

РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ПОРОШКУ СУЦВІТЬ ЧОРНОБРИВЦІВ

Попова М.Е.¹, Джуренко Н.І.², Куришко Г.Г.¹

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: riia@ukr.net

²Національний ботанічний сад імені М.М. Гришка НАН України

Проведено маркетингові дослідження щодо доцільності розробки лікарського препарату антиоксидантної дії на основі суцвіть чорнобривців у формі таблеток для профілактики захворювань очей та вікових порушень зору. Запропоновано склад та технологію виробництва таблеток методом прямого пресування, обґрунтовано вибір допоміжних речовин для одержання таблеток та обрано склад водорозчинного покриття для модельних таблеток-ядер. Визначено вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості готового лікарського засобу у вигляді таблеток.

Ключові слова: суцвіття чорнобривців, лютеїн, таблетки, допоміжні речовини.

DESIGN OF ANTIOXIDANT ACTIVITY PILLS BASED ON THE INFLORESCENCES OF *TAGETES* POWDER

Popova M.E.¹, Dzhurenko N.I.², Kuryshko H.H.¹

¹Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine

²M.M. Gryshko National Botanic Garden, Kyiv, Ukraine, e-mail: riia@ukr.net

Marketing research was conducted on the feasibility of developing an antioxidant drug based on inflorescences of *Tagetes* in the form of tablets for the prevention of eye diseases and age-related visual impairment. The composition and technology of the production of tablets by the direct compression method was proposed, the choice of auxiliary substances for the preparation of tablets was substantiated and the composition of the water-soluble coating for the model core tablets was chosen. The influence of auxiliary substances on the pharmacological and technological properties of the finished medicinal product in the form of tablets is determined.

Keywords: inflorescences of *Tagetes* L., lutein, pills, auxiliary substances.

Постійне використання комп'ютерів і смартфонів, а також необізнаність шкоди УФ-випромінювання найчастіше стають причиною проблем із зором. Деякі вади зору виникають через перевантаженість очних м'язів, інші ж з'являються в зв'язку з незворотною загибеллю зорових клітин сітківки і дуже складно піддаються корекції.

Справжньою епідемією сучасності є вікова дегенерація сітківки, або макулодистрофія. Як правило, вона виникає у людей після 40 років і спочатку проявляється у: помутнінні зору, важкості при читанні і розпізнаванні осіб, появі темних крапок і плям в центральному полі зору.

Головною причиною виникнення цих симптомів є підвищення навантаження на очі і стоншення озонового шару Землі, що обумовило підвищення впливу шкідливого ультрафіолетового випромінювання на сітківку ока.

Яскраве світло руйнує клітини макули (центральної частини сітківки) і сприяє утворенню в них вільних радикалів. Останні є агресивними молекулами, які руйнують здорові клітини організму.

Одними з небагатьох речовин, здатних проникнути безпосередньо в сітківку ока і мати позитивну дію, є природні світлофільтри лютеїн і зеаксантин.

Мета дослідження: розробка складу таблеток та технології виробництва таблеток методом прямого пресування на основі суцвіття чорнобривців для попередження виникнення вікових порушень зору і дегенеративних захворювань сітківки ока.

Матеріали і методи дослідження.

Для розробки складу лікарського засобу було використано бібліометричний метод шляхом огляду науково-практичних публікацій та аналізу джерел наукової літератури. Визначення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей таблеткової маси, а також середню масу таблеток

визначали відповідно до ДФУ [1]. Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу визначали за допомогою ваг «Sartorius» CPA124S (Німеччина), пресування здійснювали на лабораторному таблетувальному пресі НТМ-01 Е.

Результати дослідження.

Рід чорнобривців (*Tagetes*) належить до родини айстрових (*Asteraceae*), триби *Tagetae* [5]. До роду, батьківщиною якого є Центральна Америка, відноситься майже 56 видів і понад 600 форм і сортів рослин, поширених мало не по всьому світу [7]. Серед них найчастіше трапляються такі види, форми та сорти як *Tagetes patula* L. (розлогі) та *T. erecta* L. (пряmostоячі) [6].

Головними постачальниками промислової сировини чорнобривців у світі є Китай (до 50%), Індія (до 25%), Таїланд, деякі країни Центральної Америки та Африки. Чорнобривці мають обмежене промислове використання. З рослини одержують лютеїн, який використовується як активний фармацевтичний інгредієнт у фармацевтичній промисловості.

У складі наземних частин рослини містяться ефірні олії, присутність яких і забезпечує наявність характерного квітково-фруктового пряного аромату, основним компонентом ефірної олії є оцітомен (близько 50%), крім того у складі ефірної олії є сабінен, цитраль, апінен, мирцен, лімоноцен та інші леткі сполуки. У чорнобривцях також виявлено: мінерали (Se, Fe, P, Mg, K, Au, Zn); вітаміни (А, Е, С, В6, Р), зокрема токофероли – 0,29%, каротиноїди – 0,01%; флавоноїди; фітонциди та органічні кислоти.

