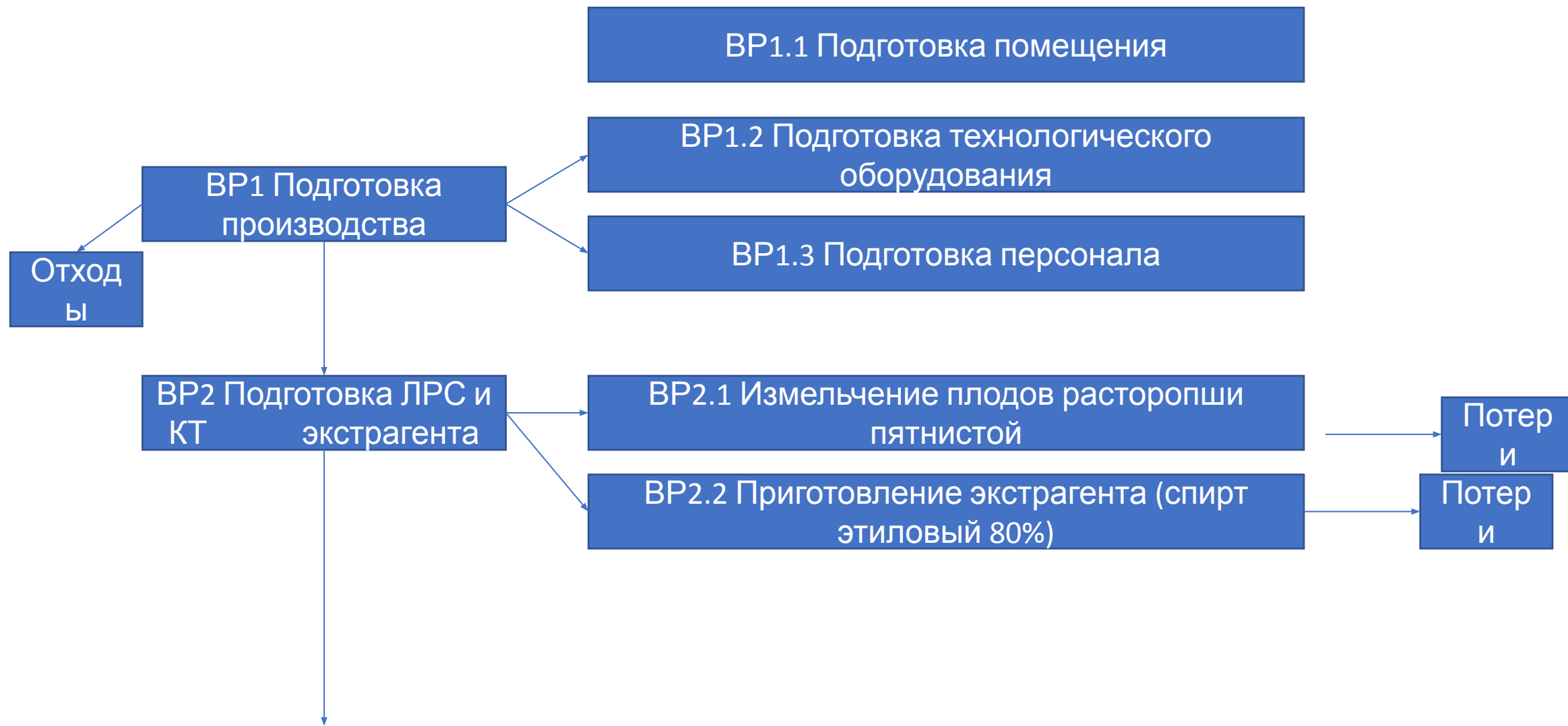


# История открытия

- Еще древние римляне располагали знаниями о свойствах расторопши и применяли ее для лечения заболеваний печени. Отвар плодов расторопши использовали и древние греками при многих заболеваниях, в том числе при укусах ядовитых змей.
- В качестве официального лекарственного средства силимарин – природная комбинация биологически активных веществ расторопши, включая силибинин – был разработан в Европе учеными Ф. Майером и О. Эйхлером. 1949 г. принято считать годом рождения силимарина в качестве лекарственного препарата с торговым названием Легалон.

- В 2013 году показано *in vitro* противовирусное действие силимарина в отношении вирусов гепатита С, везикулярного стоматита и гриппа. В клинических испытаниях подтверждено противовирусное действие силимарина в отношении вируса гепатита С и его нетоксичность в высокой дозе 1 грамм на 1 кг массы тела человека.
- В 2018 году был обнаружен иммунодепрессивный эффект силибинина — основного действующего вещества силимарина. Силибинин индуцировал апоптоз и замедлял пролиферацию Т-лимфоцитов, а также уменьшал экспрессию провоспалительных цитокинов. За счёт этого снижалась активность иммунной реакции организма на здоровые ткани при аутоиммунных заболеваниях. В обзорной работе 2017 года отмечается иммуностимулирующий эффект силимарина в больших дозах

