

УДК 615.281.8+615.322:66

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОДРІБНЕНОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТОК ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ

Самойленко А.М.¹, Тарасенко Г.В.¹, Тернова О.М.², Салій О.О.¹

Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна¹

ПАТ "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", м. Київ Україна²

Вступ. За даними Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України» в Україні за епідемічний сезон 2020-2021 років зареєстровано 6,6 млн. випадків захворювань на грип та ГРВІ, показник захворюваності 17 445,1 на 100 тис. населення, що на 36,5 % більше аналогічного періоду минулого епідемічного сезону. Протягом сезону 17,4 % населення України звернулось за медичною допомогою з приводу захворювання на респіраторну групу інфекцій. В 2020-2021 роках спостерігалось в 2,2 рази збільшення кількості пацієнтів, клінічний стан яких відповідає визначенню грипоподібного захворювання (далі – ГПЗ), в порівнянні з минулим сезоном. Найбільше випадків ГПЗ спостерігалось серед дорослих (66,0 %) вікової групи 30-64 роки, а питома вага чоловіків серед загальної кількості випадків ГПЗ становила 47,5%. Домінантним чинником, що спричинював ГПЗ були віруси респіраторної групи інфекцій (SARS-CoV-2, аденовіруси, парагрип, бокавіруси, метапневмовіруси тощо).

На сьогодні застосування фітозасобів у комплексному лікуванні та медичній реабілітації хворих на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) та неспецифічну патологію органів дихання є актуальним і професійно орієнтованим завданням лікарів [2].

Для профілактики та лікування ГРЗ та ГПЗ на фармацевтичному ринку України представлені переважно препарати синтетичного походження, тому фармацевтична розробка нових лікарських засобів на основі сировини рослинного походження є важливим та актуальним завданням фармацевтичної практики, що пов'язано, передусім, з їх безпечністю, універсальністю противірусної дії, відсутністю резистентності, можливістю використання як з лікувальною, так і з профілактичною метою. В епоху поліпрагмазії та зловживання безрецептурними препаратами, необхідно надавати перевагу препаратам, що мають одночасно кілька напрямів та/або механізмів дії. Це дозволить зменшити кількість небажаних побічних реакцій та міжлікарських взаємодій. Лікарські засоби на основі лікарської рослинної сировини характеризуються відмінним профілем безпеки.

Мета дослідження. Метою дослідження було вивчення технологічних властивостей рослинної сировини противірусної дії для обґрунтування її використання в технології виготовлення таблеток.

Методи дослідження. Дослідження проводились шляхом проведення аналізу публікацій в науково-практичних виданнях, огляду наукової літератури та аналізу даних зареєстрованих препаратів в Державному реєстрі лікарських засобів [3]. Необхідною складовою процесу фармацевтичної розробки твердої лікарської форми є визначення технологічних параметрів діючої субстанції, особливо тієї, що містить лікарську рослинну сировину. Визначення технологічних властивостей проводили згідно Державної фармакопеї України

[4]. Дослідження було спрямовано на визначення таких параметрів, як текучість (ДФУ, 2.9.16, 2.9.34), насипна густина та густина після усадки порошків (ДФУ, 2.9.34) та кут природного укусу (ДФУ, 2.9.36) та втрата в масі при висушуванні (2.2.32) подрібненої сировини. Плинність дозволяє визначити здатність порошків текти у вертикальному напрямку за певних умов, випробування проводили на вібраційному пристрої моделі ВП12А Маріупольського заводу технологічних приладів. Кут природного укусу визначається плинністю сипкого матеріалу, визначення проводили згідно методики після ущільнення та висипання порошку з лійки приладу ВП-12А. Насипна густина відображає здатність порошку до заповнення одиниці об'єму до усадки (V_0 , мл), об'єму після усадки (V_{1250} , мл), та здатність до усадки (різниця об'ємів V_{10} , мл – V_{500} , мл).

Основні результати. До державного реєстру лікарських засобів [3] згідно з міжнародною АТХ-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) лікарські засоби противірусної дії включено до групи J05 Противірусні засоби для системного застосування, підгрупи J05A Противірусні препарати прямої дії. Станом на 01.10.2021 р. до державного реєстру включено близько 270 лікарських засобів даної групи вітчизняного (26,3%) та закордонного виробництва, з них 72,6% – монопрепарати та 27,4% – комбіновані. Переважна більшість зареєстрованих лікарських засобів синтетичного походження і лише 1 препарат рослинного – АЛЬТАБОР (ПАТ "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод").

