

**Розробка лікарського засобу на основі екстракту артишоку у формі таблеток
гепатопротекторної та холеретичної дії**

Павлюк Ю.В., Тарасенко Г.В.

Кафедра промислової фармації

Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

upavluku@gmail.com

Важливим напрямком розширення асортименту лікарських засобів (ЛЗ) вітчизняного виробництва для лікування захворювань гепатобіліарної системи (ГБС) є актуальним завданням сучасної медицини і фармації. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) захворювання печінки і жовчовивідних шляхів щорічно виявляються у 10-20% населення розвинених країн світу [7, 12, 14, 19].

Закордонними вченими встановлено, що в Європі та Північній Америці на холецистит хворіють близько 15% населення [6, 8, 11].

В Україні за даними Центру медичної статистики МОЗ України має місце зростання кількості хворих на патології ГБС і з кожним наступним десятиріччям їх кількість збільшується вдвічі [1, 16, 20].

Встановлено, що основними причинами захворювання ГБС є порушення обміну речовин, застій жовчі в жовчному міхурі та різного роду запальні процеси, які можуть бути спричинені несприятливою екологічною ситуацією, збільшенням кількості людей, які ведуть малорухливий спосіб життя та піддаються психоемоційним навантаженням.

На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України існує велика кількість препаратів, що застосовуються при захворюваннях ГБС. Останнім часом все більше уваги фахівців приділяється використанню препаратів рослинного походження при лікуванні та медичної реабілітації хворих з хронічною патологією печінки та жовчовивідних шляхів [2].

Метою роботи є аналіз лікарських засобів на фармацевтичному ринку України, що застосовуються для лікування захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, а також розробка лікарського засобу на основі екстракту артишоку гепатопротекторної та холеретичної дії у формі таблеток.

Матеріали та методи: Дослідження проводилось шляхом аналізу публікацій наукової та науково-практичної літератури, на основі обробки даних Державного реєстру лікарських засобів України, інформаційно-пошукової програми «Моріон» та міжнародною АТХ-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) електронного ресурсу Compendium.com.ua. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних показників

досліджених таблеток проводили Відповідно до методик Державної Фармакопеї України (ДФУ) [3-5].

Результати: Згідно з АТХ-класифікацією ЛЗ гепатопротекторної та холеретичної дії включено до групи А – Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм і складають підгрупу А05. На сьогодні до підгрупи А05 відносяться: 1) А05А – засоби, що застосовуються при біліарній патології; 2) А05В – препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини; 3) А05С – комбінація препаратів для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів.

Станом на 01.10.2020 р. асортимент зареєстрованих в Україні лікарських засобів групи А05А становить 64 торгових назв, з яких 36 (56,25%) ЛЗ вітчизняного виробництва (15 фармацевтичних компаній) та 28 (43,75%) ЛЗ закордонного виробництва представлених 15 країнами. Асортимент зареєстрованих в Україні лікарських засобів групи А05В становить 34 торгових назви, з яких 25 (73,53%) ЛЗ вітчизняного виробництва та 9 (26,47%) ЛЗ закордонного виробництва представлених 6 країнами. Проведеними дослідженнями виявлено, що станом на 01.10.2020 р. є зареєстровано жодного ЛЗ підгрупи А05С.

Асортимент зареєстрованих лікарських засобів підгрупи А05А вітчизняного виробництва наведено на рис. 1, а закордонного виробництва наведено рис. 2. Встановлено, що серед ЛЗ вітчизняного виробництва даної підгрупи 31 (86,11%) препарат рослинного походження, а 5 (13,89%) – синтетичного походження, які виробляються 3 вітчизняними компаніями: ТОВ "КУСУМ ФАРМ", ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП", ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця". Встановлено, що серед ЛЗ вітчизняного виробництва 25 (69,44%) є комбінованими препаратами, а 11 (30,56%) – монопрепарати.

