

УДК 615.014.2 : 615.451.2 : 615.32 : 638.167

**ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ
ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН СИРОПУ
ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ З ЕХІНАЦЕЇ
ПУРПУРОВОЇ НА ЙОГО СМАКОВІ ЯКОСТІ**

ЗУБЧЕНКО Т.М., ШПИЧАК О.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

На сьогоднішній день відзначається широке поширення вторинних імунодефіцитів, пов'язаних з урбанізацією, хімізацією, підвищеним стресовим навантаженням, що призводять до зривів у функціонуванні імунної системи. Такі стани постійно потребують терапевтичної імунокорекції, яку іноді важко здійснити через високу цінову вартість лікарських препаратів та можливі їх побічні ефекти. У цьому зв'язку актуальним завданням є цілеспрямований пошук лікарських рослин, які проявляють імуномодулюючу дію [1].

З розвитком сучасної фармацевтичної науки особливого значення займають експериментальні дослідження, пов'язані з впровадженням у медичну практику лікарських препаратів рослинного походження, вивчення їх хімічного складу і розробка оптимальних технологій отримання на їх основі доступних лікарських фітозасобів. Рослинна сировина є екологічно чистою, застосування якої базується на глибокому взаємозв'язку людського організму і природних компонентів і складає на даний час одну третину від загального арсеналу лікарських засобів [2, 3].

Відомо, що рослинна сировина по-різному впливає на імунну систему. Деякі з лікарських рослин імунотропної дії, проявляють стимулюючий вплив на імунну систему, однак більшість з них характеризуються як імуномодулятори. Тим не менш, при застосуванні лікарських рослин і фітопрепаратів на їх основі, необхідно відзначити їх комплексний вплив за рахунок вмісту значної кількості біологічно активних сполук [4].

У міру того як фармакологічні дослідження виявляють нові можливості рослинних лікарських засобів (РЛЗ), зростає необхідність вивчення біологічно активних речовин та механізму їх дії на організм тварин і людини.

Таким чином, застосування РЛЗ імуноотропної дії, потенційно може бути використано в імунореабілітаційній практиці у осіб із вторинними імунодефіцитними станами, у тому числі й в комплексній хіміотерапії збудників онкологічних і аутоімунних захворювань.

З числа лікарських рослин, що проявляють імуномодулюючі властивості, значної уваги заслуговує ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea Moench.*), унікальна дія якої проявляється у комплексній дії на організм в цілому. Ехінацея стимулює імунну систему, сприяє виведенню з організму токсинів та отрути, які містяться в крові і лімфі, усуває просування вірусів і патогенних мікроорганізмів по тілу, знищує грибки і допомагає продукувати вкрай необхідні речовини для швидкого видалення з організму небажаної інфекційної патології [5, 6].

В останні роки інтерес до ехінацеї як до імуномодулюючого засобу усе більше привертає увагу вчених, що призвело до низки розробок лікарських препаратів та дієтичних добавок на її основі для зміцнення імунітету або профілактики гострих респіраторних вірусних захворювань [2-3].

Терапевтична дія ехінацеї пурпурової обумовлена унікальним складом біологічно активних речовин усіх її вегетативних частин, які містять значну кількість ефірних олій, антиоксидантів, незамінних органічних кислот, вітамінів А, С, Е. В листях і коренях ехінацеї пурпурної також містяться мікроелементи, серед яких домінує залізо, кальцій, селен, кремній та ін., що дає можливість лікарським засобам з ехінацеї брати участь у зміцненні кровоутворення, формуванні кісток, зубів, нігтьових пластин та волосся [4]. Крім того, наявність у їх складі селену дає можливість проявляти високі антиоксидантні властивості. Є відомості про те, що у комплексі з вітамінами С і Е селен зв'язує вільні радикали і швидко виводить їх з організму, що призводить до

запобігання старіння клітин та розвитку злоякісних новоутворень. Саме такий вітамінно-мінеральний склад ехінацеї пурпурової й обумовлює її протизапальні, протиалергічні, протимікробні та імунопротипні властивості.

Необхідно також виділити й роль полісахаридів, які у значній кількості містяться в коренях ехінацеї пурпурової та активізують вироблення інтерферонів і допомагають пошкодженим тканинам швидше відновлюватися. Разом з цим також збільшується й активність захисних властивостей печінки.

Препарати з ехінацеї пурпурової з успіхом використовуються при будь-яких станах організму, пов'язаних зі зниженням імунітету. Аналіз лікарських засобів імуномодулюючої дії на фармацевтичному ринку України за лікарськими формами, показав незначний сегмент лікарських засобів у формі сиропів, що свідчить про перспективність даної лікарської форми, обумовленої рядом переваг, а саме різноманітністю способів призначення, простоти і зручності вживання в дитячій і геріатричній практиці, можливістю маскування неприємного смаку, високою біодоступністю тощо [2-3].

