

РОЗРОБКА СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

Тарасенко Г.В., Удовенко М.Б., Антагулова Л.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна.

Вступ. Хвороби органів дихання дотепер є серйозною медико-соціальною проблемою в усьому світі, оскільки за питомою вагою в структурі загальної смертності населення вони займають одне з перших місць, а економічні збитки внаслідок високої захворюваності та інвалідизації хворих досить значні [1]. Запальні захворювання верхніх дихальних шляхів за поширеністю посідають перше місце в структурі патології ЛОР-органів. Це зумовлює актуальність проблеми і вимагає впровадження у клінічну практику високоактивних протизапальних лікарських препаратів. Враховуючи змішаний склад мікрофлори, яка спричинює захворювання верхніх дихальних шляхів, доцільним є застосування антисептиків. Вони не призводять до розвитку резистентності і менш небезпечні щодо виникнення дисбактеріозу та порушення місцевого імунітету.

Про цілющі властивості багатьох рослин відомо з прадавніх часів (близько 3 тис. років до н. е.). Лікарські рослини беруть участь у метаболізмі, впливаючи на діяльність органів та систем організму людини, їх функціональну активність. Звідси переконання багатьох дослідників, що «в природі немає хвороб, проти яких у рослинному світі не утворилися б десятки цілющих речовин» [2]. Застосування лікарських рослин у лікуванні захворювань органів дихання має багатовікову традицію.

На даний час є дуже актуальною розробка натуральних лікарських препаратів. Адже лікарські рослини мають величезний потенціал, який часто є недооціненим. Препарати на основі лікарських рослин мають виражену лікувальну дію для терапії найрізноманітніших захворювань. Однією із

основних переваг рослинних лікарських засобів є їх нешкідливість для людського організму при належному використанні, адже вони не містять хімічно синтезованих речовин, що часто окрім лікувальної дії мають ще й значні побічні ефекти.

В медичній практиці більшість фітопрепаратів запропоновані у вигляді настоянок, екстрактів і водних витяжок. Настоянки та екстракти, які містять спирт, не придатні для деяких категорій хворих, водні витяжки мають нетривалий термін зберігання, тому як готові форми не застосовуються. Зважаючи на вищезазначене, отримання ефективних, стабільних лікарських форм рослинного походження є актуальною проблемою сучасної фармації.

Мета роботи: Розробка складу комбінованого лікарського засобу протизапальної дії на основі порошків з рослинної сировини – подорожника великого листя, шавлії лікарської листя, м'яти перцевої листя, чебрецю звичайного листя та ромашка лікарської квіток, з метою одержання таблеток методом прямого пресування. Визначення реологічних властивостей таблеткової маси та фармако-технологічних властивостей одержаних таблеток.

Матеріали та методи: З метою вирішення поставлених завдань використано бібліометричні (для узагальнення результатів аналізу літературних і власних експериментальних даних); органолептичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні методи у відповідності до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ).

Результати: Розробка лікарського засобу базується на багатьох складових, однією з яких є фармакологічні, фізико-хімічні, фармако-технологічні дослідження як вихідних речовин, так і напівпродуктів, отриманих у ході досліджень, та кінцевого продукту [3]. Фармакологічні властивості та показання до застосування [4-7] обраних лікарських рослин наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. – Фармакологічні властивості та показання до застосування компонентів, що входять до складу комбінованого протизапального засобу

Лікарська рослинна сировина	Діючі речовини	Фармакологічний ефект	Показання до застосування
1	2	3	4
Подорожника великого листя	Полісахариди (20%), маніт, сорбіт, алантоїн, іридоїди (аукубін та каталпол), стероїди, флавоноїди (похідні лютеоліну, кверцетину, апігеніну та ін.), дубильні речовини, каротиноїди, вітаміни С і К, холін, аденін, сапоніни, сліди алкалоїдів, слиз, оксикоричні кислоти (хлорогенова і неохлорогенова)	Протизапальний, секреторний, знеболювальний, кровоспинний, ранозагоювальний, бактеріостатичний, седативний, гіпотензивний, протиалергічний	Захворювання дихальних шляхів (бронхіти, коклюш, пневмосклероз, туберкульоз легенів), шлунково-кишкові захворювання (гастрити зі зниженою кислотністю, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, ентерити і ентероколіти).
Шавлії лікарської листя	Фенольні сполуки (до 3% флавоноїди і дубильні речовини), терпеноїди, фенолкарбонові кислоти: кавова, хлорогенова, неохлорогенова, криптохлорогенова. У складі ефірної олії (1,5-2,5%) біциклічні монотерпеноїди (туйон, цинеол, борнеол, борнілацетат, β-пінен та камфен), ди- і тритерпеноїди (розмаринава кислота (2-3%), олеанолова та урсолова кислоти, а також бетулін, бетуленова кислота, анагادیол, лупеол, уваол та дегідроваол	Протизапальний, антисептичний, кровоспинний, підвищує секретолітичний	Зовнішньо – при стоматитах, гінгівітах, ангінах, виразкових процесах порожнини рота, при катарах верхніх дихальних шляхів, запальних процесах шкіри, легких опіках й обмороженнях; внутрішньо – при гастритах зі зниженою секреторною активністю та кислотністю шлункового соку
М'яти перцевої листя	ефірна олія (до 3%) монотерпеноїдної природи: ментол, ментон, пулегон, піперитон, карвон, терпінен-4-ол, октан-3-ол, ментофуран, ментилацетат, ментилвалеріанат, лімонен, α- і β-пінен; сесквітерпени: каріозілен й азуленоген гвайєн, тритерпенові кислоти: урсолова й олеанолова; каротиноїди; стероли; бетаїн; флавоноїди: апігенін, лютеолін, гесперидин,	Спазмолітичний, протизапальний, протимікробний, заспокійливий, знеболювальний, потогінний, протисудомний, ранозагоювальний, сечогінний, тонізуючий, відхаркувальний, освіжаючий, жовчогінний	У комплексній терапії при захворюваннях травного тракту (нудота різного походження, кишкові коліки, метеоризм, спазми травного тракту); захворюваннях печінки (холецистит, гепатит, холангіт, жовчнокам'яна хвороба); як легкий заспокійливий засіб, м'ятна ефірна олія в значній мірі полегшує дихання під час