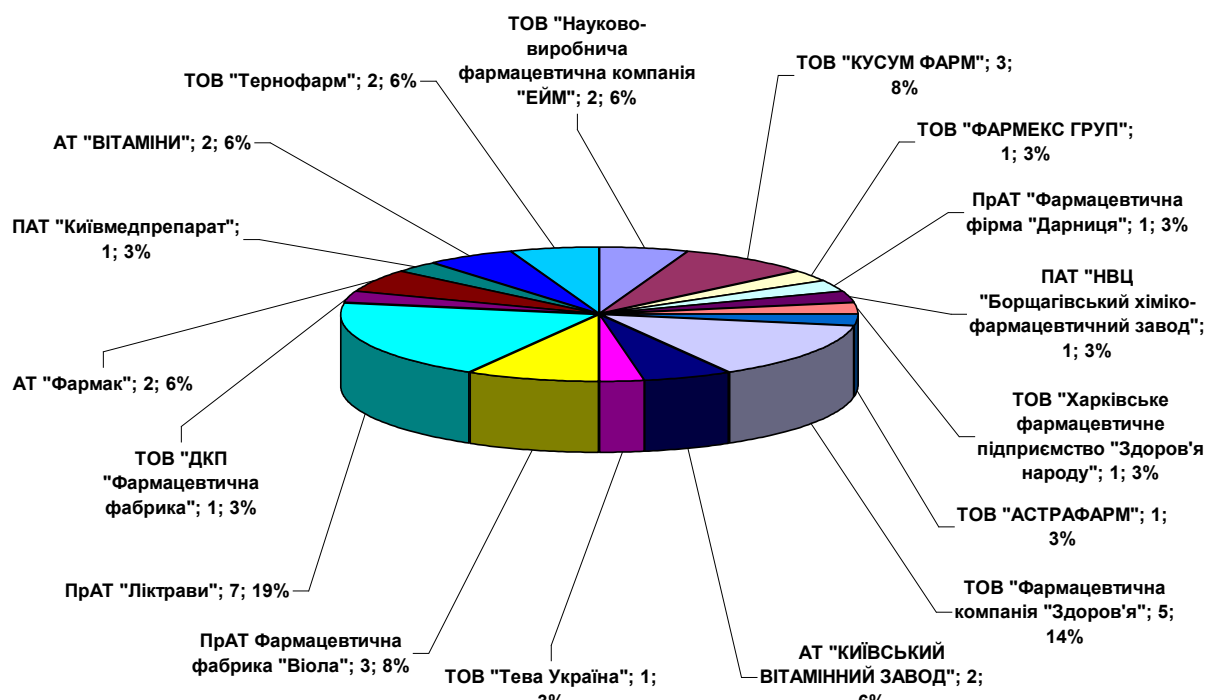


Рис. 1. Асортимент лікарських засобів підгрупи А05А вітчизняного виробництва

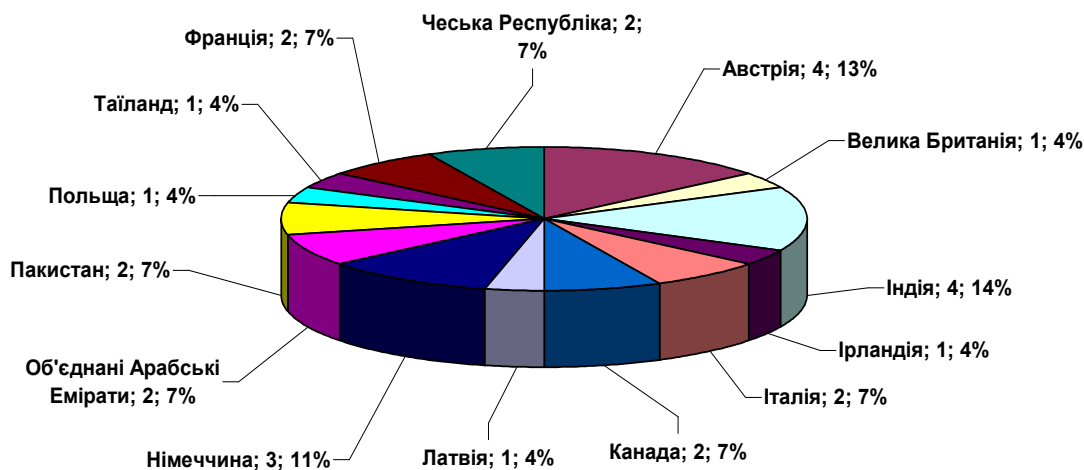


Рис. 2. Асортимент лікарських засобів підгрупи А05А закордонного виробництва

В результаті проведених досліджень встановлено, що серед 28 ЛЗ підгрупи А05А закордонного виробництва 13 (46,43%) препаратів рослинного походження, а 15 (53,57%) – синтетичного походження. Також було визначено, що серед ЛЗ закордонного виробництва даної підгрупи 6 (21,43%) препаратів рослинного походження є монопрепаратами, 7 (25,0%) – комбіновані препарати рослинного походження, а 15 (53,57%) – монопрепарати синтетичного походження. Розподіл ЛЗ підгрупи А05А рослинного походження вітчизняного та закордонного за лікарськими формами наведено на рис. 3.

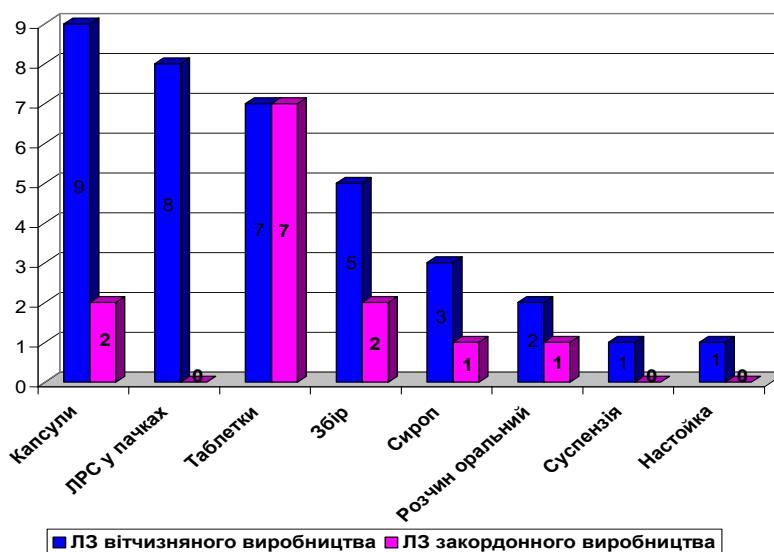


Рис. 3. Розподіл препаратів підгрупи А05А з лікарськими формами

Як видно з рис. 3, переважна кількість препаратів, за винятком екстемпоральних препаратів (ЛРС у пачках та збори), на фармацевтичному ринку представлена переважно в твердій лікарській формі (капсули та таблетки).

