

РОЗРОБКА СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ З КОРЕНІВ СОЛОДКИ ГОЛОЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

Тарасенко Г.В., Гетьман Я.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

Вступ. З кожним роком все більше зростає кількість хворих на різноманітні патології печінки, причому вразливими стають все більш молоді категорії населення. Скоріше за все це викликано сучасним способом життя людей, а також станом навколишнього середовища. Адже сьогоднішній ритм життя часто не залишає часу на нормальне харчування, і люди обмежуються перекусами шкідливою їжею у закладах швидкого харчування, різними напівфабрикатами, солодким у надмірній кількості. Також значна кількість населення вживає багато смажених, жирних страв. Не сприяє здоров'ю печінки і надмірне споживання алкоголю. Також великий негативний вплив мають малорухливий спосіб життя, часті стреси, безконтрольне вживання ліків, які часто супроводжують людину. Малорухливий спосіб життя призводить до порушення метаболізму та накопичення жиру, зокрема у клітинах печінки, що викликає їх дистрофію. Вживання великої кількості ліків збільшує навантаження на печінку, адже саме вона переробляє основну частину препаратів, компоненти яких не завжди є абсолютно безпечними. Печінка виконує багато важливих функцій, серед яких ферментативна, бар'єрна, травна, екскреторна та інші, саме тому необхідно підтримувати здоров'я даного органу та вчасно лікувати можливі захворювання [1].

На фармацевтичному ринку існує велика кількість препаратів для лікування і профілактики захворювань печінки, також продовжуються розробки нових лікарських засобів. Останнім часом значна увага приділяється препаратам на основі рослинних екстрактів, адже лікарські

рослини мають величезний малодосліджений потенціал у лікуванні найрізноманітніших захворювань, а також при правильному застосуванні вважаються безпечнішими, ніж хімічно синтезовані сполуки [2]. Також ряд дослідників вважає, що рослинні засоби сприймаються організмом краще, а отже, є більш ефективними [3]. Саме тому є актуальною розробка гепатопротекторного лікарського засобу на основі лікарської рослинної сировини.

Мета роботи. Розробка обґрунтованого складу гепатопротекторного засобу на основі порошку з кореня солодки голої у формі таблеток, а також визначення основних фізичних і технологічних властивостей таблеткової маси та фармако-технологічних властивостей одержаних таблеток.

Матеріали та методи. Для розробки складу препарату використано бібліометричний та емпіричний методи, а саме огляд наукової літератури та результатів досліджень. Визначення основних фізичних та технологічних властивостей таблеткової маси, а також фармако-технологічні випробування одержаних модельних таблеток проводили фармакопейними методами: «Розпадання таблеток і капсул» (2.9.1), «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» (2.9.6), «Насипний об'єм» (2.9.15), «Плинність» (2.9.16).

Результати. Відомо ряд рослин, які мають загальновідому гепатопротекторну дію, як, наприклад, артишок посівний чи розторопша плямиста. Але цікавими для розробки є рослини, у яких лікувальна дія є маловідомою чи навіть недослідженою. Однією із таких рослин є солодка гола (*рос. – Солодка голая, лат. – Glycyrrhiza glabra L.*), яка належить до родини Бобових. Вже багато століть дана рослина використовується як загальнозміцнюючий, протизапальний та відхаркувальний засіб. Саме відхаркувальний ефект і привернув увагу більшості дослідників і фармацевтичних підприємств, тому на даний час екстракт кореня солодки найчастіше входить до складу засобів для лікування кашлю. Але солодка має

і ряд маловідомих ефектів, серед яких гепатопротекторний, протипухлинний, противиразковий, загоювальний, протівірусний, які є досі мало дослідженими. Особливу увагу привертає гепатопротекторна дія, адже за даними комп'ютерного прогнозування та результатами досліджень корінь солодки дійсно є дуже ефективним у лікуванні найрізноманітніших патологій печінки [4-6].

Основною складовою солодкового кореня є сапонін гліциризин (6-12%), який обумовлює солодкий смак сировини. Гліциризин майже в 50 разів солодший від цукру. Він представляє собою кальцієво-калієву сіль гліциризинової кислоти. Гліциризин відносять до сапонінів – водні розчини його надто сильно піняться, але не виявляють гемолітичної активності. До складу солодкового кореня входять ще цукроза (близько 5%), глюкоза (3%), глікозид ліквірицин, який при гідролізі розпадається до ізофлавану ліквірицигеніну (ним зумовлений лимонно-жовтий колір сировини), гіркі речовини, смоли, крохмаль (до 20%) тощо.

