

## **РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА МУКОАДГЕЗИВНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ГЛІЦИНУ**

**Янковський Я.В., Тарасенко Г.В., Куришко Г.Г.**

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м Київ, Україна, e-mail: emperor.yang14@gmail.com

---

У статті проведено аналіз асортименту зареєстрованих лікарських засобів для лікування невротичних станів і які застосовуються для лікування неврозів та психопатологічних розладів. На основі проведених маркетингових досліджень ринку фармацевтичних препаратів для лікування нервових та психоемоціональних порушень встановлено, що препарати на основі замінних амінокислот – гліцину та глутамінової кислот застосовуються як антистресові препарати. Запропоновано склад мукоадгезивного лікарського засобу на основі гліцину у формі таблеток, обґрунтовано вибір допоіжних речовин та доцільність розробки технології виробництва мукоадгезивного лікарського засобу на основі гліцину. Визначено вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості готового лікарського засобу у вигляді таблеток.

---

**Ключові слова:** мукоадгезивні лікарські засоби, неврози, гліцин, таблетки.

## **DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF PRODUCTION MUCOADHESIVE DRUG THE BASED ON THE BASIS OF GLYCINE**

**Yankovskyi Ya.V., Tarasenko H.V., Kuryshko H.H.**

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: emperor.yang14@gmail.com

---

The article analyzes the range of registered drugs for the treatment of neurotic conditions and used for the treatment of neuroses and psychopathological disorders. Based on market research conducted on the market of pharmaceuticals for the treatment of nervous and psycho-emotional disorders, it is established that drugs based on substitutable amino acids - glycine and glutamic acids are used as anti-stress drugs. The composition of mucoadhesive drug based on glycine in the form of tablets is proposed, the choice of excipients and the feasibility of developing the technology of production of mucoadhesive drug based on glycine are substantiated. The influence of excipients on the pharmacological properties of the finished drug in the form of tablets.

---

**Keywords:** mucoadhesive drugs, neuroses, glycine, tablets.

Психопатологічні розлади населення, до числа яких відносяться і неврози, є актуальною проблемою як в Україні та і в світі. Життя людей в умовах сучасної глобалізації та урбанізації, неблагополучної екологічної, інформаційної, соціально-економічної ситуації, і як наслідок, погіршення якості життя населення, а також підвищення вимог до окремої особистості, і як результат стресові ситуації на роботі, є причиною збільшення невротичних проявів серед населення світу.

Тому, розробка технології виробництва препаратів для зменшення психоемоційного напруження, агресивності, конфліктності та підвищення соціальної адаптації шляхом розширення асортименту лікарських засобів вітчизняного виробництва для лікування захворювань нервової системи є важливим та актуальним.

**Мета дослідження:** аналіз ринку препаратів для лікування нервової системи та розробка складу і технології виробництва мукоадгезивного лікарського засобу на основі гліцину для лікування розладів нервової системи у формі таблеток, підбір оптимальних допоміжних речовин, дослідження основних фармако-технологічних властивостей одержаних таблеток – вивчення їх впливу на стійкість таблеток до роздавлювання, стираність таблеток, розпадання таблеток, зовнішній вигляд поверхні таблеток.

#### **Матеріали і методи дослідження.**

Дослідження проведено на основі проведення аналізу публікацій наукової, науково-практичної літератури з застосуванням аналітичних, статистичних та методів порівняльного аналізу. Визначення фармако-технологічних показників якості одержаних одержаних таблеток проводили за методиками Державної фармакопеї України [4].

#### **Результати дослідження.**

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) близько 15% жителів планети потребують швидкої психіатричної допомоги та лікування

психічних захворювань. Спостерігається тенденція щодо погіршення стану психічного здоров'я населення світу, що є однією з найбільш серйозних проблем. Серед населення Європейських країн кожна четверта людина має проблеми психічного здоров'я, і населення України не є винятком, досліджено, що близько 2,5% українців страждають на розлади психіки та поведінки [1-3].