Метою даного дослідження стало вивчення впливу допоміжних речовин-коригентів на смакові якості фітосиропу, розробленого на основі ехінацеї пурпурової.

Об'єктами досліджень були зразки сиропу на основі екстракту ехінацеї пурпурової в композиції з допоміжними речовинами – коригентами-смаку.

Однією з обов'язкових вимог при розробці лікарських препаратів є вивчення впливу допоміжних речовин на терапевтичну ефективність лікарських засобів, що розробляються.

Виготовлення лікарського засобу у формі сиропу вимагає обґрунтованого підбору допоміжних речовин (коригентів, стабілізаторів, консервантів, ароматизаторів тощо) і проведення відповідних технологічних операцій у зв'язку з тим, що цукровмісні сиропи можуть створювати середовище для розвитку карієсу, появи кандидозів, дерматитів, а також впливати на мікробну контамінацію лікарських засобів.

В літературних джерелах є відомості про значні переваги сорбіту, як допоміжної речовини, що входить до складу сиропів, перед іншими сполуками у фармакологічному, технологічному та мікробіологічному аспектах [7].

Ця речовина дозволена до застосування як харчова добавка, застосовується як замісник сахарози і відноситься до підсолоджувальних сполук, а монографії на розчини сорбіту різних концентрацій входять у закордонні Фармакопеї [8, 9].

За результатами проведених фізико-хімічних, технологічних та мікробіологічних досліджень було встановлено, що сорбіт, який дозволено для використання в технології ряду лікарських форм для внутрішнього застосування, пропонується як дисперсійне середовище [10].

Наступним етапом наших досліджень був вибір і обґрунтування концентрації сорбіту у воді очищеній. З цією метою було отримано 5 зразків водних розчинів сорбіту різної концентрації (від 30 до 70 %), які піддавали дослідженням їх органолептичних і фізико-хімічних показників та температури розчинення з метою вибору оптимальної концентрації для розробки лікарського препарату у формі сиропу (табл. 1).

Таблиця 1

Залежність розчинення сорбіту від температури і концентрації

Концентрація сорбіту в сиропі, %	Температура розчинення, °С				
	80 °С	85 °С	90 °С	95 °С	100 °С
30	кристали	кристали	поодинокі кристали	прозора рідина	прозора рідина
35	кристали	кристали	поодинокі кристали	прозора рідина	прозора рідина
40	кристали	кристали	поодинокі кристали	прозора рідина	прозора рідина
50	кристали	кристали	поодинокі кристали	поодинокі кристали	прозора рідина
60	кристали	кристали	поодинокі кристали	поодинокі кристали	прозора рідина
70	кристали	кристали	поодинокі кристали	поодинокі кристали	прозора рідина

Сироп із сорбітом готували масо-об'ємним методом з використанням коефіцієнту збільшення об'єму [2]. Далі проводили розрахунок кількості води очищеної для приготування зразків сиропу різних концентрацій.

Деякі автори свідчать про те, що заміна цукру на сорбіт підвищує біологічну доступність, швидкість вивільнення і всмоктування деяких лікарських речовин в сиропах [10]. Крім того встановлена солюбілізуюча дія розчину сорбіту до ряду солей у складі сиропів [10]. Зважаючи на це, було проведено порівняльне визначення ступеню вивільнення гідроксикоричних кислот із зразків сиропу з розчином ехінацеї екстракту густого, виготовлених на основі розчинів сорбіту у концентрації від 30 % до 70 % (табл. 1).

Дослідження проводили методом діалізу через напівпроникну мембрану у воду. Ступінь вивільнення гідроксикоричних кислот (X) розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \times 100\%}{B},$$

де А – кількість гідроксикоричних кислот у діалізаті, г;

В – кількість гідроксикоричних кислот у сиропі, г.

Графічне зображення результатів експериментальних досліджень наведено на рис. 1.

Отримані дані свідчать про залежність вивільнення гідроксикоричних кислот від концентрації розчинів сорбіту. Було встановлено, що із зниженням концентрації сорбіту в сиропі підвищується ступінь і швидкість вивільнення гідроксикоричних кислот у діалізаті. Кращі результати були досягнуті при виготовленні сиропу ехінацеї з розчинами сорбіту у концентрації $35 \pm 5\%$.

