

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ КОРЕНЯ ІМБИРУ

Коваленко К.В., Тарасенко Г.В.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: kovalenko_kate@ukr.net

Проведено аналіз асортименту лікарських засобів представлених на ринку України, до складу яких входить імбир, і які застосовуються для лікування хвороб травлення. Обґрунтовано необхідність розробки складу та технології виробництва лікарського засобу на основі кореня імбиру у формі таблеток, вкритих оболонкою. У статті також розглянуто сучасні допоміжні речовини для таблетування методом прямого пресування, такі як: таблетоза 80, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена марок LH-11 та NBD-022, аеросил. Визначено вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості готового лікарського засобу у вигляді таблеток. Розглянуто сучасні системи плівкових покриттів, запропоновано системи плівкових покриттів фірми «Colorcon». Для отриманих таблеток-ядер на основі кореню імбиру проведено фармако-технологічні випробування: визначення середньої маси одиниці дозованого лікарського засобу та тест на твердість таблеток.

Ключові слова: корінь імбиру, таблетки, фармако-технологічні властивості, пряме пресування.

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY PRODUCTION THE DRUG BASED ON GINGER ROOT

Tarasenko G.V., Kovalenko K.V.

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, kovalenko_kate@ukr.net

The analysis of the range of drugs presented in the market of Ukraine, which includes ginger, and which are used for the treatment of diseases of the digestive system. The necessity of developing the composition and technology of crop cultivation of the medicinal product based on the root of ginger in the form of tablets coated with a shell is substantiated. The article also is discussed modern excipients for making tablets by direct compression, such as: Tablettose-80, water-insoluble hydroxypropyl cellulose types LH-11 and NBD-022, Colloidal silica. The modern systems of film coatings are considered, the systems of film coatings of the company "Colorcon" are offered. The influence of auxiliary substances on the pharmacological and

technological properties of the finished medicinal product in the form of tablets is determined. Drug core for received ginger root, pharmacotechnological tests were performed: determination of the average weight of the unit dosage formulation and the hardness test of the tablets.

Keywords: ginger root, tablets, pharmacotechnological properties, direct pressing.

З кожним роком збільшується кількість українців, які страждають на хвороби органів травлення [6]. Негативно впливають на здоров'я малорухливий спосіб життя, стреси, незадовільний екологічний стан. Незбалансоване харчування, зловживання солодкими і смаженими стравами призводять до загального порушення органів травлення та диспепсії, що характеризуються такими симптомами, як біль, важкість у шлунку, печія, дискомфорт, відсутність апетиту, відчуття переповнення шлунку після прийому їжі.

На фармацевтичному ринку України присутня велика кількість різноманітних лікарських засобів та біологічно активних добавок вітчизняного та іноземного та виробництва для лікування порушень органів травлення [2]. Серед них значна кількість лікарських засобів на основі рослинних екстрактів. Адже, рослинні екстракти в своєму складі містять велику кількість різних біологічно активних речовин, а також характеризуються меншою токсичністю у порівнянні з хімічно синтезованими сполуками. Тому, є актуальною розробка лікарського засобу на основі кореня імбиру для лікування хвороб органів травлення.

Мета дослідження: розробка складу та технології виготовлення лікарського засобу на основі порошку та на основі екстракту з кореня імбиру у формі таблеток та дослідження основних фізичних та технологічних властивостей таблеткової маси та фармако-технологічних властивостей одержаних таблеток.

Матеріали і методи дослідження.

Для розробки складу лікарського засобу використано бібліометричний метод, а саме було проведено аналіз публікацій в науково-практичних виданнях,

огляд наукової літератури. Визначення основних фізичних та технологічних властивостей таблеткової маси, а також фармако-технологічні випробування одержаних таблеток проводили згідно Державної Фармакопеї України [1].

Результати дослідження.

У гастроентерологічній практиці часто використовуються рослини що проявляють антимікробну дію такі як айр, календула, шавлія. Болезаспокійливі властивості мають беладона, аніс, чебрець. Такі рослини як полин, шипшина, кульбаба, володіють жовчогінною дією. Одним із видів рослин, що має широке застосування у при захворюваннях органів травлення є корінь імбиру [7].