Згідно з міжнародною АТС-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) препарати для лікування нервових патологій включено до групи N – Засоби, що діють на нервову систему, препарати для лікування нервових та психоемоціональних порушень складають підгрупу N07X: Інші засоби, що діють на нервову систему. Асортимент зареєстрованих в Україні препаратів цієї групи становить 30 торгових назв, з яких 18-ти вітчизняних та 12-х закордонних виробників представлених 7 країнами [5].

На сьогодні підгрупу N07X засобів, що діють на нервову систему можна поділити на 3 групи за міжнародним непатентованим найменуванням:

1) Mexidol, Edaravone – препарати на основі армадіну (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату), етилметилгідроксипіридину сукцинату та фенілметилпіразолону – гетероароматичні антиоксиданти, що здатні підвищувати стійкість організму до стресу, чинити анксиолітичну дію, яка не супроводжується сонливістю та міорелаксуючим ефектом; мають ноотропні властивості, попереджують та зменшують порушення пам'яті, що виникають у зв'язку зі старінням та під дією різних патогенних факторів, мають протисудомну дію; виявляють антиоксидантні та антигіпоксичні властивості; підвищують концентрацію уваги та працездатність; послаблюють токсичну дію алкоголю;

2) Comb drug – комбіновані препарати на основі екстрактів з лікарської рослинної сировини (гінкго дволопатевого листя, центелли азійської трави, херпестису монієри трави, коріандру посівного насіння, кореневища, солодки кореня, меліси листя, чаю зеленого листя, куркуми кореневища) та на основі цитидину (цитидину-5'-динатрію монофосфату) і уридину (уридину-5'-

тринатрію трифосфату, уридину-5'-динатрію дифосфату, уридину-5'-динатрію монофосфату) – нуклеотиди цитидину монофосфат (ЦМФ) та уридину трифосфат (УТФ) широко використовуються для лікування захворювань центральної нервової системи. ЦМФ бере участь у синтезі комплексу ліпідів, які формують нейрональну мембрану, головним чином сфінгомієлін – основний компонент мієлінової оболонки. Також ЦМФ є попередником нуклеїнових кислот (ДНК та РНК), які, у свою чергу, є основними елементами клітинного метаболізму (наприклад, у білковому синтезі). УТФ діє як кофермент у синтезі гліколіпідів, нейрональних структур та мієлінової оболонки, доповнюючи дію ЦМФ. Крім того, УТФ діє як джерело енергії у процесі скорочення м'язів;

3) Glycine, Glutamic acid – препарати на основі замінних амінокислот, нейромедіаторів гальмівного типу дії і регуляторів метаболічних процесів у центральній нервовій системі – зменшують психоемоційне напруження, підвищують розумову працездатність, виявляють нейропротекторну, антистресову, седативну дію, поліпшують метаболізм мозку, нормалізують сон, зменшують токсичну дію алкоголю.

Як видно зі співвідношення препаратів підгрупи N07X (рис. 1, 2) переважна кількість 17 препаратів (56%) належать до групи Mexidol, Edaravone та зареєстровані за торгівельними назвами АРМАДИН®, ДІНАР (ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна), ВЕНОКОР, ЗАМЕКСЕН, ТІАМЕКС (ПАТ «Лекхім-Харків», Україна), МЕКС-ЗДОРОВ'Я (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), ЛОДИКСЕМ, КСАВРОН (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна), НІКОМЕКС (ТОВ «ФАРМАСЕЛ», Україна), МЕКСИПРИМ® (ВАТ «Нижфарм», Російська Федерація), НЕЙРОТОП ФЛ (ЗАТ «Фармліга», Литовська Республіка), НЕЙРОТРОПИН-МЕКСИБЄЛ (РУП «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь), ЕЛФУНАТ (Уорлд медіцин ЛТД, Грузія). З наведених 17 зареєстрованих препаратів 13 препаратів є розчинами для ін'єкцій, і лише 4 препарати представлені у формі таблеток. Ця група препаратів за умовами відпуску відноситься до рецептурних препаратів.

