



Ликозинат матрикс шахмалын чанарын болон элэг хамгаалах үйлдлийн судалгаа

Д.Отгонсүрэн^{1*}, Ц.Даваасүрэн¹, Б.Энхтуул¹, Wang Huang², Bao Liming²,
Bayisiguleng², Д.Даваадагва¹, Д.Жамбанинж¹

¹Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль, Эм зүйн сургууль, Улаанбаатар 14210, Монгол улс

²Монгол эм, эмнэлгийн дээд сургууль, Тунляо 028000, Өвөр Монгол, Хятад улс

*E-mail: otgonsuren@mnums.edu.mn

Хүлээн авсан: 10.10.2018

Хяналтанд: 25.10.2018

Хэвлэлтэнд авсан: 01.11.2018

Хураангуй: Чихэр өвсний үндсэнд агуулагдах моноаммонийн глицирризинат нь цэр ховхлох, хордлого тайлах, харшлын эсрэг, антиоксидант үйлдэлтэй. Японы эрдэмтдийн судалгаагаар моноаммонийн глицирризинат нь элэг хамгаалах болон А, В, С, D вирусээр үүсгэгдсэн элэгний үрэвсэлд вирусийн идэвхжлийг саатуулдаг нь тогтоогдсон байна. Бид өөрийн оронд ургадаг Уралын чихэр өвсний үндэснээс моноаммонийн глицирризинатыг цэврээр ялган авч эмчилгээний өндөр ач холбогдол бүхий матрикс хэлбэрийн шахмал гарган авч практикт нэвтрүүлэх нь зүйтэй гэж үзлээ.

Бид эмийн бодисоо зохицуулалттай чөлөөлдөг матрикс шахмалын тохирох дүүргэгч бодисоор лактоз, холбогч бодисоор PVP-K30 5% концентрациар, матрикс үүсгэгчээр НРМС, гулсуулагч тослох бодисоор тальк 3%, магниин стеарат 1%-ийн холимгийг сонгох нь тохиромжтой болохыг тогтоов.

In vitro нөхцөлд эмийн бодисын чөлөөлөгдөлтийг тодорхойлоход F5 загварын шахмал нь эмийн бодисоо жигд хурдтайгаар чөлөөлж байв. Туршилтын амьтанд *in vivo* нөхцөлд бэлдмэлийн элэг хамгаалах үйлдлийг элэгний эсийн задралд хэрхэн нөлөөлж буй болон гистологийн аргаар судлахад Ликозинат матрикс шахмал эмийг 52 мг/кг тунгаар өдөрт нэг удаа уулгах нь тохиромжтой болохыг тогтоолоо.

Түлхүүр үгс: Чихэр өвс, моноаммонийн глицирризинат, матрикс шахмал, элэг хамгаалах идэвх

ОРШИЛ

Дэлхийн эмийн зах зээл дээр шахмал эмийн хэлбэрийн эзлэх хувь буурахгүй, тогтмол өссөөр байгаа бөгөөд сүүлийн жилүүдэд эмийн бодисоо зохицуулалттай, хяналттай чөлөөлдөг шахмал эмийн нэр төрөл эрчимтэйгээр нэмэгдэж байна [1]. Эмийн бодисоо зохицуулалттай, хяналттай чөлөөлдөг шахмал нь эмийн бодисын цусан дахь хэмжээг тогтмол хэмжээнд байлгаснаар эмчилгээний өндөр үр дүн үзүүлдэг төдийгүй эм хэрэглэх тоог цөөрүүлж, өвчтөн хэрэглэхэд тохиромжтой байдаг зэрэг олон давуу талтай юм [2,3]. Манай орны эмийн үйлдвэрүүдэд эмийн бодисоо зохицуулалттай чөлөөлдөг матрикс шахмалын технологи хараахан нэвтрээгүй байгаа юм.

Монгол улсын хүн амын дунд зонхилон тохиолддог өвчлөлийн 2-рт хоол боловсруулах замын өвчлөл ордог ба үүний дотор элэгний өвчлөл эхний байрыг эзэлж байна [4]. Чихэр өвсний үндсэнд агуулагдах моноаммонийн глицирризинат нь цэр ховхлох, хордлого тайлах, харшлын эсрэг, антиоксидант үйлдэлтэй бөгөөд Японы эрдэмтдийн судалгаагаар моноаммонийн глицирризинат нь А, В, С, D вирусээр үүсгэгдсэн элэгний үрэвсэлд вирусийн идэвхжлийг саатуулдаг нь тогтоогдсон байна [5]. Бид өөрийн оронд ургадаг Урал чихэр өвсний үндэснээс

моноаммонийн глицирризинатыг цэврээр ялган авч эмчилгээний өндөр ач холбогдол бүхий матрикс хэлбэрийн шахмал гарган авч практикт нэвтрүүлэх нь зүйтэй гэж үзлээ.