Концентрацію ехінацеї екстракту густого у перерахунку на 100 % вміст основної речовини в сиропі підбирали на підставі одержаних даних фармакологічних досліджень для попередньо розроблених лікарських форм, зокрема гранул «Імуногран», які з профілактичною метою застосовують протягом 10 днів: дітям від 3 до 6 років – по 1,0 г 1 раз на

добу; від 6 до 12 років – по 1,0 г 2 рази на добу; дітям старше 12 років і дорослим – по 2,0 г 2 рази на добу.

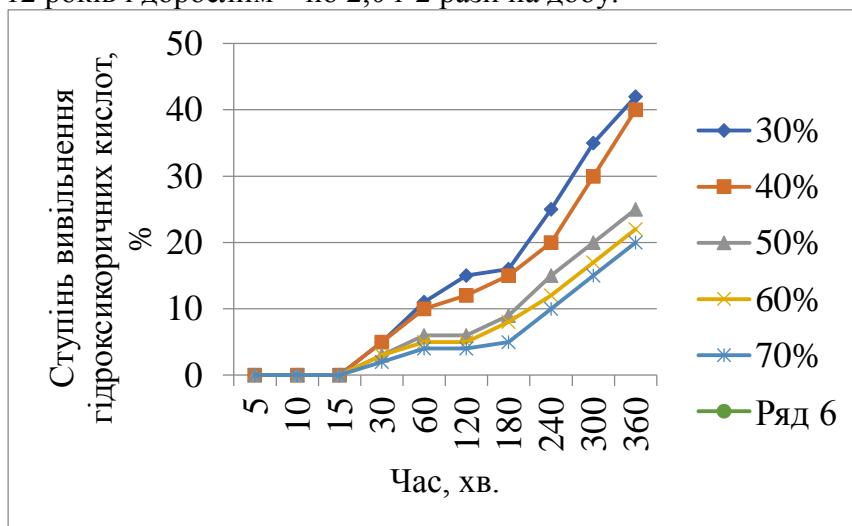


Рис. 1. Вивільнення гідроксикоричних кислот із зразків сиропу з різною концентрацією сорбіту від 30 % до 70 %

В інструкції для медичного застосування вказана терапевтична доза для дорослих 100 мг екстракту ехінацеї густого у перерахунку на 100 % сухої речовини.

Для забезпечення традиційного дозування рідких лікарських форм чайними та десертними ложками у сироп вводили 1 % екстракт ехінацеї густого у перерахунку на суху речовину з розрахунку:

$$0,1 \text{ г} - 10 \text{ мл (1 десертна ложка)}$$

$$X \text{ г} - 100 \text{ мл } X = (0,1 \times 100) : 10 = 1,0 \text{ г}$$

Екстракту ехінацеї густого в перерахунку на суху речовину, із вмістом вологи 25 % за фізичною масою $(1,0 \times 100) : (100-25) = 1,35 \text{ г}$

Алгоритм створення нового лікарського засобу у формі сиропу стійкої лікарської форми для забезпечення однорідної консистенції і точності дозування включає вибір оптимального розчинника.

З цією метою вивчалася розчинність субстанції в полярних і неполярних розчинниках при температурі 20 °С і 50 °С.

Ехінацеї екстракт густий є мало розчинним у воді і гліцерині, але розчинний в етанолі і пропіленгліколі. У зв'язку з цим, саме як розчинник було запропоновано етанол і пропіленгліколь.

При введенні в сироп спиртового розчину екстракт осідає у вигляді пластівців і випадає в осад. Розчин екстракту ехінацеї густого в пропіленгліколі змішується з сиропом до однорідності.

Необхідність вибору комплексу коригуючих речовин у сиропі зумовлена специфічним гіркуватим смаком екстракту ехінацеї пурпурової, для маскування якого недостатньо лише введення солодкого компонента. Допоміжні речовини для поліпшення смакових якостей сиропу обирали експериментальним шляхом.

Як коригент нами було обрано стандартизовану субстанцію – мед порошкоподібний (ТУ У 10.8-39834691-001:2015) [11-14]. Для визначення кількості субстанції меду порошкоподібного (МП) для корекції смаку були виготовлені зразки сиропу з концентрацією МП від 1 % до 3 %. Вибір кількості субстанції МП для кожного складу сиропу проводили шляхом оцінки основного смаку за такими тестами: не гіркий – 5, не дуже гіркий – 4, слабогіркий – 3, гіркий – 2, дуже гіркий – 1, а також за наведеними вище показниками смаку з точки зору об'єктивних відчуттів (табл 2).

За отриманими результатами до складу сиропу було введено 2,0 % субстанції МП. Склад розробленого сиропу імуномодулюючої дії наведено в табл. 3.