Останнім часом ЛЗ рослинного походження набувають все більшої популярності серед населення. Так за статистикою ВООЗ, до 80% населення планети віддають перевагу ЛЗ

природного походження, і обумовлено це тим, що вони є мають високу біодоступність, а в певних випадках завдяки комплексній дії не мають конкурентів, оптимальний терапевтичний ефект, мінімальне токсичне навантаження на печінку, не викликають серйозних побічних ефектів, виключаючи можливість інтоксикації, при довготривалому застосуванні не викликають звикання, мають мінімальну кількість протипоказань, мають оптимальну економічну складову, надають можливість призначення хворим усіх вікових груп.

Проаналізувавши асортимент ЛЗ рослинного походження на фармацевтичному ринку було встановлено, що активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) даних препаратів є наступні лікарські рослини: Артишок посівний (*Cynara scolymus*) – 13 препаратів (Артишок, Артїхол, Хофітол, Цинарікс), Цмин піщаний (*Helichrysum arenarium*) – 5 препаратів (Фламін, Цмину піщаного квітки), Шипшина (*Rosa*) – 3 препарати (Холосас), Пижма квітки (*Tanacetum vulgare*) – 1 препарат (Пижма квітки), Кукурудзи стовпчики з приймочками (*Zea mays*) – 4 препарати (Кукурудзи стовпчики з приймочками).