Моноаммонийн глицирризинат агуулсан зохицуулалттай чөлөөлдөг матрикс шахмалын технологийг боловсруулж, *in vitro/in vivo* аргаар үнэлэх зорилгын хүрээнд

1. Матрикс шахмал бэлтгэх технологи боловсруулах, тохирох туслах бодисуудыг сонгох
2. *In vitro* аргаар эмийн бодисын чөлөөлөгдөлтийг тодорхойлох
3. *In vivo* аргаар элэгний үрэвслийн эмгэг загварын үед элэгний эсийн гэмтэлд бэлдмэлийн үзүүлэх нөлөөг судалсан үр дүнг танилцуулж байна.

СУДАЛГААНЫ МАТЕРИАЛ, АРГА ЗҮЙ

Чихэр өвсний хуурай ханднаас И.А.Муравьевын тунадасжуулах аргаар [6] цэврээр ялган авсан моноаммонийн глицирризинат болон амин хүчлүүдийг үндсэн түүхий эдээр, туслах бодисоор гидроксипропилметилцеллюлоз (HPMC), поливинилпирролидон К-30 (PVP К-30), глюкоз, лактоз, микрокристаллметилцеллюлоз (MCC), тальк, магниин стеаратыг ашиглав.

Түүхий эдийн чанарын шинжилгээ: Моноаммонийн

Хүснэгт 1. Туслах бодисуудын харьцаа мөхлөгийн физик шинж чанарт үзүүлэх нөлөө

Загвар	Асгарах жин, г/см ³		Хауснерын харьцаа	Каррын индекс	Урсах чанар, г/сек	Бат бөх чанар	
	Тогшихын өмнөх	Тогшсоны дараа				Даралтын хүч (мПа)	Үрэлтийн хүч (%)
F1	1.04±0.04	1.12±0.06	1.07±0.01	7.09±1.01	2.26±0.04	0.32±0.003	98.24±0.03
F2	0.75±0.02	0.83±0.03	1.09±0.008	8.91±0.53	3.07±0.09	0.41±0.002	98.72±0.02
F3	0.81±0.01	0.90±0.01	1.11±0.01	9.74±1.34	4.49±0.16	0.29±0.002	98.06±0.03
F4	0.64±0.02	0.74±0.02	1.16±0.02	14.42±1.8	3.42±0.1	0.38±0.003	98.40±0.02
F5	1.17±0.003	1.3±0.003	1.1±0.0003	9.98±0.02	5.7±0.08	0.25±0.0008	99.33±0.01

глицирризинатын тоон агууламжийг БНХАУ-ын фармакопейн (СР2010) өгүүллийн дагуу ӨИШХ-ийн аргаар [7], глицин ба метиониний тоон агууламжийг Британийн фармакопейн (ВР2015) өгүүллийн дагуу потенциометрийн аргаар [8] тус тус тодорхойлов.

Мөхлөгийн шинж чанарыг судлах: Урсах чанарыг И.А.Муравьевын аргаар, асгарах жинг И.А.Муравьев, Ю.Г.Пшуков нарын аргаар [9], Каррын индекс, Хауснерийн харьцааг Ralph J, Carr Jr нарын аргаар тус тус тодорхойлов [10].

Матрикс хэлбэрийн шахмал гарган авах ба чанарын үзүүлэлтүүдийг тодорхойлох: шууд шахах арга болон чийгтэй мөхлөгжүүлэх аргаар [9], матрикс шахмалын чанарын үзүүлэлтийг МУҮФ-ийн өгүүллийн дагуу тус тус тодорхойлов [11].

Эмийн бодисын чөлөөлөгдөлтийг тодорхойлох: *In vitro* нөхцөлд ходоод, гэдэсний зохиомол орчинд 45 минут, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 цагийн давтамжтайгаар дээж аван эмийн бодисын агууламжийг СФМ-ийн арга, ӨИШХ-ийн аргаар стандарт бодистой харьцуулан тус тус тодорхойлов [12].