Таблиця 2

Результати оцінки впливу концентрації стандартизованої субстанції меду порошкоподібного на смак сиропу

№ з/п	Вміст меду порошкоподібного у складі сиропу, %	Числові показники (середні бали)	
		основного смаку	Середні бали об'єктивних відчуттів
1	0,5 %	4,0	4,1
2	1,0 %	4,1	4,3
3	1,5 %	4,5	4,7
4	2,0 %	4,8	4,9
5	2,5 %	4,6	4,7
6	3,0 %	4,4	4,5

Таблиця 3

Склад сиропу імуномодулюючої дії

Назва речовини	Вміст речо-вин в 100 мл	Призначення речовини
Ехінацеї екстракту густого у перерахунку на 100 % вміст основної речовини	1,0	діюча речовина
Кислоти бурштинової	1,0	діюча речовина
Меду порошкоподібного	2,0	діюча речовина, коригент смаку
Пропіленгліколю	10,0	розчинник
Сорбіту	35,0	допоміжні речовини, основа сиропу, підсолоджувач
Кислоти сорбіатної	0,1	консервант
Води очищеної до	100 мл	розчинник

Висновки

1. Вивчений асортимент допоміжних речовин і їх властивості, проаналізовані особливості технології приготування сиропу

імуномодулюючої дії, розробленого на основі ехінацеї пурпурової.

2. Вивчено фізико-хімічні властивості, сорбіту та його розчинів, досліджено вплив коригентів гіркового смаку та визначено вплив допоміжних і діючих речовин на смакові властивості розробленого сиропу.
3. За результатами досліджень запропоновано склад сиропу імуномодулюючої дії.

Література

1. Кудрик Б.Т., Тихонов О. І., Шпичак О.С. Розробка складу та технології капсульованого лікарського препарату на основі перги та меду порошкоподібного. Повідомлення 1. Дослідження органолептичних та фізико-хімічних показників якості перги та меду порошкоподібного // Фармацевтичний часопис. – 2016. – № 3 (39). – С. 11-17.
2. База даних «Лекарственные средства» ООО «Морион» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.morion.kiev.ua
3. Державний реєстр лікарських засобів. On-line версія. Електронний ресурс : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtph_register_medicines/
4. Попова Н. В., Литвиненко В. И., Куцанян А. С. Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. справочник / Н. В. Попова, В. И. Литвиненко, А. С. Куцанян. – Харьков: Дисса Плюс, 2016. – 540 с.
5. Мамчур, Ф. І. Хімічний склад і фармакологічні властивості рослин роду Echinaceae / Ф. І. Мамчур, Б. М. Зузук, А. А. Василюшин // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 38-41.
6. Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадин Н.А. Эхинацея пурпурная как лекарственное растение и перспективы применения новых лекарственных препаратов из этого растения // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. – 2007. Вип. № 1-2. – С. 76-77.
7. Викулов, Д. Д. Изучение влияния ароматизаторов на вкусовые качества сиропа иммуномодулирующего действия / Д. Д. Викулов, И. В. Афенченко, Т. Н. Зубченко

- // матер. междунар. дистанционной науч.-практ. конф. студ. и молод. учёных «Инновации в медицине и фармации – 2015», ГМУ, Минск. – 2015. – С. 820-823.
8. 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. 3. – 732 с.
 9. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – 7th ed. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
 10. Зубченко, Т. М. Обґрунтування складу та технології рідкої лікарської форми гепатопротекторної дії. – Вісник фармації. – 2013. – № 1(73). – С. 26-30.
 11. ТУ У 10.8–39834691–001:2015 «Мед порошкоподібний» // Мінеконом-розвитку України. – К., 2015. – 25 с.
 12. Тихонов, А. И. Мед натуральный в медицине и фармации (происхождение, свойства, применение, лекарственные препараты) : монография / А. И. Тихонов, С. А. Тихонова, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак и др. ; под ред. А. И. Тихонова. – Х. : Оригинал, 2010. – 263 с.
 13. Tichonow A. I., Bondarenko L. A., Jarnych T. G., Szpuczak O. S., Kowal W. M., Skrypnik–Tichonow R. I. Miód naturalny w medycynie i farmacji (Pochodzenie, właściwości, zastosowanie, preparaty lecznicze) // Monografia pod redakcją akademika Ukraińskiej Akademii Nauk A. I. Tichonowa / Redaktor wydania polskiego: Prof. dr hab. n. farm. Bogdan Kędzia. – Stróże: Wydawca: «Sądecki Bartnik», 2017. – 264 s.
 14. Шпичак О. С. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д-ра фарм. наук // О. С. Шпичак. – Х., 2016. – 45 с.