За рекомендаціями лікарів [2] для профілактики та лікування ГРЗ та ГПЗ доцільно призначати рослинні лікарські засоби, які підсилюють цитопротекторні властивості, сприяють утворенню й виділенню захисного секрету, потенціюють антибактеріальну дію і містять у складі ефірні олії і фітонциди (бруньки берези, тополі, трава багна звичайного, вересу, материнки, м'яти, меліси, чебрецю, листя евкалипта, шавлії, плоди коріандру, фенхеля та ін.); активують дренажну функцію бронхів ефіролетки сполуки, сапоніни, алкалоїди та мають відхаркувальну дію (кореневища айру, корені алтеї, плоди анісу, трава вероніки лікарської, кореневища та корені оману, трава материнки, квітки дивини, листя підбілу звичайного, трава медунки лікарської, первоцвіту весняного, кореневища з коренями синюхи блакитної, корені солодки, трава термопсису, чебрецю звичайного і повзучого, фіалки триколюрової та ін.; муколітики – рослинні лікарські засоби, що містять слизи, ефіролетки сполуки, флавоноїди на основі коренів алтеї, пагонів багна звичайного, кореневищ з коренями валеріани, істоду сибірського, трави вероніки лікарської, буркуну, ісопу звичайного, насіння льону, моху ісландського, бруньок сосни та ін. При ГРЗ важливо поєднати призначення препаратів із протимікробними і противірусними властивостями. Останні виявлено у фітопрепаратів на основі айру тростинового, герані криваво-червоної, материнки звичайної, перстачу прямостоячого, цибулі ріпчастої, малини звичайної, меліси лікарської, шавлії лікарської, часнику посівного, евкалипта кулястого та ін., що накопичують флавоноїди, ефіролетки та поліфенольні сполуки.

Об'єктами дослідження було обрано наступну лікарську рослинну сировину:

– Анісу зірчастого плоди (*Fructus Anisi stellati*) – відхаркувальна, спазмолітична та антибактеріальна дія;

- Солодки голої корені (*Radix Glycyrrhizae glabrae*) – відхаркувальна дія за рахунок стимуляції активності епітелію трахеї та бронхів і посилення секреторної функції слизових оболонок верхніх дихальних шляхів;
- Анісу звичайного плоди (*Fructus Anisi vulgaris*) – протизапальна, бактерицидна, спазмолітична дії, сприяє розрідженню і відходженню мокротиння;
- Фенхелю звичайного плоди (*Fructus Foeniculi vulgaris*) – секретолітична, спазмолітична, протимікробна дії;
- Коричнику китайського кора (*Cortex Cinnamomum cassia*) – антисептична, антибактеріальна, протизапальна дії, природний імуностимулятор;
- Чебрецю звичайного трава (*Herba Thymi vulgaris*) – відхаркувальна, протимікробна, протизапальна дії;
- Гісопу лікарського трава (*Herba Hyssopi officinalis*) – протизапальна, антибактеріальна, відхаркувальна дії;
- Шавлії лікарської листя (*Folia Salviae officinalis*) – антисептична, протизапальна, відхаркувальна дії;
- Полину гіркої трава (*Herba Artemisiae absinthii*) – стимулює діяльність залоз травного каналу, підвищує секрецію жовчі, панкреатичного та шлункового соку;
- Полину звичайного трава (*Herba Arthemisiae vulgaris*) – заспокійлива, тонізуюча, кровотворна, протиспазматична, жовчогінна дії;
- Ехінацеї пурпурової кореневища та корені (*Rhizomata et radices Echinaceae purpureae*) – імуностимулююча, антиоксидантна, мембрано-стабілізуюча, протизапальна дії;
- Гвоздики запашної пуп'янки (*Alabastra Syzygii aromatici*) – антисептична, протизапальна, спазмолітична і стимулююча дії, має високу антибактеріальну і протівірусну активність;
- Андрографісу волотистого трава (*Herba Andographis paniculatae*) – антибактеріальна, жарознижувальна, загальнозміцнююча, імуностимулююча, протизапальна дії.

Важливим завданням фармацевтичної розробки препаратів з лікарської рослинної сировини є вивчення її основних технологічних параметрів, визначення яких необхідно при розрахунках на стадіях подрібнення, просіювання, змішування, дозування, транспортування з метою раціонального підходу до здійснення технологічного процесу [1].

Рослинну сировину попередньо подрібнювали за допомогою роторного млина та просіювали крізь сито з діаметром отворів 1,0 мм.

З метою більш повної і точної характеристики текучості рослинної сировини доцільно використовувати декілька відносних показників, комплексна оцінка яких пояснити специфічну реологічну поведінку порошків як дисперсних систем [5]. Метою проведених досліджень було вивчити плинність порошків за наступними величинами: насипна густина до та після ущільнення, а також кут природного укусу, який безпосередньо пов'язаний одночасно з внутрішнім тертям часток, їх щільністю та когезією, а саме силовою взаємодією, що заважає роз'єднанню частинок, які стикаються між собою. Дослідження величини кута природного укусу дозволяє оцінити здатність порошку текти в стані вільної засипки у стані динамічної рівноваги. Для грубо дисперсних, незв'язаних порошків, кут укусу приблизно дорівнює куту

внутрішнього тертя, тому переважною формою руху для таких часточок по поверхні є котіння.