Фармакологийн судалгаа: Сорил туршилтын загвараар БНХАУ-ын ӨМӨЗО-ны Тонглюо хотын ӨМҮИС-ийн Монгол Эм, Эмнэлгийн Дээд Сургуулийн виварит тусгай орц технологийн дагуу хооллож, арчилгааны нэг ижил нөхцөлд өсгөн үржүүлсэн 92 толгой цагаан харх, 14 толгой Шиншилла үүлдрийн туулайнд явуулав.

Бэлдмэлийн тунг тогтоох, элэг хамгаалах үйлдлийн үр дүнг тооцохдоо туршилтын амьтдыг хяналтын, стандарт эмчилгээний, туршилтын гэсэн үндсэн 3 бүлэгт хувааж судалгааг явуулав. Туршилтын бүлэг амьтдыг дотор нь 6 дэд бүлэг болгон хувааж ликозинат шахмалыг 26, 52, 78 мг/кг тунгаар өдөрт нэг удаа болон 2 удаа уулгав. Хяналтын бүлэгт физиологийн уусмал, стандарт эмчилгээний бүлэгт Япон Улсад үйлдвэрлэсэн Глицирон шахмалыг 2 ширхэгээр өдөрт 2 удаа тус тус уулгав. Туршилтын амьтдын биеийн байдал, хөдөлгөөн, үс, арьс, салст бүрхүүлийн өнгө, биеийн жин, биохими, гистологийн үзүүлэлтүүдийг тодорхойлов.

Туршилтын амьтанд дөрвөн хлорт нүүрстөрөгчөөр (CCl₄) элэгний үрэвслийн эмгэг загварыг

С.М.Николаев нарын аргаар үүсгэж [13], аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатамино-трансфераза (АсАТ), шүлтлэг фосфатаза (ШФ), билирубиний хэмжээг автомат анализаторын багажаар тус тус тодорхойлов [13].

ҮР ДҮН, ХЭЛЭЛЦҮҮЛЭГ

1. Матрикс шахмал бэлтгэх технологийг боловсруулах, тохирох туслах бодисуудыг сонгох: Бид тохиромжтой туслах бодисуудыг сонгохын тулд матрикс үүсгэгч болон дүүргэгч бодисын харьцааг янз бүрээр авч 5 (F1, F2, F3, F4, F5) загварын дээж гарган авав.

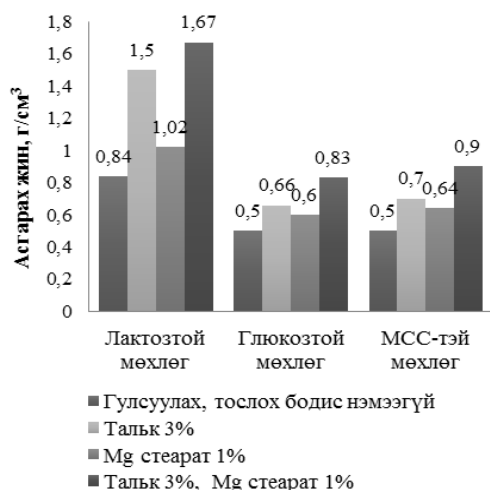
Туслах бодисуудын харьцаа мөхлөгийн физик шинж чанарт үзүүлсэн нөлөө: Дээрх 5 загвар шахмалын найрлаганд орсон туслах бодисуудын харьцаа нь мөхлөгийн физик шинж чанарт хэрхэн нөлөөлж буйг асгарах жин, урсах чанар, Хауснерын харьцаа, Каррын индекс зэрэг үзүүлэлтээр тодорхойлохоос гадна тухайн мөхлөгийг шахмал хэлбэрт оруулан бат бөх чанарт хэрхэн нөлөөлж байгааг судлан тогтоов (Хүснэгт 1).

Судалгааны дүнд F5 загварын матрикс шахмал асгарах жин, шахах индекс, урсах чанар, бат бөх чанар зэрэг үзүүлэлтээрээ хамгийн тохиромжтой байлаа.