За результатами проведенного огляду наукової літератури та аналізу результатів досліджень проведених в умовах *in vitro* встановлено, що гліциризин здатен виявляти імунорегуляційні ефекти, а саме регулювати активацію Т-клітин, індукувати γ -інтерферон, активувати НК клітини та сприяти диференціації Т-лімфоцитів екстра-тимуса. Гліциризин може зв'язуватись з фосфоліпазою A_2 (яка є активатором циклу арахідонової кислоти) і ліпооксигеназою (що впливає на арахідонову кислоту та індукований нею синтез медіаторів запалення), завдяки чому гліциризин селективно інгібує фосфорилування цих ферментів, а отже, інгібує їх активацію.

За даними Державного реєстру лікарських засобів України на фармацевтичному ринку представлено 2 гепатопротекторні препарати до складу яких входять солі гліциризинової кислоти – ГЕПАРИЗИН® розчин для ін'єкцій, по 20 мл в ампулі; по 10 ампул у картонній пачці

(виробник ТОВ "Бейцзін Кевін Технолоджі Шейр-Холдінг Ко.", Китай, заявник ТОВ "Валартін фарма", Україна) та ФОСФОГЛІВ® капсули № 50 (10x5) у блістерах (ВАТ "Фармстандарт-Лексредства", Російська Федерація), а також дієтична добавка ГЕПАРИЗИН® капсули, № 40 (виробник ТОВ "Бейцзін Кевін Технолоджі Шейр-Холдінг Ко.", Китай, заявник ТОВ "Валартін фарма", Україна) для підтримки функції печінки, жовчовивідних шляхів та жовчного міхура.

Оскільки метою роботи була розробка складу лікарського засобу з порошку коренів солодки голої, то було обрано форму препарату у вигляді таблеток, адже їх зручно приймати майже всім групам населення (окрім немовлят та маленьких дітей), вони мобільні, а процес їх виробництва не потребує значних витрат на високотехнологічне обладнання та є відносно нескладним [7]. Також таблетки є однією із лікарських форм, які гарно підходять для виробництва лікарських засобів на основі рослинної сировини, адже технологія їх виробництва дозволяє зберегти максимальну кількість біологічно активних речовин, а також є придатною для виробництва препаратів на основі екстрактів, які часто являють собою липку гігроскопічну масу із слабкими реологічними властивостями, яка важко піддається будь-яким маніпуляціям [8].

Активоване вугілля, яке входить до складу жовчогінного засобу Алохол, який покращує секреторну функцію печінкових клітин, спричиняючи помірний холеретичний ефект, має адсорбруючий та детоксикаційний ефект, а тому є ефективним при лікуванні захворювань печінки, викликаних отруєнням токсичними речовинами різної природи (наприклад, передозування ацетамінофеном, що є однією із провідних причин виникнення печінкової недостатності у західних країнах [9]), а також для лікування тих захворювань, при яких може виділятися певна кількість токсинів, що отруює організм (наприклад, гепатоз [10]). Плоди розторопші плямистої, яка добре зарекомендувала себе у лікуванні та профілактиці

захворювань печінки та входить до складу багатьох гепатопротекторних препаратів. Біологічноактивні речовини, що містяться в плодах розторопші плямистої (флавоноїд силімарин і його головний ізомер силібін), обумовлюють гепатопротекторну, жовчогінну, холеретичну, мембраностабілізуючу дію препарату, а саме: нормалізують обмінні процеси в печінці, підвищують стійкість гепатоцитів до дії негативних чинників навколишнього середовища, сприяють більш швидкому відновленню паренхіми печінки та її фізіологічних функцій, а також посилюють утворення та виділення жовчі, секреторну та рухову функції шлунково-кишкового тракту. Тому, поєднання у складі лікарського засобу двох рослин – солодки голої та розторопши плямистої, ймовірно дозволить потенціювати дію одна одної та забезпечувати стійкий лікувальний ефект.

Розробка складу твердої лікарської форми є неможливою без використання допоміжних речовин. Для виробництва таблеток обов'язково використовуються такі групи речовин, як наповнювачі, розпушувачі, змащувальні (ковзкі) та зв'язувальні речовини. Основними допоміжними речовинами у складі таблеток є наповнювачі. Саме вони визначають основні фармако-технологічні параметри готового лікарського засобу. Довгий час використовувались застарілі наповнювачі (такі як молочний цукор, картопляний та кукурудзяний крохмаль, каолін, глюкоза, магнію оксид), які потребують обов'язкового введення до складу зв'язувальних речовин, а також підходять для виробництва далеко не всіх видів таблеток. Таблетки на основі рослинних екстрактів дуже важко отримати із використанням таких наповнювачів, адже вони не можуть зв'язати липку або сипку рослинну масу та забезпечити належні пресувальні характеристики.