Імбир аптечний (*Zingiber officinale*) – однодольна вічнозелена рослина родини імбирних – *Zingiberaceae*, з давніх часів використовується в медицині та застосовується у харчуванні. У традиційній китайській медицині сухий корінь імбиру застосовують для лікування болі в животі, люмбаго та діареї. В Індії екстракт кореню імбиру здавна використовується як противірусний засіб та для покращення травлення. Його також використовують в африканській та азійській медицині. Монографії імбиру включені до Європейської фармакопеї, Індійської трав'яної фармакопеї, зазначений у фармакопях Великобританії, Японії, Швейцарії, Австрії, Китаю, Єгипту.

До складу кореня імбиру входить понад 100 різних хімічних речовин. Пряний, терпкий аромат імбиру обумовлений ефірною олією, що міститься в ньому (1,2-3%), а його пекучий смак залежить від вмісту фенолоподібної речовини – гінгеролу. Імбир, містить дуже складну суміш фармакологічно активних компонентів, серед них гінгероли, бета-каротин, капсаїцин, кофеїнова кислота, куркумін, олеїнову, каприлову ніотинову та лінолеву кислоти. Крім того, корінь імбиру містить всі незамінні амінокислоти, такі як триптофан, треонін, лейцин, метіонін, фенілаланін, валін, лізин та ін. Він багатий солями магнію, кальцію і фосфору, а також вітамінами групи В (В₆, В₁, В₉, В₅, В₂), а також вітамін А і С, містить залізо, цинк, калій та натрій. Важливими компонентами кореня імбиру є 6-гінгерол та 6-шогаол, що є похідними

сполуками фенольного ряду. Доведено, що сполуки 6-гінгерол та 6-шогалол стимулюють секрецію жовчі та шляхом пригнічення простагландинів знижують запалення. Клінічними дослідженнями доведено, що застосування кореню імбиру є ефективним при морській хворобі та при нудоті [3].

За даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на жовтень 2018 року зареєстровано 18 готових лікарських засобів, до складу яких входить імбир (1 – вітчизняного та 17 – іноземного виробництва). Серед них 2 лікарських засоби, АВІОПЛАНТ капсули тверді, по 250 мг №10 у блистерах (Фітофарм Кленка С. А., Польща), ВІВАБОН сироп по 120 мл у флаконах №1 (Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан), які застосовуються для лікування хвороб органів травлення [2].

Таблетки є найбільш поширеною формою лікарських засобів, адже таблетки є зручними при транспортуванні, зберіганні, відпуску. До переваг таблеток також відносяться зручність прийому для пацієнтів, точність дозування. У зв'язку з цим для розробки лікарського засобу на основі кореню імбиру обрано модель засобу у вигляді таблеток, вкритих оболонкою.

При розробці складу таблеток на основі кореня імбиру було обрано розробити склад таблеткової суміші для одержання таблеток методом прямого пресування, оскільки цей метод дозволяє досягти високої продуктивності праці, значно скоротити час технологічного циклу за рахунок скасування ряду операцій і стадій, виключити використання декількох позицій устаткування, зменшити виробничі площі, знизити енерго- і трудовитрати.

Допоміжні речовини відіграють важливу роль при виробництві таблетованих лікарських форм. До складу таблеток можуть включатися допоміжні речовини, які здатні виконувати наступні функції: наповнення, розпушення, зв'язування, дезінтегрування, ковзання та стабілізування. Відомо, що технологічні властивості лікарської рослинної сировини, як сипких матеріалів, значно відрізняються від властивостей традиційних для фармації порошкоподібних речовин. Визначаючий вплив на фізико-хімічні та

технологічні властивості рослинних порошків як сипких матеріалів чинять специфічна структурна організація та складний хімічний склад лікарської рослинної сировини [5].

Тому необхідно підібрати сучасні допоміжні речовини за допомогою яких можливо отримати готовий лікарський засіб, який буде відповідати попередньо заданим параметрам.

Як наповнювач було обрано таблетозу 80, адже вона має гарну текучість, низьку гігроскопічність та високу стабільність. В якості розпушувача було обрано низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу (L-ГПЦ) марок LH-11 та NBD-022 виробництва Skin-Etsu Chemical Co., Ltd (офіційний партнер HARKE Pharma GmbH). Низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза відноситься до сучасних ефективних розпушувачів. Вона не розчиняється у воді, однак абсорбує воду при цьому швидко збільшується у об'ємі. За рахунок набухання досягається швидке розпадання таблетки. Гідроксипропілцелюлоза марки NBD-022 рекомендована виробником для прямого пресування, адже вона має незначний розподіл частинок за розмірами та гарну сипучість, отже дає можливість досягати однорідність дозованої одиниці за масою. Для покращення плинності таблеткової суміші та зменшення прилипання суміші до деталей таблетпресу використовували аеросил.