Ксантофіли – головна складова частина жовтих пігментів в листях, квітках, плодах і бруньках вищих рослин, а також в багатьох водоростях і мікроорганізмах. Лютеїн – пігмент, що відноситься до групи кисневмісних каротиноїдів – ксантофілів. Лютеїн депонується, в основному, у мозковій тканині і займає до 65-70% від суми всіх каротиноїдів, що міститься у мозку. Серед інших каротиноїдів у мозковій тканині зеаксантина втримується близько

10-15%; β -каротину – близько 20%; криптоксантину – 5-8%; у крові лютеїну міститься близько 35% від суми всіх наявних каротиноїдів.

В організмі людини каротиноїди не синтезуються, їх надходження до організму залежить від вживаної їжі. Людина засвоює каротиноїди не вибірково, вони відкладаються у тканинах і органах приблизно в тому ж співвідношенні, в якому містяться в їжі. Добова потреба лютеїну складає 800-1000 мкг, а зеаксантину – близько 200 мкг. При цьому необхідне співвідношення лютеїну і зеаксантину у продуктах харчування складає 4:1, оскільки тоді сумісна дія цих ксантофілів буде найефективнішою.

Лютеїн і зеаксантин виступають в ролі основних елементів антиоксидантного захисту очей, а також в ролі світлофільтру, екрануючого нижчий пігментний епітелій від шкідливої дії спектрального діапазону. Клінічними дослідження доведено, що вживання щоденно 6 мг лютеїну на 43% знижує ризик розвитку дегенерації жовтої плями.

Відомо, що вміст ксантофілів (у перерахунку на лютеїн) в 1 г висушених суцвіть чорнобривців в залежності від сорту знаходиться в межах від 8 мг до 17 мг (в перерахунку на абсолютно суху речовину) [3].

Лютеїн і зеаксантин є антиоксидантами першого порядку, що захищають сітківку й кристалик від дії вільних радикалів. Дослідження показали, що механізм захисних реакцій лютеїну і зеаксантину заснований на антиоксидантності. Також у багатьох дослідженнях визначена і доведена роль лютеїну і зеаксантину в профілактиці розвитку ряду офтальмологічних захворювань, таких як катаракта, дистрофія сітківки і діабетична ангіопатія.

Лютеїн і зеаксантин виступають в ролі основних елементів антиоксидантної захисту очей, а також в ролі світлофільтру, екрануючого нижчий пігментний епітелій від шкідливого спектрального діапазону. Клінічні дослідження довели, що вживання 6 мг лютеїну в день на 43% знижує ризик розвитку дегенерації жовтої плями.

В Державному реєстрі лікарських засобів [2] станом на 01.10.2018 р. зареєстровано два полівітамінні препарати у формі таблеток – Оптикс (ПАТ «Київський вітамінний завод», Україна) та ВІТРУМ® ФОРАЙЗ (Юніфарм, Інк., США) до складу яких входять лютеїн та зеоксантин, одержані з екстракту суцвіть чорнобривців. Дані препарати застосовуються для лікування гіпо-, авітамінозів при захворюваннях очей (вікова дегенерація сітківки, катаракта, ретинопатії, хвороби зорового нерва); профілактики вікових порушень зору, офтальмологічних захворювань у групах ризику; підтримання якості повноцінного зору при значних зорових навантаженнях (робота на комп'ютері, під впливом УФ-проміння тощо); прискорення реконвалесценції після офтальмологічних операцій. Також є полівітамінні препарати у формі капсул: Вітаміни для очей з лютеїном (Квайссер Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина), Візіокс (ТОВ «Юніверс Фарм», Україна) та таблетки Окувайт (Шовен Анкерфарм ГмбХ, Німеччина) які рекомендовано до раціону харчування як додаткове джерело вітамінів: С, Е, цинку, міді, каротиноїдів, антиоксидантів з метою поліпшення обмінних процесів у сітківці ока, для поліпшення гостроти зору, зниження стомлюваності очей (у тому числі при підвищених зорових навантаженнях), профілактиці вікових змін сітківки (макулярної дегенерації, дистрофічних змін), захисту сітківки від ультрафіолетового та комп'ютерного випромінювання.

Таблетки є найпоширенішою лікарською формою, вони зручні у застосуванні і мають точне дозування. В ході проведених досліджень було розроблено три склади модульних таблеток, основним активним інгредієнтом яких є порошок суцвіть чорнобривців 300 мг (90%), але ця субстанція за своїми фізико-хімічними властивостями не дозволяє пресуватися методом прямого пресування, тому як допоміжні речовини (0,033 г/табл. або 10% від маси таблетки) запропоновано використовувати таблетозу 80 та/або гідроксипропілцелюлоза марок LH-11 та NBD-022 , які виконують роль зв'язувальної речовини при одержанні таблеток.