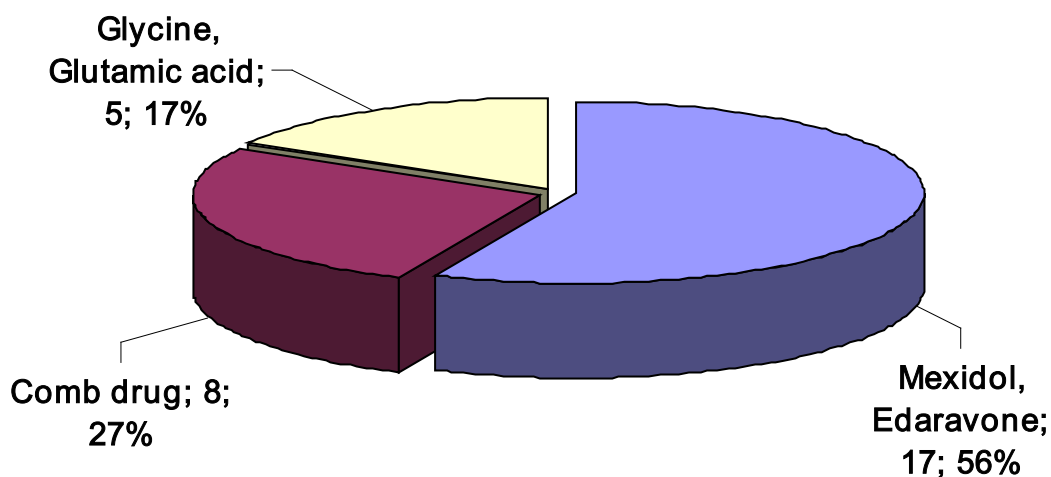


Рис. 1. Співвідношення препаратів підгрупи N07X.

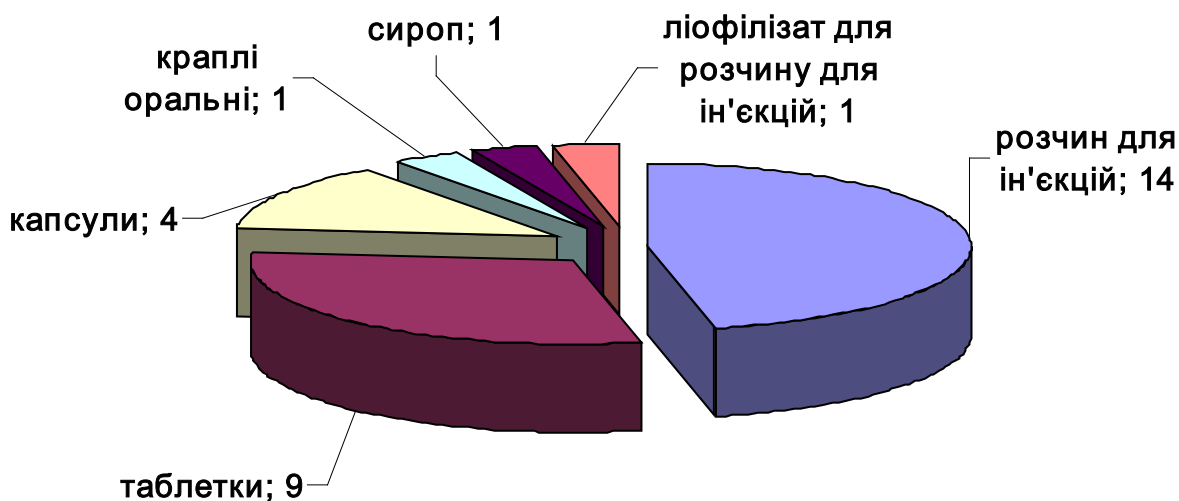


Рис. 2. Розподіл препаратів підгрупи N07X за лікарськими формами.