Численними дослідженнями вивчення складу екстракту артишоку доведено його антиоксидантну, жовчогінну, гепатопротекторну дію, здатність підвищувати жовчовиділення та знижувати вміст ліпідів в організмі [9, 10, 13, 15, 17, 18].

Фармакологічний ефект обумовлений комплексом біологічно активних речовин, що входять до складу препарату: фенолкарбонові кислоти (кавова, хлорогенова, неохлорогенова, хінна), цинарин, флавоноїди, дубильні речовини, сесквітерпенові лактони: цинаропїкрин і гросехейлін, аскорбінова кислота, каротин, вітаміни групи В, інулін. Основною діючою речовиною є цинарин, який, в основному, проявляє холеретичну дію, холекінетична дія виражена у меншій мірі. Аскорбінова кислота, каротин, вітаміни групи В та інулін покращують процеси обміну речовин. Препарат стимулює жовчовиділення, знижує рівень холестерину у крові, стимулює регенерацію гепатоцитів, чинить робить, виявляє, чинить сечогінну і гіполіпідемічну дію. Зменшує відчуття почуття переповнення шлунка, усуває спазм. Сприяє виділенню з організму сечовини, креатиніну, а також токсинів (у т.ч. нітросполук, алкалоїдів, солей важких металів).

На основі аналізу фармацевтичного ринку України було встановлено, що з 13 ЛЗ на основі екстракту артишоку 7 препаратів вітчизняного виробництва, з них: 3 ЛЗ у формі капсул (АРТИШОК-АСТРАФАРМ, АРТИШОКА ЕКСТРАКТ-ЗДОРОВ'Я), 2 ЛЗ у формі таблеток (АРТІХОЛ) та 2 ЛЗ у формі розчину орального (АРТИШОКА ЕКСТРАКТ-ЗДОРОВ'Я, АРТИШОК), та 6 препаратів закордонного виробництва, з яких 5 ЛЗ у формі таблеток (ХОФІТОЛ, Франція; ЦИНАРІКС та ЦИНАРІКС ФОРТЕ, Австрія) та 1 у формі розчину орального (ХОФІТОЛ, Франція).

Метою даної роботи була розробка складу та технології виробництва лікарського засобу на основі екстракту артишока у формі таблеток методом прямого пресування.

При вивченні фракційних та кристалографічних характеристик сухого екстракту артишоку («Bristol Botanicals», Англія) встановлено, що субстанція сухого екстракту артишоку – це жовтувато-коричневий порошок, який має характерний запах та полідисперсну кристалічну структуру анізодіаметричної форми. Для вивчення технологічних властивостей екстракту артишоку проводили визначення наступних параметрів: втрата в масі при висушуванні, насипна густина, плинність та ступінь ущільнення (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика сухого екстракту артишоку

Параметри	Дані дослідження
V_0 , насипний об'єм до усадки, мл	112,0±0,04
V_{10} , насипний об'єм після усадки, 10 зіскоків, мл	105,0±0,05
V_{500} , насипний об'єм після усадки, 500 зіскоків, мл	89,0±0,04
V_{1250} , насипний об'єм після усадки, 1250 зіскоків, мл	87,0±0,04
Насипна густина до усадки, m/V_0 , г/см ³	0,430±0,04
Насипна густина після усадки, m/V_{10} , г/см ³	0,467±0,05
Насипна густина після усадки, m/V_{500} , г/см ³	0,592±0,04
Насипна густина після усадки, m/V_{1250} , г/см ³	0,590±0,05
Плинність, с/100	33,0±0,05
Втрата в масі при висушуванні, %	4,01±0,04