# Технологическая схема производства





ТПЗ Получение  
экстракта КТ методом  
протиротерапии

ТПЗ.1 Экстракция в батарее из 6  
экстракторов

Экстрагент  $C_2H_5OH$  80%, время  
15-17 часов, темп 35-39С

ТПЗ.2 Упаривание

в циркуляционном вакуум-выпарном аппарате, в  
результате получают смолу

ТПЗ.3 Отстаивание

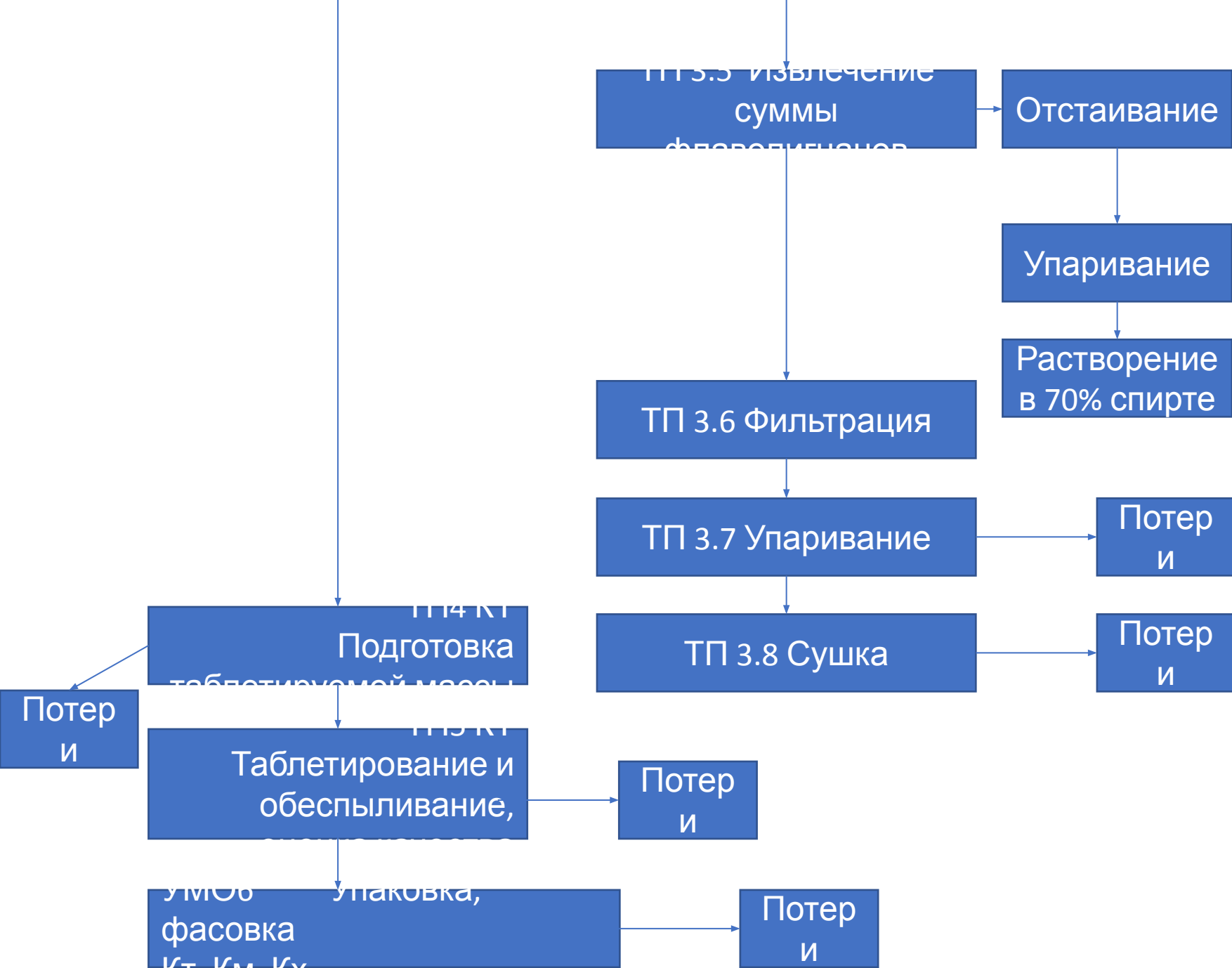
смолу растворяют в 50% спирте в соотношении  
1:4, охлаждают до 19С, далее отстаивают в  
мернике

ТП 3.4  
Обезжиривание

проводят четыреххлористым углеродом в  
реакторе с мешалкой

ТПЗ.5 Извлечение  
суммы  
флавоноидов





применяют хлороформно-спиртовую смесь 2:1 (спирт-метилен хлорид), отстаивают 40-50 мин, после разделения фаз извлечение сливают и настаивают повторно

Оставляют на 10-11 часов

- В процессе разработки твердой лекарственной формы - таблеток, получаемых методом прямого прессования, установлены показатели их качества: описание, средняя масса, прочность на истирание, распадаемость, растворение, количественное содержание биологически активных веществ, микробиологическая чистота.