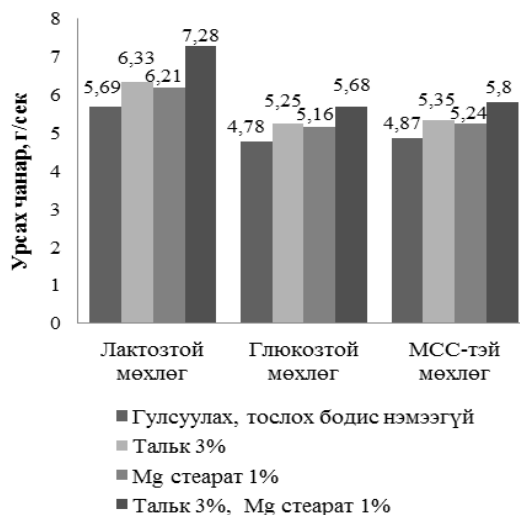
Мөхлөгийн урсах чанар, асгарах жинд дүүргэгч болон гулсуулах, тослох бодисын үзүүлэх нөлөө: Дүүргэгч бодисоор лактоз, глюкоз, микрокристал-целлюлозыг авч тус тусад нь мөхлөг бэлтгэн гулсуулах, тослох бодис болох тальк, магнийн стеаратыг мөхлөг тус бүрт янз бүрийн харьцаагаар хийж, мөхлөгийн чанарт хэрхэн нөлөөлж буйг урсах чанар, асгарах жингээр тус тусад нь судлав.

Мөхлөгийн асгарах жинд дүүргэгч болон гулсуулах, тослох бодисын үзүүлэх нөлөөг судлан Зураг 1-г харуулав.

Судалгааны дүнд дүүргэгч бодисоор лактозыг авсан мөхлөгийн асгарах жин хамгийн их байсан ба гулсуулах, тослох бодисоор тальк 3%, магнийн стеарат 1% -ийг хамтад нь хийх нь тохиромжтой болохыг тогтоолоо.



Зураг 1. Глицирризиний хүчилтэй мөхлөгийн асгарах жинд дүүргэгч болон гулсуулах, тослох бодисын үзүүлэх нөлөө (n=5)



Зураг 2. Глицирризиний хүчилтэй мөхлөгийн урсах чанарт дүүргэгч болон гулсуулах, тослох бодисын үзүүлэх нөлөө (n=5)

Мөхлөгийн чанарт холбогч бодисын концентрацийн үзүүлэх нөлөө: Мөхлөгийн чанарт холбогч бодисын концентраци хэрхэн нөлөөлж буйг судлахдаа PVP-K30-ийг 5%, 7.5%, 8%; цардуулыг 10%, 5%; желатин 10%; желатин 10%-натрийн карбоксиметилцеллюлоз (НКМЦ) 4%; желатин 8%-натрийн карбоксиметилцеллюлоз 6% бэлтгэн тус бүрээр мөхлөг гарган авч, тэдгээрийн асгарах жин болон урсах чанарыг тодорхойлов (Хүснэгт 2). Судалгааны дүнд холбогч бодисоор 5%-н PVP-K30

хамгийн тохиромжтой болохыг тогтоолоо. **Мөхлөгжүүлэгчийн голч мөхлөгийн чанарт үзүүлэх нөлөө:** Шахмалын чанарт нөлөөлдөг чухал үзүүлэлт болох мөхлөгийн хэмжээг тогтоохын тулд 0.35 мм, 1 мм, 2 мм -ийн голчтой мөхлөгжүүлэгчээр мөхлөгийг гарган авч физик үзүүлэлтүүдийг тодорхойлон Хүснэгт 3-т харуулав. Судалгааны дүнд F5 загварын 2мм-ийн голчтой мөхлөгжүүлсэн мөхлөг хамгийн сайн үр дүнтэй байлаа.

Хүснэгт 2. Мөхлөгийн чанарт холбогч бодисын концентраци нөлөөлөх нь

PVP-K30		Цардуул		Желатин	Желатин 10%, НКМЦ 4%	Желатин 8%, НКМЦ 6%
5%	7.5%	8%	10%	5%	10%	
Асгарах жин, г/см³						
1.70± 0.03	1.62± 0.01	1.56± 0.01	1.43± 0.05	1.37± 0.03	1.28± 0.02	1.60± 0.01
Урсах чанар, г/сек						
7.30± 0.01	7.26± 0.01	7.17± 0.01	7.12± 0.006	7.10± 0.01	7.07± 0.007	7.22± 0.01