	антоціани і лейкоантоціани; дубильні речовини; мінеральні речовини: Zn, Se, Cu, Mn, Sr тощо		простудних захворювань, бронхіту або запалення легенів
Чебрецю звичайного трава	Ефірна олія (1,0-2,1%) - тимол (до 42%), карвакрол і <i>n</i> -цимол (<i>n</i> -цимен), монотерпеноїди – α -пі-нен, γ -терпінен, ліналоол, α -борнеол і сесквітерпен – каріофілен; кислоти: урсолова, олеанолова, тимунова (сапонінова), кавава, хлорогенова і хінна; флавоноїди: лютеолін, лютеолін-7-глюкозид, лютеолін-7-диглюкозид; дубильні речовини; гіркоти і мінеральні солі	Бактерицидний, відхаркувальний, бронхоспазмолітичний, знеболювальний, секретолітичний	Захворювання дихальних шляхів (ларингіти, трахеїти, бронхіти, бронхопневмонії); шлунково-кишкові захворювання, що супроводжуються секреторною недостатністю шлунка, атонією або спазмами кишечника, метеоризмом
Ромашки лікарської квітки	Ефірні олії (хамазулен - до 7-14%, фарнезен, ка-динен, бісаболол, матри-цин, матрикарин, гераніол), флавоноїди, кумарини, глікозиди (герніарин, умбелліферон) органічні кислоти вільні (саліцило-ва, ізовалеріанова, антимисова, каприлова), слизові і дубильні сполуки, фітостерини, вітаміни (каротин, аскорбінова кислота), білкові сполуки, камедь, холін, гіркоти	спазмолітичний, протизапальний, антисептичний, потогінний, жовчогінний, седативний, секретолітичний	Внутрішньо при гастритах, запальних захворюваннях печінки та жовчного міхура, ентероколітах, метеоризмі, застудних захворюваннях; зовнішньо – при запальних захворюваннях порожнини рота і горла

У фармації лікарська форма розглядається як засіб транспортування лікарської речовини в організм. При цьому частіше враховується зручність введення лікарських речовин природнім шляхом. Тому пероральним шляхом вводяться 70-80 % усіх лікарських засобів. При цьому, як показує практика, найбільш популярними залишаються таблетки (приблизно 50 % усіх готових лікарських засобів) [8]. Широке застосування таблеток пояснюється наявністю позитивних якостей, тобто медико-фармацевтичних переваг: зручність застосування; точність дозування, регулювання всмоктування лікарських речовин із таблеток у місці локалізації (шлунок, кишечник тощо),

а також за часом; можливість об'єднати несумісні за фізико-хімічними властивостями та терапевтичною дією лікарські речовини; можливість приховати неприємний запах, смак, колір.

Одержання таблеток методом прямого пресування має ряд переваг: дозволяє досягти високої продуктивності праці, значно скоротити час технологічного циклу, виключити використання декількох позицій устаткування, зменшити виробничі площі, понизити енерго- і трудовитрати. Пряме пресування дає можливість отримати таблетки з волого-, термолабільних і несумісних речовин. Тому, при розробці складу таблеткової маси необхідно додавати допоміжні речовини, що покращують технологічні властивості діючих речовин.

При розробці таблеток на основі екстрактів з рослинної сировини найчастіше використовують метод вологої грануляції, оскільки порошки рослинних екстрактів мають незадовільну плинність та недостатні властивості до зчеплення між частинками, їх фізико-хімічні характеристики не дозволяють забезпечити належні пресувальні характеристики.

При розробці складу таблеток з подрібненою лікарською сировиною було використано нове покоління ефективних багатофункціональних допоміжних речовин на основі низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози L-НРС марок LH-11 та NBD-022 (Skin-Etsu Chemical Co., Ltd (офіційний партнер HARKE Pharma GmbH, Німеччина), які застосування яких спрямовано на розробку таблеток методом прямого пресування. З метою забезпечення розпадання таблеток як розпушувач використано аеросил, який здатний адсорбувати воду та пришвидшувати час розпадання таблетки, а як ковзна речовина, з метою надання гарних антифрикційних властивостей – кальцію стеарат.