Для одержання таблеток, порошок кореня імбиру просіювали крізь сито з діаметром пор 0,5 мм. Для одержання таблеткових сумішей компоненти запропонованих складів перемішували впродовж 30 хвилин до одержання однорідної суміші. Склад модельних зразків таблеток на основі порошку кореня імбиру наведено в таблиці 1.

Потім проводили пресування таблеток при однаковому тиску (120 МПа) методом прямого пресування на лабораторному таблетувальному пресі НТМ-01 Е та одержували таблетки діаметром 13 мм. Одержані таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею бежевого кольору.

Таблиця 1. Склад модельних зразків таблеток на основі порошку кореня імбиру.

Інгредієнти	Склад №1		Склад №2		Склад №3		Склад №4		Склад №5	
	г	%	г	%	г	%	г	%	г	%
Порошок кореню імбиру	0,4250	85	0,3825	85	0,4250	85	0,3825	85	0,4250	85
Таблетоза 80	0,0675	13,5	–	–	0,0500	10	0,0450	10	0,0250	5
L-ГПЦ марки LH-11	–	–	0,0450	10	0,01750	3,5	–	–	0,0250	5
L-ГПЦ марки NBD-022	–	–	0,01575	3,5	–	–	0,01575	3,5	0,0175	3,5
Аеросил	0,0075	1,5	0,00675	1,5	0,00750	1,5	0,00675	1,5	0,0075	1,5
Маса таблетки, г	0,5±0,025		0,45±0,0225		0,5±0,025		0,45±0,0225		0,5±0,025	

Відповідно до методик ДФУ проведено визначення технологічних показників одержаних таблеткових сумішей та фармако-технологічні показники дослідних таблеток. Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу відповідно до ДФУ (2.9.5) проводили за допомогою аналітичних ваг «Acculab» SKU: ALC-110.4 (США), розрахунки відхилення за масою для таблеток середньою масою 450 мг та 500 мг, має становити не більше 5%.

Випробування твердості таблеток має важливу роль для встановлення фармако-технологічних властивостей як проміжного продукту, так і готового продукту. Значення високої твердості можуть вказувати, наприклад, на збільшення часу дезінтеграції і зниження значень розчинення. З іншого боку, якщо твердість занадто низька, то крихкість таблетки може бути занадто високою. Використовуючи співвідношення між твердістю, дезінтеграцією, розчиненням, крихкістю можна підібрати оптимальні параметри для отримання складу таблеткової суміші з оптимальними характеристиками.

Випробування твердості таблеток проводили на приладі Vankel Model VK 2000 (Італія). У цьому випробуванні отриману таблетку поміщали між двома пластинами, одна з яких прикріплена до тензодатчиків, а інша – до двигуна. Під час тестування моторизована пластина рухається вперед, натискаючи таблетку на фіксовану пластину до тих пір, поки таблетка не зламається, після чого реєструється навантаження, необхідне для руйнування таблетки. Вимірювання проводили на каліброваному приладі з точністю 1 Н для 5 одиниць з кожного модельного зразка.

Фармако-технологічні показники таблеткових сумішей та одержаних таблеток наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Фармако-технологічні показники таблеткових сумішей та одержаних таблеток.

Показник	Склад №1	Склад №2	Склад №3	Склад №4	Склад №5
Плинність, г/см	5.4±0.04	4,2±0.04	5,6±0.04	4,0±0.04	6,1±0.04
Насипний об'єм, см ³ /г	0,46±0.02	0.34±0.04	0.44±0.02	0.32±0.02	0.48±0.02
Вологовміст, %	3,9±0.1	4,6±0.1	4.1±0.1	5.4±0.1	3.6±0.1
Середня маса 20 таблеток, г	0,5102	0,4489	0,5024	0,4512	0,5174
Середня твердість 5 таблеток, Н	32±1	20±1	25±1	18±1	35±1

Покриття таблеток оболонкою виконують для захисту таблетки від негативного впливу навколишнього середовища: вологи, кисню, світла. Плівкове покриття дозволяє також захистити таблетку від ударів, сколів, стирання. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, є найбільш поширеною формою таблеток з екстрактами з рослинної сировини на фармацевтичному ринку. Також