Хүснэгт 3. Мөхлөгийн чанарт холбогч бодисын концентраци нөлөөлөх нь

Загвар	Мөхлөгжүүлэгчийн голч, мм	Асгарах жин, г/см³	Каррын индекс	Хауснерын харьцаа	Урсах чанар, г/сек
F1	0.35	1.12± 0.006	23.±0.005	1.07± 0.007	4.29±0.009
	1	1.22±0.045	23.±0.008	1.16±0.036	4.36± 0.009
	2	1.38±0.009	23.1±0.006	1.18± 0.005	5.59± 0.009
F2	0.35	1.23±0.111	23.1±0.006	1.09±0.006	3.42±0.010
	1	1.32±0.019	23.1±0.003	1.13±0.002	3.44±0.047
	2	1.43±0.024	23.1±0.007	1.20±0.006	4.60± 0.003
F3	0.35	1.19± 0.013	23.1±0.004	1.11± 0.005	4.49±0.015
	1	1.42±0.044	23.1±0.003	1.13± 0.002	5.52±0.018
	2	1.56± 0.016	23.2±0.007	1.23± 0.007	4.62± 0.005
F4	0.35	1.21± 0.003	23.1±0.007	1.13±0.006	4.52± 0.008
	1	1.50± 0.012	23.1±0.003	1.14± 0.002	3.55± 0.007
	2	1.63± 0.023	23.2±0.006	1.28± 0.009	5.66± 0.012
F5	0.35	1.22±0.003	23.1±0.003	1.15± 0.006	4.54±0.003
	1	1.56± 0.015	23.1±0.006	1.16± 0.005	5.57± 0.006
	2	1.65±0.024	23.3±0.011	1.30± 0.003	5.76±0.005

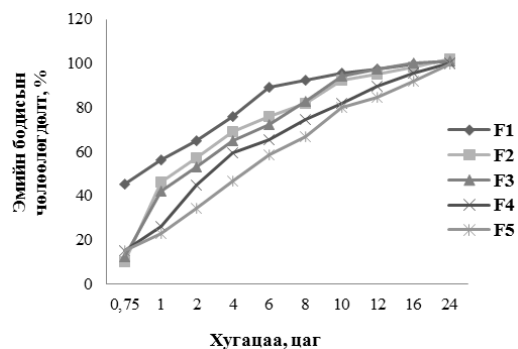
Матрикс шахмалын чанарын үнэлгээ: Мөхлөгийн чанарыг шалгасны дараа ZP-19 маркын шахмалын машинаар 5 загварын мөхлөгийг шахаж, матрикс шахмал гарган авч чанарыг фармакопейн аргачлалын [7,8,9,11] дагуу шалгав (Хүснэгт 4).

Матрикс шахмалын чанарыг 13 үзүүлэлтээр шалгахад МУҮФ, CP2010, BP2015, USP2005 зэрэг фармакопейн шаардлагыг бүрэн хангаж байлаа.

2. In vitro аргаар эмийн бодисын чөлөөлөгдөлтийг тодорхойлсон судалгааны дүн: Эргэх сагс багажинд 5 загварын шахмалыг ходоодны хүчлийн орчинд / давсны хүчил pH-1.2/ 45 минут, гэдэсний орчинд / фосфатын буфер pH-6.8/ 45 минут болон 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 цагийн дараа дээж авч эмийн бодисын хэмжээг тодорхойлов.

Матрикс шахмалын хувьд эхний 60 минутанд 10-30% эмийн бодис чөлөөлөгдсөн байх ёстой бол бидний судалгааны дүнд F1, F2, F3 загварын шахмалууд шаардлага хангахгүй байна. Түүнчлэн 240 минутын дараа 40-60% эмийн бодис чөлөөлөгдсөн байх ёстой байхад мөн F1, F2, F3 загварын шахмалуудаас 65-76%-тай чөлөөлөгдсөн байв. Харин 60 минутын дараа 75%-иас багагүй чөлөөлөгдсөн байх шаардлагын дагуу бүх загвар шаардлага хангаж байгаа боловч F1, F2, F3, F4 загварын шахмалуудаас харьцангуй их чөлөөлөгдөж, эмийн бодисын чөлөөлөгдөлт тогтвортой бус байлаа (Зураг 3).

Дээрх үр дүнгээс F5 загварын шахмал нь 15.8%, 22.8%, 34.1%, 46.4%, 58.6%, 66.9%, 79.9%, 84.4%, 92.1%-аар эмийн бодисоо жигд хурдтайгаар чөлөөлж



Зураг 3. Эмийн бодисын чөлөөлөгдөлт

байсан ба хамгийн тохиромжтой загвар болохыг тогтоолоо.