З метою поліпшення технологічних властивостей субстанції екстракту артишоку наступним етапом дослідження було вибір наповнювачів, уведення яких дозволить отримувати таблеткову масу з задовільними технологічними характеристиками. Як наповнювачі нами були використані наступні речовини: таблетоза 80 (Meggle Excipient, Німеччина), мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 102 (Shandong, Китай), гідроксипропілцелюлоза марок LH-11 та NB-022 (HARKE Pharma GmbH, Німеччина). Результати технологічних властивостей сумішей з різними наповнювачами показали, що використання як наповнювача гідроксипропілцелюлози марки LH-11 має максимальне значення плинності, тому саме його було обрано для подальших досліджень.

До складу жовчогінного засобу Алохол як наповнювач входить активоване вугілля, яке має велику поверхневу активність і високу сорбційну здатність, і може бути ефективним при лікуванні захворювань гепатобіліарної системи, викликаними різними токсичними речовинами. Тому, нами було запропоновано використати як наповнювач вугілля активоване.

Порошок сухого екстракту артишоку та вугілля активованого просіювали крізь сита з діаметром пор 0,5 мм та готували таблеткові суміші для трьох модельних складів таблеток

(табл. 2). Змішування діючої речовини з допоміжними проводили впродовж 30 хвилин до отримання однорідних сумішей.

Таблиця 2. Склад модельних зразків

Діючі та допоміжні речовини	Номери зразків					
	1		2		3	
	г/табл.	%	г/табл.	%	г/табл.	%
Порошок екстракту артишоку	0,4	80	0,4	80	0,4	80
Вугілля активоване	–	–	0,09	18	0,04	8
Гідроксипропілцелюлоза LH-11	0,09	18	–	–	0,05	10
Аеросил	0,005	1	0,005	1	0,005	1
Кальцію стеарат	0,005	1	0,005	1	0,005	1
Середня маса таблетки, г	0,5	100	0,5	100	0,5	100

Потім здійснювали пряме пресування на лабораторному таблетувальному пресі НТМ-01 Е і отримували таблетки масою $0,5 \pm 0,02$ г (діаметр 12 мм) при однаковому тиску (120 МПа). Визначення середньої маси отриманих таблеток проводили згідно ДФУ проводили на аналітичних вагах «Sartorius» CPA124S (Німеччина), а також здійснювали розрахунки по відхиленню за масою для таблеток середньою масою 500 мг, яке має бути не більше 5%. Також було проведено «Тест на розпадання» на приладі визначення розпадання таблеток і капсул «PharmaTest» (Німеччина). Оцінка якості модельних таблеток наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Оцінка якості модельних таблеток

Показник	Склад 1	Склад 2	Склад 3
Зовнішній вигляд	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, темно – сірого кольору, з темними вкрапленнями більш інтенсивнішого забарвлення	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, темно-білого кольору, з темними вкрапленнями	Таблетки круглої форми з двоопуклою формою, темно-сірого кольору з менш інтенсивним забарвленням, з темними вкрапленнями
Діаметр, мм	12	12	12
Висота таблетки, мм	$6 \pm 0,2$	$6 \pm 0,2$	$6 \pm 0,2$
Середня маса таблетки, г	$0,50 \pm 0,025$	$0,50 \pm 0,025$	$0,5 \pm 0,025$
Час розпадання (хв.)	$9,5 \pm 0,3$	$14,0 \pm 0,4$	$12,5 \pm 0,4$

Проведеними дослідженнями встановлено, що всі зразки витримали «Тест на розпадання» згідно вимог ДФУ. Слід зазначити, що використання у складі таблеткової маси низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози марки LH-11, як наповнювача, дозволяє значно поліпшити плинність таблеткової маси, що позитивно впливає на проведення процесу

таблетування, використання аеросилу, як антифрикційної речовини, призводить до покращення плинності таблеткової маси, а введення до складу антифрикційної речовини кальцію стеарату дозволяє значно покращити плинність таблеткової маси та полегшити процес виштовхування таблеток в процесі таблетування. Перспективою подальших досліджень є вибір компонентів для нанесення покриття на одержані таблетки з метою забезпечення якості готового лікарського засобу в процесі зберігання, розробка методик щодо стандартизації препарату та проведення підтвердження його біоеквівалентності.