8 препаратів (27%) належать до групи Comb drug представлені лише закордонними виробниками та зареєстровані за торгівельними назвами АНТИФРОНТ (ЗАТ «Береш Фарма», Угорщина), ІНТЕЛЛАН (Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан), КЕЛТІКАН, НУКЛЕО Ц.М.Ф. ФОРТЕ (Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія). З наведених препаратів у формі капсул зареєстровано 4 препарати, краплі оральні – 1 препарати, сироп – 1 препарат, ліофілізат для розчину для ін'єкцій – 1 препарат, розчину для ін'єкцій – 1 препарат.

5 препаратів (17%) належать до групи Glycine, Glutamic acid і зареєстровані за торгівельними назвами ГЛІЦИН (ТОВ «Арпімед», Республіка Вірменія), ГЛІЦИН (ПАТ "Хімфармзавод «Червона зірка», Україна), ГЛІЦИН-ЗДОРОВ'Я (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), ГЛІЦИСЕД® (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна). Всі препарати цієї групи представлені у формі таблеток.

Пероральний шлях введення лікарських засобів є переважаючим шляхом доставки ліків. Останнім часом розроблено значну кількість систем пероральної доставки, з яких активний фармацевтичний інгредієнт може вивільнитися впродовж певного часу із заздалегідь визначеною та контрольованою швидкістю. Система доставки препаратів з мукоадгезивними властивостями має значний інтерес для збільшення часу перебування в місці, де вона застосовується, і для прискорення тісного контакту лікарської форми зі слизовою оболонкою, головним чином, для стимулювання всмоктування і підвищення процентної біодоступності лікарського засобу. Доставка лікарського засобу через слизову оболонку минає печінковий прохід, таким чином, запобігає розкладання, деструкцію під впливом ферментів, присутніх в шлунково-кишковому тракті.

Серед різних місць доставки ліків через слизову оболонку було встановлено, що слизова оболонка порожнини рота є найбільш зручною та легко доступною для місцевої та системної доставки ліків [6]. Введення ліків через слизову оболонку рота дозволяє уникнути їх метаболізму в шлунково-кишковому тракті, а також при першому проходженні через печінку, забезпечити високу біодоступність та швидкість дії. Всмоктування препарату відбувається шляхом пасивної дифузії. На відміну від ректальних і трансдермальних систем, об'єм слини в ротовій порожнині забезпечує відносно значну кількість рідини для розчинення ліків [7, 8].

Гліцин (амінооцтова кислота) має властивості регулятора обміну речовин і являє собою замінну амінокислоту (природний метаболіт), є нейромедіатором гальмівного типу дії та регулятором метаболічних процесів у центральній

нервовій системі. Лікарські засоби на основі гліцину проявляють гліцин- та ГАМК-ергічну,  $\alpha$ -адреноблокуючу, антиоксидантну, антитоксичну дію, регулюють діяльність глутаматних рецепторів. Їх застосовують для зменшення психоемоційного напруження, агресивності, конфліктності, підвищення соціальної адаптації; поліпшення настрою; полегшення засинання та нормалізації сну; підвищення розумової працездатності; зменшення вираженості вегетосудинних порушень; зменшення проявів загально мозкових розладів при ішемічному інсульті та черепно-мозковій травмі; зменшення токсичної дії алкоголю.

Найбільш поширеною форм лікарських препаратів є таблетки, оскільки вони є зручними у застосуванні для пацієнтів, при транспортуванні, зберіганні та відпуску. При розробці мукоадгезивних лікарських засобів основними компонентами системи доставки мукоадгезивного препарату в ротовій порожнині є активний фармацевтичний інгредієнт, біоадгезивні полімери, захисна мембрана та підсилювачі проникності. В прикріпленні біоадгезивних лікарських форм до слизової оболонки значну роль відіграє захисна мембрана. Матеріали, які використовують як мембрани, повинні бути інертними і непроникними для препарату і підсилювачів проникнення. Така непроникна мембрана, особливо на букальних біоадгезивних плівках, запобігає втраті ліків і допомагає краще утримувати ЛФ пацієнтові. Відомо, що найчастіше до мембрани включають наступні матеріали: карбопол, стеарат магнію, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, полікарбофіл та ін. [9].