Таблетоза 80 (Tabletose®, виробник "Molkerei MEGGLE Wasserburg GmbH & Co. KG", Німеччина) - спеціально розроблена для прямого пресування, має гарну текучість крупної лактози і добру пресованність подрібненої лактози. Таблетозу 80 одержують вологою грануляцією подрібненої лактози з подальшою сушкою. Зв'язувальною речовиною є вода, яка розпиляється на тверді частинки порошку, змочуючи його і утворюючи рідкі містки для формування агломератів.

Гідроксипропілцелюлоза марок LH-11 та NBD-022 (виробник Skin-Etsu Chemical Co., Ltd, офіційний партнер HARKE Pharma GmbH, Німеччина) – низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза, нерозчинна у воді, набухає в ній. Проявляє одночасно зв'язувальні та розпушуючі властивості. Є неіонним полімером та майже не взаємодіє з АФІ, має гарну стабільність.

Таблетки діаметром 12 мм одержували наступним чином: подрібнену сировину суцвіть чорнобривців просіювали крізь сито діаметром 0,5 мм, змішували з допоміжними речовинами до одержання однорідної суміші впродовж 30-40 хвилин та пресували на лабораторному таблетувальному пресі НТМ-01 Е при тиску 120 МПа. Насипний об'єм складу №1 становив $0,54 \pm 0,02$ г/см³, для складу №2 – $0,46 \pm 0,02$ г/см³, а складу №3 – $0,61 \pm 0,04$ г/см³, а плинність – $4,9 \pm 0,4$; $5,8 \pm 0,4$ та $3,2 \pm 0,6$ г/см³ відповідно (табл. 1).

Таблиця 1. Варіанти складу таблеток.

Компоненти	Склад №1		Склад №2		Склад №3	
	г/табл.	%	г/табл.	%	г/табл.	%
Порошок чорнобривців	0,300	90	0,300	90	0,300	90
Таблетоза	0,017	5	0,033	10	–	–
Гідроксипропілцелюлоза LH-11	0,013	4	–	–	0,027	8
Гідроксипропілцелюлоза NBD-022	0,003	1	–	–	0,006	2
Маса таблетки, г	$0,333 \pm 0,017$		$0,333 \pm 0,017$		$0,333 \pm 0,017$	

Одержані таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею жовто-помаранчевого кольору, з вкрапленням більш інтенсивного забарвлення. Для

захисту одержаних таблеток від чинників зовнішнього середовища (ударів, стирання), дії чинників навколишнього середовища (світла, вологи), покращення зовнішнього вигляду таблеток та захисту від механічних ушкоджень запропоновано нанести на одержані таблетки-ядра водорозчинне плівкове покриття наступного складу [3]: суміш для плівкового покриття Opadry II Yellow: гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза); полідекстроза, мальтодекстрин, тальк; титану діоксид (E 171); заліза оксид жовтий (E 172) та тригліцериди середнього ланцюга.

Висновки.

1. Проведеними дослідженнями встановлено можливість одержання таблеток з порошку суцвіть чорнобривців методом прямого пресування з застосуванням допоміжних речовин таблетози та гідроксипропілцелюлози марок LH-11 та NBD-022.

2. Запропонований склад №2 показав кращі фармако-технологічні характеристики, а саме: насипний об'єм $0,46 \pm 0,02$ см³/г та плинність $5,8 \pm 0,4$ г/с.

3. Зменшення показників плинності та збільшення насипного об'єму для складів №1 та №3 таблеткової суміші призводить до зменшення плинності таблеткової маси, що суттєво погіршує технологічні характеристики таблеткової маси та проведення процесу формування таблеток за рахунок перешкоджання висипання таблеткової суміші в матричні гнізда таблеткового пресу.

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. 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.
4. Дейнека В.И. Исследование цветков *Tagetes Sp.* как источника лютеина / В.И. Дейнека, В.Н. Сорокопудов, Л.А. Дейнека, М.Ю. Третьяков // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – Т. 41, №10. – С.30-32.
5. Ciccio J.F. A source of almost pure methyl chavicol: volatile oil from the aerial parts of *Tagetes lucida* (Asteraceae) cultivated in Costa Rica / J.F. Ciccio // Rev. Biol. Trop. – 2004. – Vol. 52(4). – P. 853–857.
6. Karyotype studies on *Tagetes erecta* L. and *Tagetes patula* L. / P. Zhang, L. Zeng., Y.X. Su, X.W. Gong, X.S. Wang // African Journal of Biotechnology. – 2011. – Vol. 10 (72). – P. 16138–16144.
7. Shahzadi I. Optimization of DNA extraction from seeds and fresh leaf tissues of wild marigold (*tagetes minuta*) for polymerase chain reaction analysis / I. Shahzadi, R. Ahmed, A. Hassan, M.M. Shah // Genetics and Molecular Research. – 2010. – Vol.9 (1). – P. 386–393.

Стаття надійшла до редакції в листопаді 2018 року.