Описание	ОФС “Таблетки”	Таблетки коричневого цвета, без риски
Однородность массы	ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм»	200 мг
Прочность на истирание	ОФС «Прочность таблеток на истирание»	Отклонение в массе не более 15% (таб 200мг=> масса не менее 170 мг)
Распадаемость	ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»	За 15 минут
Растворение	ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»	2 отдельных нормируемых временных интервала — для кислотной стадии и щелочной стадии. 45 мин
Микробиологическая чистота	ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота	<p>Категория ЗБ</p> <p>Общее число аэробных микроорганизмов – не более <math>10^4</math> КОЕ в 1 г (мл)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>· Энтеробактерий, устойчивых к желчи, – не более <math>10^2</math> КОЕ в 1 г (мл)</li> <li>· Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл)</li> <li>· Отсутствие <i>Salmonella spp.</i> в 10 г (мл)</li> </ul>



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### К ПАТЕНТУ

- (21) 3979552/23-04  
(22) 21.11.85  
(31) P 3537656  
(32) 23.10.85  
(33) DE  
(46) 30.01.89. Бюл. № 4  
(71) Др. Мадаус ГМБХ Унд Ко (DE)  
и Хартвиг Зоике (DE)  
(53) 547.841.07(088,8)  
(56) Выложенная заявка ФРГ  
№ 3225688, кл. С 07 D 407/02, опублик.  
1984.

Патент ФРГ № 1923082,  
кл. 12 q 24, опублик. 1974.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СИЛИБИНИНА  
(57) Изобретение касается гетероциклических веществ, в частности получения силибинина - средства для лечения печени. Цель изобретения - получение целевого силибинина без примеси его изомера - изосилибина. Процесс ведут переработкой высушенных плодов растения *Silibum marianum* L. Gaerth. Способ включает следующие стадии: отделяют основное количество жирного масла за счет разрушения клеток плодов под действием высокого механического давления; отпрессованный остаток (с содержанием 5-10% масла) экстрагируют этилацетатом с последующей его отгонкой; полученный остаток (2% от исходного) растворяют в нижней фазе смеси метанола, воды и петролейного эфира (т. кип. 40-60°C) при их массовом соотношении в смеси 95:5:100; для удаления хлопьевидных частиц твердого вещества раствор центрифугируют до получения прозрачной жидкости; сухой остаток подвер-

гают противоточному многократному равномерному диспергированию в указанной системе растворителей при равном соотношении объемов верхней и нижней фаз; последнюю фазу упаривают в вакууме досуха с выделением коричневого порошка, т.е. 70-80%-ной смеси полиоксифенилхроманонов - силимаринов 1-18 групп; 1 мас.ч. указанного порошка суспендируют с 0,7-1,5 мас.ч. насыщенного водой этилацетата и выдерживают суспензию в течение 1-2 сут; осадок отделяют фильтрованием, промывают охлажденным насыщенным водой этилацетатом, взятым в количестве 0,07-0,15 мас.ч., сушат в вакууме при 30-50°C; полученный продукт растворяют при кипении в 30-50 мас.ч. безводного этилацетата и обрабатывают в течение 2 ч при кипении активированным углем, взятым в количестве 0,2-0,4 мас.ч., и фильтруют; фильтрат упаривают в вакууме при 30-50°C до объема 3,33 л и к концентрату добавляют 0,5-0,8 мас.ч. насыщенного водой этилацетата с последующей выдержкой 5-10 ч; отфильтрованный остаток суспендируют в 0,9-1,5 мас.ч. технического этилацетата, отделяют осадок и сушат в вакууме при 30-50°C с последующим перемальванием и повторным высушиванием в вакууме при 30-50°C. Полученный силибинин практически не содержит изосилибина и при лечении печени, пораженной алкоголем, в сравнении с известным плацебо превосходит последний по достигаемому эффекту (меньшее время лечения). Кроме того, предотвращается поражение печени при операциях брюш-

# Список используемых источников

- ФС.2.5.0035.15 Расторопши пятнистой плоды
- Расторопши пятнистой плодов экстракт (*Silybi mariani fructuum extract*). Гепатопротекторы. — Описание вещества, инструкция, применение, противопоказания, формула. Сайт «Регистр лекарственных средств России» (РЛС) // [rlsnet.ru](http://rlsnet.ru)
- Силимарин. Инструкция по применению, отзывы, аналоги. ООО «Медсторона — медицинские технологии» // [medside.ru](http://medside.ru)
- Интернет источник патент SU 1 456 013 A3 ДР.МАДАУС ГМБХ УНД КО (ФИРМА) [https://yandex.ru/patents/doc/SU1456013A3\\_19890130](https://yandex.ru/patents/doc/SU1456013A3_19890130)
- Технология лекарств промышленного производства Муравьев И.А. - часть 148
- Интернет источник Видаль справочник лекарственных средств Силибинин [https://www.vidal.ru/drugs/silibinin\\_\\_21569](https://www.vidal.ru/drugs/silibinin__21569)