При виборі допоміжних речовин у роботі було використано сертифіковані допоміжні речовини вітчизняного та закордонного виробництва. Для розроблення складу та технології таблеток-ядер гліцину було використано метод вологої грануляції. В таблиці 1 наведено допоміжні речовини, які було використано для розробки складу таблеток-ядер гліцину.

Таблиця 1. Допоміжні речовин таблеток-ядер гліцину.

№ з/п	Допоміжна речовина	Кількість допоміжної речовини на 100 г таблеткової маси
1	Гідроксиетилцелюлоза	0-90
2	Низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза LH-11	0-90
3	Низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза NBD-022	0-90
4	Діоксид кремнію колоїдний	0-10
5	Тальк	0-1
6	Магнію стеарат	0-1
7	Полівінілпіролідон	0-5
8	Крохмаль картопляний	0-5

В таблиці 2 наведена матриця якісного розподілу досліджуваних допоміжних речовин для всіх дослідів експерименту.

Таблиця 2. Розподіл допоміжних речовин залежно від номера досліду.

№ з/п	Назва допоміжної речовини	№№ досліду (наявність в складі таблетки-ядра досліду)	Функція допоміжної речовини
1	Гідроксиетилцелюлоза	2, 4, 6, 8, 10, 12	Наповнювач
2	Низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза LH-11	1, 3, 5, 7, 10, 12	
3	Низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза NBD-022	1, 2, 4, 6, 8, 9, 11	
4	Діоксид кремнію колоїдний	1, 5, 9, 12	Антифрикційна речовина
5	Магнію стеарат	3, 4, 7, 8, 11	
6	Тальк	2, 6, 10	
7	Гідроксипропілметилцелюлоза	3, 5, 7	Зв'язувальна речовина
8	Крохмальний клейстер	2, 6, 9, 11	
9	Полівінілпіролідон	1, 4, 8, 10, 12	

Таблетки-ядра гліцину одержували за класичною схемою методом вологої грануляції. Таблетки пресували за допомогою лабораторного настільного таблеткового пресу НТМ-01 Е (виробник: Україна) з діаметром пуансонів 7 мм. Для всіх досліджуваних серії таблеткових мас та таблеток-ядер було проведено визначення основних фармако-технологічних показників, які наведено в таблиці 3.



Таблиця 3. Фармако-технологічні показники таблеткових мас та таблеток-ядер гліцину.

№ досліджу	Таблеткова маса			Таблетки-ядра	
	вологість таблеткової маси, %	насіпна густина, г/мл		розпадання, хв	стираність, %
		вільно насипана	ущільнена		
1	3,84±0,01	0,626±0,02	0,562±0,02	7,01±0,05	0,24±0,001
2	4,05±0,01	0,589±0,02	0,514±0,02	14,64±0,05	0,01±0,001
3	2,99±0,01	0,592±0,02	0,510±0,02	14,87±0,05	0,01±0,001
4	2,91±0,01	0,615±0,02	0,542±0,02	9,62±0,05	0,08±0,001
5	3,54±0,01	0,596±0,02	0,537±0,02	11,02±0,05	0,19±0,001
6	3,72±0,01	0,611±0,02	0,549±0,02	5,67±0,05	0,36±0,001
7	2,43±0,01	0,602±0,02	0,544±0,02	9,44±0,05	0,12±0,001
8	3,92±0,01	0,608±0,02	0,535±0,02	12,53±0,05	0,07±0,001
9	3,83±0,01	0,605±0,02	0,544±0,02	6,12±0,05	0,28±0,001
0	3,27±0,01	0,594±0,02	0,539±0,02	13,94±0,05	0,01±0,001
10	3,69±0,01	0,613±0,02	0,551±0,02	13,59±0,05	0,05±0,001
11	3,46±0,01	0,631±0,02	0,568±0,02	12,98±0,05	0,06±0,001
12	3,84±0,01	0,626±0,02	0,562±0,02	10,43±0,05	0,09±0,001