Висновки: В результаті проведених досліджень проведено аналіз фармацевтичного ринку зареєстрованих в Україні лікарських засобів для лікування захворювань гепатобіліарної системи та доведено доцільність розробки препарату на основі екстракту артишоку. Проведено та обгрунтовано вибір допоміжних речовин для одержання таблеток на основі екстракту артишоку гепатопротекторної та холеретичної дії методом прямого пресування.

Література:

1. Аракелян М. А., Бобрицкая Л. А. Тенденции распространенности желчекаменной болезни среди населения Украины. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики : матеріали II міжнар. наук.-практ. Internet конф., 27-28 березня 2014 р., м. Харків. Х. : Вид-во НФаУ, 2014. С. 255-258.

2. Гарник Т.П. Вітчизняний препарат Артишоку колчого (*Cynara scolymus* L.) Артихол: механізми фармакологічної дії та клінічна ефективність при патології гепатобіліарної системи (огляд літератури та результати особистих спостережень) / Гарник Т.П., Фролов В.М. //Український медичний альманах. – Т. 14 – № 6 – 2011 – С. 65-68.

3. Державний реєстр лікарських засобів: [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>.

4. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 409 с.

5. Довідник лікарських засобів Компендіум (2019). – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/u>

6. Лозовая Г. Ф. Менеджмент фармацевтической организации. М. : МЦФЭР, 2000. 192 с.

7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей : практ. рук. / под ред. З. Т. Апросиной, Н. А. Мухина. М. : Гэотар Медицина, 1999. 864 с.

8. Bartoli E., Capron J. Epidemiology and natural history of cholelithiasis. 153. Rev. Prat. 2000. № 50. P. 2112-2116.

9. Bonomi VM (2001) La Rivista di Scienza dell'Alimentazione 30: 361-370.

10. Chang JJ, ApplK (2007) Radical scavenging activity and content of cynarin. *Boil Chem* 50:244–284.
11. Chebif M. Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology II *Arg. Gastroenterol.* 2002. Vol. 37 (2). P. 93-101.
12. *Gastrointestinal Physiology* / ed L. R. Johnson. 5th ed. New York : Plenum Press, 2003. 720 p.].
13. Gebhardt, Fausel M (1997) Antioxydant and hepatoprotective effects of artichoke extracts and constituents in cultured rat hepatocytes. *Toxicol In Vitro* 144:279–286.
14. Hofmann A. F. Biliary secretion and excretion in health and disease: current concepts / eds. Johnson L. et al. *Ann Hepatol.* 2007. Vol. 6 (1) P. 15-27.
15. Kraft K (1997) Artichoke leaf extract – recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver, and gastrointestinal tracts. *Phytomedicine* 43:69–78.
16. Kuntz E. *Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy.* Berlin Heidelberg New York Springer Verlag, 2000. 825 c.
17. Maryem Ben Salem, Hanen Affes, Kamilia Ksouda, Raouia Dhouibi, Zouheir Sahnoun, Serria Hammami, Khaled Mounir Zeghal (2015) Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits. *Plant Foods Hum Nutr* (2015) 70:441–453.
18. Petrowicz O, Gebhardt R, Donne RM, Schwandt M, Kraft K (1997) Effects of artichoke leaf extract (ALE) on lipoprotein metabolism in vitro and in vivo. *Atherosclerosis* 129:147–150. 26
19. *Physiology of the Gastrointestinal tract.* New York, Raven Press, 2006. P. 1556-1865.
20. Portincasa P. Intestinal absorption, hepatic synthesis, and biliary secretion of cholesterol: where are we for cholesterol gallstone formation. *Hepatology.* 2012. № 55 (5). P. 1313-1316.