3. In vivo нөхцөлд элэгний үрэвслийн эмгэг загварын үед элэгний эсийн гэмтэлд бэлдмэлийн үзүүлэх нөлөөг судалсан дүн

ССI₄-өөр үүсгэсэн элэгний үрэвслийн эмгэг загварын үед элэг хамгаалах үйлдлийн судалгаа: Харханд ССI₄-өөр үүсгэсэн элэгний үрэвслийн эмгэг загварын үед хяналтын бүлгийн амьтдыг эрүүл бүлгийн амьтадтай харьцуулахад ийлдэсний АлАТ ферментийн идэвх 3.04-24.08 дахин (p<0.001), АсАТ ферментийн идэвх 2.68-25.23 дахин (p<0.001), ШФ ферментийн идэвх 1.17-2.14 дахин (p<0.001), билирубиний хэмжээ 1.15-4.07 дахин (p<0.001) тус тус статистикийн ялгаа бүхий ихсэж, элэгний эсийн үхжлийн загвар үүссэн шинж тэмдэг тод илэрч байв. Бид судалгаандаа Глицерон шахмалыг өгсөн стандарт эмчилгээний бүлгийн амьтдыг хяналтын бүлгийн амьтадтай харьцуулахад ийлдэсний АлАТ

Хүснэгт 4. Матрикс шахмалын чанарыг үнэлсэн судалгааны дүн

Үзүүлэлтүүд	Чанарын шалгуур	F1	F2	F3	F4	F5	
Гадна байдал	Бүтэн ирмэгтэй, тэгш гадаргуутай цагаан өнгийн дугараг шахмал	Тохирсон	Тохирсон	Тохирсон	Тохирсон	Тохирсон	
Дундаж жин, г	0.285-0.315	0.302	0.301	0.299	0.301	0.300	
Дундаж жингийн хэлбэлзэл	±5%	+1.9, -1.5	+1.7, -1.4	+1.8, -1.4	+1.4, -1.2	+0.9, -0.7	
Бат бөх чанар	Үрэлт	97%-иас багагүй	98.24±0.03	98.72±0.02	98.06±0.03	98.40±0.02	99.33±0.01
	Даралт	>0,06 мПа	0.32±0.003	0.41±0.002	0.29±0.002	0.38±0.003	0.25±0.0008
Үйлчлэгч бодисын агууламж, г	0.066-0.073	0.069±0.003	0.069±0.001	0.68±0.003	0.068±0.001	0.069±0.002	
Уу-салт, %	60 минут	10-30%	56.3	46.3	42.31	26.53	22.69
	240 минут	40-60%	75.9	68.86	65.12	59.26	46.48
	600 минут	75%-с багагүй	95.7	92.16	94.31	81.62	79.95
Нийт агаартан нянгийн тоо, КУН/мл	10 ⁵ -с ихгүй	Ихгүй	Ихгүй	Ихгүй	Ихгүй	Ихгүй	
Хөгц мөөгөнцөр, КУН/мл	10 ² -с ихгүй	Илрээгүй	Илрээгүй	Илрээгүй	Илрээгүй	Илрээгүй	
E.coli ба Coliform /1г/	Илрэхгүй	Илрээгүй	Илрээгүй	Илрээгүй	Илрээгүй	Илрээгүй	

ферментийн идэвх 1.61-4.88 дахин, АсАТ ферментийн идэвх 1.65-4.68 дахин, ШФ ферментийн идэвх 1.0-1.26 дахин, билирубиний хэмжээ 0.92-1.54 дахин тус тус бууруулсан байлаа.