Враховуючи фізико-хімічні властивості активного фармацевтичного інгредієнта, для покращення технологічних показників таблеткової маси на різних етапах технологічного процесу (приготування грануляту, маси для таблетування, пресування таблеток) було використано сучасні допоміжні речовини. Проведені дослідження дозволяють обґрунтувати функціональне призначення фармако-технологічних характеристик модельних таблеткових мас відповідно до вимог Державної фармакопеї України [4]. Застосування у складі таблеткової маси низькозаміщених гідроксипропілцелюлози марок LH-11 та NBD-022 призводить до покращення механічних та пластичних властивостей таблеток-ядер, використання розчину полівінілпіролідону, як зв'язувальної

речовини, надає міцності до роздавлювання та зменшує стиранисть таблеток, використання діоксид кремнію колоїдного, як гідрофілізуючої та антифрикційної речовини, призводить до покращення плинності таблеткового грануляту, а введення до складу таблеткової маси антифрикційної речовини (лубриканту) магнію стеарату дозволяє значно покращити плинність таблеткової маси та полегшити процес виштовхування таблеток в процесі таблетування.

Наступним етапом одержання мукоадгезивного лікарського засобу є нанесення на таблетки-ядра мукоадгезивного шару. В якості мукоадгезивного шару нами запропоновано використати карбопол 974Р. Перспективою подальших досліджень є розробка методик щодо стандартизації лікарського препарату та проведення підтвердження його біоеквівалентності.

### **Висновки.**

1. Проведено аналіз асортименту зареєстрованих лікарських засобів для лікування невротичних станів та які застосовуються для лікування неврозів та психопатологічних розладів.

2. Обґрунтовано доцільність розробки складу та технології виробництва мукоадгезивного лікарського засобу на основі гліцину у формі двошарових таблеток методом вологої грануляції.

3. Визначено вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеткової маси та одержаних таблеток-ядер. Обґрунтовано функціональне призначення допоміжних речовин.

### Список літератури.

1. Комплексный план действий в области психического здоровья на 2013–2020 гг. [Электронный ресурс]. – Женева : ВОЗ, 2013. – Режим доступа: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA66/A66\\_R8-ru.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R8-ru.pdf?ua=1).

2. WHO mortality database documentation: 1 May 2013 update [Electronic resource].  
– Geneva: WHO, 2013. – Access mode :  
[http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality\\_rawdata/en/](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/).
3. Шафранський В.В., Дудник С.В. Психічне здоров'я населення України: стан, проблеми та шляхи вирішення / В.В. Шафранський, С.В. Дудник / Україна. Здоров'я нації. – 2016, № 3 (39). – с. 12-18.
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. Державний реєстр лікарських засобів: [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>.
6. Punitha S. Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system - a review / S. Punitha, Y. Girish // International Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2010. - Vol.1, Iss. 2. -P. 170-186.
7. Hasanthi D. Formulation and evaluation of sustained release buccal tablets of Simvastatin for unidirectional release/ D. Hasanthi, J. N. Suresh Kumar// International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences. - 2013. - Vol. 2, Iss. 6. - P. 704-713.
8. Mucoadhesive drug delivery systems-an unusual maneuver for site specific drug delivery system / Sanket D. Gandhi, Priyanka R. Pandya, Rahul Umbarkar [et al.] // An International Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2011. -Vol. 2, Iss. 3. - P. 132-152.
9. Raghavendra Rao N. G. Overview on buccal drug delivery systems / N. G. Raghavendra Rao, B. Shravani, Mettu Srikanth Reddy // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. - 2013. - Vol. 5, Iss. 4. - P. 80-88.