Саме тому останнім часом отримали велику популярність наповнювачі нового покоління на основі мікрокристалічної целюлози та її модифікацій, яка може застосовуватись як окремо, так і входити до складу універсальної суміші для таблетування. Нове покоління ефективних багатофункціо-

нальних допоміжних речовин дозволяє створювати рецептури із найбільш складними у виробництві активними інгредієнтами. На відміну від традиційних допоміжних речовин, мікрокристалічна целюлоза характеризується високим рівнем пресуємості, текучості, відмінними характеристиками змішування та змашування. При використанні сумішей на її основі немає необхідності використовувати зв'язуючі речовини, також у деяких випадках можуть не використовуватись навіть розпушуючі та ковзкі речовини. Одним із найбільш популярних виробників сумішей на основі мікрокристалічної целюлози (а також її модифікацій) є Skin-Etsu Chemical Co., Ltd (офіційний партнер HARKE Pharma GmbH), продукція якого і використана у даній роботі [11].

В розробці складу таблетки як допоміжні речовини використано низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза L-НРС марок LH-11 та NBD-022. Ці речовини є нерозчинними у воді, а здатні в ній набухати, причому введення їх до складу дозволяє забезпечити одночасно зв'язувальні та розпушуючі властивості. Вони є неіонним полімером та майже не взаємодіють з активним фармацевтичним інгредієнтом, мають гарну стабільність. Перевагою даних допоміжних речовин є те, що їх використовують для прямого пресування. Марка LH-11 застосовується для прямого пресування, NBD-022 – для прямого пресування та виробництва ородисперсних таблеток, тому що вони мають більш вузьке розподілення частинок за розмірами та кращу сипкість. Дані марки дають можливість отримати таблетки з мінімальним відхиленням за середньою масою та однорідності складу. Марка LH-11 здатна забезпечити стабільність таблетки та невеликі показники стиранності.

З огляду на те, що сухі рослинні екстракти та подрібнена лікарська рослинна сировина погано пресуються, а також можуть при пресуванні призводити до «цементування» таблетки, до складу модельних таблеток введено також невелику кількість розпушувача та змашувальної речовини. В

якості розпушувача використано аеросил, а як ковзна речовина – кальцію стеарат. Аеросил має здатність набухати при контакті з водою, а тому забезпечує розпадання таблетки у шлунково-кишковому тракті. Кальцію стеарат унеможлиблює налипання таблеткової маси на деталі таблетувального пресу.

Порошки з подрібнених коренів солодки голої та плодів розторопши плямистої, а також порошок вугілля активованого просіювали крізь сить з діаметром пор 0,5 мм, та готували композиції таблеткової суміші трьох складів модельних таблеток (табл. 1).

Таблиця 1. – Модельні склади таблеток

Компоненти	Номери складів					
	1		2		3	
	г/табл.	%	г/табл.	%	г/табл.	%
Порошок кореня солодки	0,255	85	0,225	75	0,15	60
Порошок плодів розторопши					0,0625	25
Вугілля активоване			0,030	10		
Гідроксипропілцелюлоза LH-11	0,039	13			0,0325	13
Гідроксипропілцелюлоза NBD-022			0,039	13		
Аеросил	0,003	1	0,003	1	0,0025	1
Кальцію стеарат	0,003	1	0,003	1	0,0025	1
Середня маса таблетки, г	0,3		0,3		0,25	

Для визначення показників якості таблеткових сумішей, компоненти змішували з допоміжними речовинами в певному співвідношенні, та після одержання однорідних сумішей проводили пряме пресування таблеток лабораторному таблетувальному пресі РТМ-41 і одержували таблетки масою $0,25 \pm 0,0125$ та $0,3 \pm 0,015$ г (діаметр 10 мм) при однаковому тиску (120 МПа).

За методиками ДФУ визначали технологічні показники одержаних таблеткових мас (сипучість, фракційно-дисперсний склад), а також фармако-технологічні показники модульних таблеток (однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу та показник розпадання модельних таблеток). Визначення маси одержаних таблеток відповідно до ДФУ (2.9.6) проводили на аналітичних вагах «Sartorius» CPA124S (Німеччина), також проводили розрахунки відхилення за масою для таблеток середньою масою 250 мг, яке має становити не більше 5%, а «Тест на розпадання» відповідно до ДФУ (2.9.1) проводили на приладі для визначення розпадання таблеток і капсул «PharmaTest» (Німеччина).