Туршилтын буюу ликозинат матрикс шахмалыг 26 мг/кг тунгаар өдөрт 1 удаа уулгаж эмчилсэн бүлгийн амьтдыг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад ийлдэсний АлАТ ферментийн идэвх 1.05-6.42 дахин, АсАТ ферментийн идэвх 1.24-6.19 дахин, ШФ ферментийн идэвх 1.04-1.27 дахин, билирубиний хэмжээ 0.47-4.64 дахин буурсан үр дүн гарав. Ликозинат матрикс шахмалыг 52 мг/кг тунгаар өдөрт 1 удаа уулгаж эмчилсэн бүлгийн амьтдыг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад ийлдэсний АлАТ ферментийн идэвх 1.4-5.19 дахин, АсАТ ферментийн идэвх 0.83-5.15 дахин, ШФ ферментийн идэвх 0.84-1.23 дахин, билирубиний хэмжээ 1.10-1.93 дахин тус тус буурав. Ликозинат матрикс шахмалыг 78 мг/кг тунгаар өдөрт 1 удаа уулгаж эмчилсэн бүлгийн амьтдыг хяналтын бүлгийн амьтдадтай харьцуулахад ийлдэсний АлАТ ферментийн идэвх 0.91-5.44 дахин, АсАТ ферментийн идэвх 0.75-5.33 дахин, ШФ ферментийн идэвх 1.11-1.80 дахин, билирубиний хэмжээ 0.82-1.93 дахин тус тус буурсан байв. Тунг 2 дахин ихэсгэж буюу 26 мг/кг тунгаар өдөрт 2 удаа уулгаж эмчилсэн бүлгийн амьтдыг хяналтын бүлгийн амьтдадтай харьцуулахад ийлдэсний АлАТ ферментийн идэвх 0.85-3.89 дахин, АсАТ ферментийн идэвх 1.59-3.51 дахин, ШФ ферментийн идэвх 1.01-1.49 дахин, билирубиний хэмжээ 0.96-1.65 дахин, 52 мг/кг тунгаар өдөрт 2 удаа уулгахад ийлдэсний АлАТ ферментийн идэвх 0.73-8.89 дахин, АсАТ ферментийн идэвх 0.94-3.31 дахин, ШФ ферментийн идэвх 0.85-1.60 дахин, билирубиний хэмжээ 0.72-2.10 дахин, 78 мг/кг тунгаар өдөрт 2 удаа уулгахад ийлдэсний АлАТ ферментийн идэвх 0.77-6.58 дахин, АсАТ ферментийн идэвх 1.54-7.29 дахин, ШФ ферментийн идэвх 0.93-1.72 дахин, билирубиний хэмжээ 0.92-1.78 дахин тус тус буурсан байна. Дээрх үр дүнгээс ликозинат матрикс шахмал нь Япон Улсын глицирон шахмалтай адил СС₁₄-өөр үүсгэсэн элэгний эмгэг загварын үед элэгний эсийн задралыг багасгах үйлдэл үзүүлж байгаа ба 52 мг/кг тунгаар өдөрт нэг удаа уулгах нь тохиромжтой болохыг тогтоолоо.

Бидний бэлтгэсэн Ликозинат матрикс шахмал эмийн өдөрт хэрэглэх шахмалын тоог цөөрүүлж, нэг шахмалаар хэрэглэхэд эмчилгээний үр дүн сайн үзүүлж байгаа бөгөөд өвчтөн хэрэглэхэд тохиромжтой болсноороо давуу талтай болсон юм.

Эмэг гистологийн судалгаа: Харханд СС₁₄-өөр үүсгэсэн элэгний үрэвслийн эмгэг загварын 10 дахь хоногт ликозинатын үзүүлэх нөлөөг эрүүл бүлэг, хяналтын бүлэг, глицироноор эмчилсэн стандарт эмчилгээний бүлэг, ликозинатын 26 мг/кг тунгаар

өдөрт 1 удаа эмчилсэн бүлэг, 52 мг/кг-аар өдөрт 1 удаа эмчилсэн бүлэг, 78 мг/кг-аар өдөрт 1 удаа эмчилсэн бүлэг, 26 мг/кг-аар өдөрт 2 удаа эмчилсэн бүлэг, 52 мг/кг-аар өдөрт 2 удаа эмчилсэн бүлэг, 78 мг/кг-аар өдөрт 2 удаа эмчилсэн бүлэг гэсэн нийт 9 бүлэг хархны элэгний эдийг авч, бичил бэлдмэл бэлтгэн Германы Carl Zeiss маркын микроскопоор харж, эмгэг эд эсийн өөрчлөлтүүдийг гаргахад ликозинат матрикс шахмал эмийг 52 мг/кг-аар өдөрт 1 удаа уулгаж эмчилсэн бүлгийн хархны элэгний эдийн бичил зураглалд уургийн хувирал багасаж элэгний эд сэргэсэн байна.

ДҮГНЭЛТ

1. Бид эмийн бодисоо зохицуулалттай чөлөөлдөг матрикс шахмалын тохирох дүүргэгч бодисоор лактоз, холбогч бодисоор PVP-K30 5%, матрикс үүсгэгчээр НРМС, гулсуулагч тослох бодисоор тальк 3%, магниин стеарат 1%-ийн холимгийг сонгох нь тохиромжтой болохыг тогтоов.
2. Бид 5 загварын матрикс шахмал гарган авч эмийн бодисын чөлөөлөгдөлтийг *in vitro* нөхцөлд тодорхойлоход F5 загварын шахмал нь эмийн бодисоо тогтмол хурдтайгаар чөлөөлж байсан ба хамгийн тохиромжтой загвар болохыг тогтоолоо.
3. Туршилтын амьтанд *in vivo* нөхцөлд бэлдмэлийн элэг хамгаалах үйлдлийг элэгний эсийн задралд хэрхэн нөлөөлж буй болон гистологийн аргаар судлахад ликозинат матрикс шахмал эмийг 52 мг/кг тунгаар өдөрт нэг удаа уулгах нь тохиромжтой болохыг тогтоолоо.