Результати досліджень технологічних властивостей подрібненої сировини наведено у таблиці.

Таблиця. Технологічні параметри подрібненої лікарської рослинної сировини

| Подрібнена лікарська рослинна сировина | Насипна густина (m/V_0), г/мл | Насипна густина після усадки (m/V_{1250}), г/мл | Текучість, с/100г | Кут природного укосу, градуси | Вологість сировини, % |
|--|-----------------------------------|---|-------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Анісу зірчастого плоди | 0,36±0,01 | 0,38±0,01 | 63,98±0,04 | 42,1±3,5 | 8,35±0,05% |
| Солодки голої корені | 0,46±0,01 | 0,56±0,02 | 75,61±0,06 | 39,4 ±4,7 | 9,72±0,07% |
| Анісу звичайного плоди | 0,42±0,01 | 0,51±0,02 | 70,83±0,09 | 37,9±7,2 | 7,56±0,04% |
| Фенхелю звичайного плоди | 0,40±0,01 | 0,43±0,02 | 68,94±0,07 | 40,7±5,4 | 8,34±0,05% |
| Коричнику китайського кора | 0,37±0,01 | 0,38±0,01 | 114,64±0,09 | 45,1±4,3 | 6,95±0,07% |
| Чебрецю звичайного трава | 0,39±0,01 | 0,44±0,02 | 61,02±0,06 | 37,3±8,7 | 6,91±0,07% |
| Гісопу лікарського трава | 0,37±0,01 | 0,41±0,01 | 64,51±0,08 | 42,7±5,3 | 7,23±0,05% |
| Шавлії лікарської листя | 0,32±0,01 | 0,40±0,02 | 98,79±0,05 | 37,8±8,3 | 7,01±0,07% |
| Полину гіркого трава | 0,37±0,01 | 0,48±0,01 | 93,59±0,06 | 44,2±10,1 | 7,69±0,06% |
| Полину звичайного трава | 0,33±0,01 | 0,39±0,01 | 68,10±0,08 | 42,9±6,4 | 8,19±0,07% |
| Ехінацеї пурпурової кореневища та корені | 0,32±0,01 | 0,38±0,01 | 74,23±0,08 | 39,2±3,7 | 7,32±0,06% |
| Гвоздики запашної пуп'янки | 0,42±0,02 | 0,45±0,02 | 62,65±0,06 | 40,1±5,7 | 8,35±0,05% |
| Андрографісу волотистого трава | 0,35±0,01 | 0,39±0,02 | 75,95±0,07 | 39,7±5,2 | 7,42±0,06% |

Примітка: $n = 5$, $P = 95\%$.

Як видно з наведених даних в таблиці найбільшу густину мають солодки голої корені (0,46±0,01), анісу звичайного плоди (0,42±0,01) та гвоздики запашної пуп'янки (0,42±0,02) за рахунок морфологічних особливостей та щільного просторового розташування часточок подрібненої сировини. Найменшу густину мають шавлії лікарської листя (0,32±0,01) та ехінацеї пурпурової кореневища та корені (0,32±0,01). Незначна різниця в показниках насипної густини дозволяє спрогнозувати, що змішування запропонованих компонентів не повинно призвести до розшарування суміші в технологічному процесі. Найбільшу схильність до усадки має наступна сировина в ряду: полину гіркого трава – солодки голої корені – анісу звичайного плоди, що також необхідно враховувати в процесі дозування сировини. Найбільші показники текучості мають коричнику китайського кора (114,64±0,09), шавлії лікарської листя (98,79±0,05) та полину гіркого трава (93,59±0,06).

Висновки. Проведено аналіз зареєстрованих противірусних лікарських засобів для системного застосування та встановлено доцільність фармацевтичної розробки препарату вітчизняного виробництва рослинного

походження. В ході проведених досліджень визначено основні технологічні показники подрібненої лікарської рослинної сировини, яка має антисептичну, протимікробну, протизапальну, відхаркувальну та імуностимулюючу дії. Показано залужності між такими показниками, як насипна густина до та після усадіки, текучість порошків та кут природного укусу. Одержані результати мають практичне значення для подальшої фармацевтичної розробки складу та технології виробництва противірусного лікарського засобу вітчизняного виробництва у формі таблеток.

Список літератури

1. Ветров П.П. Технологічні параметри рослинної сировини / Ветров П.П., Гарна С.В., Прокопенко С.О., Кучер О.В. // Фармац. журн. – 1987. – №3. – С. 52-56.
2. Гарник Т.П. Фітотерапія при ГРЗ і неспецифічних захворюваннях органів дихання / Гарник Т.П., Андріюк Л.В., Гарник К.В., Мацко Н.В., Петріщева В.О. // Здоров'я України. – 2017. – № 21 (418). – С. 24-25.
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. — 1128 с.
5. Carr R. L. Brit. Chem. Eng. – 1970. – V. 15, N 12. – P. 1541.