нанесення покриття допомагає скорегувати смак, запах, зовнішній вигляд таблетки. Оптимально підібраний склад плівкового покриття впливає на безпеку, стабільність та якість готового лікарського засобу. При виборі плівкового покриття необхідно враховувати: склад та властивості таблеток, склад та властивості плівкового покриття, обладнання та режим нанесення плівкового покриття. Важливу роль у виборі складу покриття відіграє розчинник для приготування суспензії плівкового покриття. Найбільш безпечними, зручними та економічно вигідними вважаються водні плівкові покриття. Для одержання плівкового покриття все частіше застосовують оптимізовані готові системи, що випускаються у вигляді порошку. Перед нанесенням на таблетки-ядра порошок диспергують у воді, що скорочує час приготування суспензії, не вимагає використання органічних розчинників і знижує ризик контамінації. Системи стандартизовані, що гарантує якість покриття [3].

З урахуванням фармако-технологічних показників отриманих таблеток з кореню імбиру, пропонується на отримані модельні таблетки-ядра нанести плівкове покриття.

Для покриття таблеток-ядер на основі кореня імбиру нами пропонується взяти готову систему плівкового покриття виробництва фірми «Colorcon» (США). Системи плівкових покриттів фірми «Colorcon» готуються на водній основі з підбраною концентрацією полімеру, пластифікатора і пігментів. Висока адгезія оболонки до ядра таблетки гарантує відмінну чіткість логотипу, гладкість поверхні таблетки і мінімізує ризик плівкових дефектів. Розпадання таких плівок у водному середовищі не залежить від рН і забезпечує швидке вивільнення діючої речовини [5].

В таблиці 3 наведено склад та характеристики обраних систем плівкових покриттів.

Таблиця 3. Склад та характеристика системи плівкового покриття.

Назва	Склад	Характеристика
Opadry II	Полівініловий спирт, метакрилової кислоти сополімер тип С, титану діоксид, макрогол 3350, тальк, натрію бікарбонат, оксид заліза жовтий	Готова порошкова суміш забезпечує захист від атмосферної вологи і гарантує стабільність при зберіганні. Оптимальна в'язкість водної суспензії дозволяє скоротити процес нанесення плівки на 25-30%, збільшуючи при цьому його ефективність і економічність
Opadry AMB II White	Спирт полівініловий частково гідролізований, тальк, титану діоксид (E 171), ліцерол монокапрілокапрат, натрію лаурилсульфат	Пофарбована система плівкового покриття, розроблена для захисту від вологи. Покриття підвищує стабільність і термін зберігання лікарської форми в оболонці

Проведеними дослідженнями встановлено, що склади №1, №3 та №5 мають більш оптимальні фармако-технологічні характеристики і можуть бути використані для подальших досліджень, а саме розробки технології одержання таблеток і розробки методик стандартизації отриманих таблеток.

Висновки.

1. Обрано лікарську форму та розроблено склад лікарського засобу на основі кореня імбиру – таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
2. Підібрано оптимальні допоміжні речовини для виготовлення методом прямого пресування таблеток на основі кореню імбиру.
3. Розроблено п'ять модельних складів для одержання таблеток-ядер на основі кореня імбиру методом прямого пресування.
4. Проведено фармако-технологічні випробування модельних таблеток-ядер та запропоновано системи для покриття отриманих таблеток-ядер плівковим покриттям.

Список літератури.

1. 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.
2. Державний реєстр лікарських засобів: [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>.
3. Допоміжні речовини в технології ліків / Навчальний посібник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів за редакцією професора І. М. Перцева. – Х: Вид-во НФаУ «Золоті сторінки», 2010. – С. 117-123. 77
4. Сучасні фармацевтичні технології / Під ред. О.А. Рубан. (Видання п'яте, доповнене та виправлене) // Навч. посібник до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація». – Х: Вид-во НФаУ, 2015. – С. 19-20.
5. Технологія ліків промислового виробництва / В.І. Чуєшов. – Х. : НФаУ, Золоті сторінки, 2003. – С. 450-483.
6. Центр статистики МОЗ : [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/main.html/>
7. Herbal Medicines, Third edition / Joanne Barnes, Linda A Anderson and J David Phillipson. Pharmaceutical Press, 2007. – P. 721.

Стаття надійшла до редакції в листопаді 2018 року.