АШИГЛАСАН МАТЕРИАЛ

1. U.Nagaich, Ch.Bharti, P.A.Kumar., N.Gulati. Diclofenac sodium loaded sustained release matrix tablet possessing natural and synthetic polymers: Formulation and *in vitro* characterization, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 48, 2014, p. 49-55.
2. S.Ghosh, B.B.Barik. Preparation and evaluation of aceclofenac sustained release formulation and comparison of formulated and marketed product, *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 1(9), 2009, p. 375-382.
3. H.D.Zalte, R.B.Saudagar. Review on sustained release matrix tablet, *JPBS*, 3(4), 2013p. 17-29.
4. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт -2017. Эрүүл мэндийн хөгжлийн төв. х.59-61, 68-71, 83-84.
5. И.Алтантуяа, С.Бадамжав, Д.Даваадорж. В вирусын шалтгаант архаг гепатитийн үед стронгер неоминофаген хэрэглэсэн системт тоймын судалгаа, *Онош*, 02(57), 2013, p. 99-103.
6. С.А.Минина, И.Е.Каухова. Химия и технология фитопрепаратов, Москва, Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009, с. 469-473.

7. Chinese Pharmacopoeia - 2010, p. 488-490.
8. British Pharmacopoeia - 2015, I, p. 1102-1103; II, p. 241-242.
9. Д.Жамбанинж. *Илдэн иүүшин (Cacalia hastata L.)*-с эмийн шинэ хэлбэр гарган авах технологийн судалгаа, Эм зүйн ухааны докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. ЭМШУИС, 2012, УБ.
10. United States Pharmacopoeia – 2005, p. 31, 3, 909.
11. Монгол Улсын Үндэсний Фармакопей. Анхдугаар хэвлэл. 2011, p. 470-473.
12. P.R.Sharma, S.A.Lewis. Design and *in vitro/in vivo* evaluation of extended release matrix tablets of Nateglinide, *Journal of Young Pharmacists*, 5, 2013, p. 167-172.
13. П.Мандахнаран. Саливин бэлдмэлийн хими, фармакологийн судалгаа, Эм зүйн ухааны докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. АШУУИС, 2014, УБ.

Study of quality evaluation and hepatoprotective effect of Licozinat matrix tablet

D.Otgonsuren^{1*}, Ts.Davaasuren¹, B.Enkhtuul¹, Wang Huang², Bao Liming²,
Bayisiguleng², D.Davaadagva¹, D.Jambaninj¹

¹*School of Pharmacy, Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar 14210, Mongolia*

²*Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, Inner Mongolia, China*

*E-mail: otgonsuren@mnums.edu.mn

Received: 10.10.2018

Revised: 25.10.2018

Accepted: 01.11.2018

Abstract: Monoammonium glycyrrhizinate of *Glycyrrhiza* root has been used as an expectorant, detoxicator, anti-allergic, and antioxidant. Japanese researchers have been determined its anti-hepatitis A, B, C, D viruses activity. Therefore, we isolated monoammonium glycyrrhizinate from *Glycyrrhiza* root, grown in Mongolia and developed controlled release matrix tablet. Appropriate excipients were chosen for matrix tablet: lactose as a diluent, 5% of PVP-K30 as a binder, HPMC as a matrix former, 3% of talc and 1% of magnesium stearate as a glidant or lubricant. We prepared matrix tablet by wet granulation method and pressed by 2.5 kPa pressure. Formulation 5 (F5) was determined the most qualified tablet design and it released drug constantly *in vitro*. For the determining of hepatoprotective effect, we studied influence on hepatocytolysis of preparation *in vivo* by the histological method. Results of the study showed that the Licozinat matrix tablet was appropriate at a 52 mg/kg dose once daily.

Key words: *Glycyrrhiza*, monoammonium glycyrrhizinate, matrix tablet, hepatoprotective effect

© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

DOI: <https://doi.org/10.5564/bicct.v0i6.1097>