Результати технологічних показників таблеткової маси та фізико-хімічні і технологічні показників модельних таблеток наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. – Результати технологічних показників таблеткової маси та фізико-хімічні і технологічні показники модельних таблеток

Показник	Склад №1	Склад №2	Склад №3
Насипний об'єм, см ³ /г	0,49±0,02	0,50±0,02	0,36±0,04
Плинність, г/с	5,9±0,4	6,2±0,4	3,9±0,6
Вологовміст, %	4,4±0,1	3,6±0,1	5,7±0,1
Середня маса 20 таблеток, г	0,2960	0,2976	0,2546
Зовнішній вигляд	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею та з рискою з одного боку, світло-жовтого кольору, з вкрапленням більш інтенсивного забарвлення	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею та з рискою з одного боку, сірого кольору із слабким кремовим відтінком, з вкрапленням більш інтенсивного забарвлення	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею та з рискою з одного боку, світло-жовтого кольору із слабким коричневим відтінком, з вкрапленням більш інтенсивного забарвлення
Час розпадання (хв.)	4,5	4,8	6,2

В процесі пресування суміші для таблетування №1 та №2 виявили гарні пресувальні характеристики, а при пресування суміш №3 було виявлено незадовільна плинність таблеткової маси, що призводило до нерівномірного дозування суміші до матриці таблеткового пресу. Як видно з таблиці 2 фізико-хімічні та технологічні показники одержаних таблеток знаходяться в межах оптимальних значень, отже, вони можуть бути рекомендовані для подальших досліджень встановлення норм якості і параметрів стандартизації, а також розробки технологічної схеми одержання таблеток.

Висновки: В результаті проведених досліджень запропоновано три склади гепатопротекторного лікарського засобу на основі порошків з кореня солодки голої та плодів розторопши плямистої у формі таблеток. На підставі проведеного вивчення технологічних показників таблеткової маси та фізико-хімічні і технологічні показники модельних таблеток доведено можливість одержання таблеток методом прямого пресування.

Література:

1. Правила здорового харчування. Поради лікаря [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://medfond.com/static/pravila-zdorovogo-harchuvannya.html>.
2. Мазнев Н. И. Золотая книга лекарственных растений / Н. И. Мазнев. – 15-е изд., доп. – М.: ООО «ИД РИПОЛ Классик», ООО Издательство «ДОМ. XXI век», 2008. – 621 с.
3. Акопов И.Э. Важнейшие отечественные лекарственные растения и их применение / И.Э. Акопов – Ташкент, Медицина – 1990. - С.113-121
4. Тауки А.Н. Гепатопротекторная активность препаратов эссенциальных фосфолипидов, солодки и их комбинации при экспериментальном гепатите / Тауки А.Н., Фёдоров В.Н., Раков А.А. // Химико-фармацевтический журнал – Т. 46 – № 9 – 2012 – С. 44-46.
5. A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice / Hidaka I., Nishina S., Sakai A. //

- Liver international: official journal of International Association for the study of the Liver – Apr, 31(4) – 2011 – p. 552-560.
6. Тарасенко Г. В., Гетьман Я.О. Прогнозування гепатопротекторних властивостей біологічно активних сполук, що містяться у *Glycyrrhizae Radices* за допомогою системи PASS // Вісник КНУТД. – К.: КНУТД, № 6 (116). – 2017. - С. 105-112.
 7. В.І. Чуєшов Технологія ліків промислового виробництва/ В.І. Чуєшов – Х Вид. НФаУ Золоті сторінки – 2003 – С. 450-483.
 8. Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: Comparison of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use / K. Goto, H. Sunada, K. Danjo, Y. Yonezawa // Drug Dev Ind Pharm – № 25 – 1999 – p. 869-878.
 9. Glycyrrhizin Protects against Acetaminophen-Induced Acute Liver Injury via Alleviating Tumor Necrosis Factor α -Mediated Apoptosis / Yan T., Wang H., Zhao M. // DRUG METABOLISM AND DISPOSITION – May, 44 – 2016 – p. 720-731.
 10. Болезни печени: симптомы, причины и профилактика – Режим доступа: <https://www.kp.ru/guide/zabolevanija-pecheni.html>
 11. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment / G. Thoorens, F. Krier, B. Carlin // International Journal of Pharmaceutics – № 473 – 2014 – p. 64-72.