Порошки з подрібнених листя подорожника великого, шавлії лікарської, м'яти перцевої, трави чебрецю звичайного та квіток ромашки лікарської

просіювали крізь сить з діаметром пор 0,5 мм, та готували композиції таблеткової суміші двох складів модельних таблеток (табл. 2).

Таблиця 2. – Модельні склади таблеток

Компоненти	Склад №1		Склад №2	
	г/табл.	%	г/табл.	%
Листя подорожника великого	0,05	20	0,225	20
Листя шавлії лікарської	0,05	20	0,05	20
Листя м'яти перцевої	0,05	20	0,05	20
Трава чебрецю звичайного	0,05	20	0,05	20
Квіток ромашки лікарської			0,02125	8,5
Гідроксипропілцелюлоза LH-11	0,02125	8,5		
Гідроксипропілцелюлоза NBD-022	0,00375	8,5	0,00375	8,5
Аеросил	0,00375	1,5	0,00375	1,5
Кальцію стеарат	0,05	1,5	0,05	1,5
Середня маса таблетки, г	0,25		0,25	

Компоненти запропонованих складів змішували з допоміжними речовинами в певному співвідношенні до одержання однорідної суміші, після чого проводили пресування таблеток масою $0,25 \pm 0,0125$ г (діаметр 10 мм) при однаковому тиску (120 МПа) методом прямого пресування на лабораторному таблетувальному пресі РТМ-41. Визначення технологічних показників одержаних таблеткових мас (плинність, фракційно-дисперсний склад), а також фармако-технологічні показники модельних таблеток проводили відповідно до методик ДФУ. Визначення маси одержаних таблеток відповідно до ДФУ (2.9.6) проводили на аналітичних вагах «Sartorius» CPA124S (Німеччина), розрахунки відхилення за масою для таблеток середньою масою 250 мг, яке має становити не більше 5%, а випробування на розпадання проводили 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 3.

Таблиця 3. – Результати технологічних показників таблеткової маси та фізико-хімічні і технологічні показники модельних таблеток

Показник	Склад №1	Склад №2
Насипний об'єм, см ³ /г	0,40±0,02	0,36±0,04
Плинність, г/с	5,3±0,4	6,9±0,4
Вологовміст, %	3,2±0,1	2,9±0,1
Середня маса 20 таблеток, г	0,2514	0,2621
Зовнішній вигляд	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею та з рисою з одного боку, світло-зеленого кольору, з вкрапленням більш інтенсивного забарвлення	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею та з рисою з одного боку, світло-зеленого кольору із слабким жовтуватим відтінком, з вкрапленням більш інтенсивного забарвлення
Час розпадання (хв.)	3,5	1,8

В процесі пресування суміші для таблетування №1 та №2 виявили задовільні характеристиками плинності і пресуємості. Як видно з таблиці 3 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: Проведені дослідження вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей таблеткової маси одержаної на основі порошків з рослинної сировини – подорожника великого листа, шавлії лікарської листа, м'яти перцевої листа, чебрецю звичайного листа та ромашки лікарської квіток, дослідження впливу допоміжних речовин на показники якості таблеток дозволяють підтвердити можливість одержання таблеток методом прямого пресування. Одержані результати можуть бути використані для подальших досліджень, а саме розробки технології одержання таблеток, розробки методик стандартизації таблеток тощо.

Література:

1. Кочуев Г.И., Кочуева М.Н., Корж А.Н. Место муколитиков в комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини — 2017. — №1 — С. 102–107.
2. Нуралиев Ю. Н. Лекарственные растения. Целебные свойства фруктов и овощей. Нижний Новгород: СП ИКПА, 1991. – 286 с.
3. Технология и стандартизация лекарств / под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Харьков : РИРЕГ, 2000. – Т. 2. – 784 с.
4. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: Підруч. для студ. вищ. фармац. Установ освіти та фармац. Факультетів вищ. мед. Установ освіти III-IV рівнів акредитації / За ред. В.М. Ковальова. – Х.: Вид-во Прапор; НФАУ, 2000. – 704 с.
5. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. – Новосибирск: Наука; Сиб. Отдел., 1990. – 333 с.
6. Солодовниченко Н.М., Журавльов М.С., Ковальов В.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: Посіб. з фармакогнозії з основами біохімії лікар, рослин. - Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. – 408 с.

7. Тарасенко Г.В., Пальчевська Т.А., Куришко Г.Г., Григоренко А.О., Кузьміна Г.І. Фармакогностичні методи аналізу: Навч. посіб. для студ. напряму підг. 6.120201 «Фармація» спеціальності «Технологія фармацевтичних препаратів». – К.: КНУТД, 2012. – 259 с.
8. Тверді лікарські форми: підсумки та перспективи розробок технологічних лабораторій ДП ДНЦЛЗ / М. О. Казарінов, М. Ф. Штейнгатт, Р. О. Пашнєва [та ін.] // Фармаком. – 2005. – № 2/3. – С. 18–24.