

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.015.32:54.02

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГОМЕОПАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ “ЦИКЛАМЕН”

О.І.Тихонов, С.В.Олійник

Національний фармацевтичний університет

Розроблено технології виготовлення гомеопатичних препаратів “Цикламен” в аптечних умовах. Підтверджено наявність основних груп біологічно активних речовин, які містяться в лікарській рослинній сировині і гомеопатичних препаратах “Цикламен”. Запропоновані методи контролю якості гомеопатичних препаратів “Цикламен”.

Гомеопатія — альтернативний напрямок у медицині, який використовує метод лікування малими дозами природних лікарських речовин за законом подібності. Висока ефективність гомеопатичних засобів, відсутність суттєвих побічних ефектів та комплексна дія на організм є причиною зростаючого інтересу до цієї області медицини. Загальні положення гомеопатії зводяться до трьох кардинальних пунктів: *Similia similibus curantur* (подібне лікується подібним), вивчення дії лікарських засобів на здоровій людині та невеликі дози [6].

Процес виготовлення гомеопатичних ліків для багатьох видається чимось утаємниченим. Високу активність надмалих доз лікарської речовини забезпечують дві процедури: потенціювання (операції послідовного розведення) і динамізація (струшування чи розтирання). Гомеопатичні засоби готують з речовин рослинного, тваринного і мінерального походження [9].

Гомеопатія сьогодні переживає період відродження. Цим методом цікавиться усе більше лікарів і фармацевтів, багато пацієнтів віддають перевагу гомеопатичному методу лікування захворювань. Визначена правова база для розвитку гомеопатії в Україні створена наказами МОЗ УРСР №165 від 03.08.89 р. “Про розвиток гомеопатичного методу в медичній практиці і поліпшення організації забезпечення населення гомеопатичними засобами” і №152 від 18.08.95 р. “Про затвердження порядку видачі дозволу на використання гомеопатичних лікарських засобів” [3].

Цикламен європейський (дряквва, альпійська фіалка) був введений у гомеопатію Ганеманом. Батьківщина цикламену — гори Середньої Європи, Балканський півострів. Він росте в букових лісах, серед чагарників, по щebinистих місцях у

гірських районах, у Криму і на Кавказі. На території України культивується в умовах відкритого ґрунту як декоративна рослина. У гомеопатичній практиці застосовують свіжу бульбу з коренями, які заготовляють восени [4].

У літературі відомо близько 50 видів Цикламену, з них на території СНД зустрічається 8, а в Грузії росте 6 видів.

Дія цикламену в організмі людини пов’язана з сапонінцикламіном. Токсична дія цикламену виявляється на рівні слизових оболонок шлунково-кишкового тракту (ШКТ), внутрішніх статевих органів жінок, а також серцево-судинної системи і центрів регуляції дихання в продовгуватому мозку. Має заспокійливу, протизапальну, антисептичну і гангліоблокуючу дію [10].

Цикламен застосовують для лікування депресії з прагненням до самотності, з головними болями і запамороченням по вечорах, при фіброаденоматозі молочних залоз, дисменореї, гикавці, гастриті з нудотою, геморої із внутрішніми вузлами, косоокості, що сходить, акне в молодих жінок, сверблячці тіла, відмороженнях, остеохондрозі з переважним ураженням шийного відділу, ревматоїдному артриті з переважним ураженням дрібних суглобів рук, періоститі п’яркової кістки, алергічному риніті, синуситі, фарингіті, гаймориті, простудних захворюваннях, розладах ШКТ, невралгіях [7, 8].

Бульби цикламену містять сапонін цикламін, який при гідролізі розщеплюється на аморфний сапогенін цикламіретин і цукор; леулозин, циклозу, декстрозу, пентозу, гіркоти та полісахарид цикламозин.

Сьогодні в усьому світі створюються і широко використовуються комплексні гомеопатичні препарати, призначені для безрецептурного продажу. В Україні зареєстровано близько 120 препаратів, в основному закордонних фірм: “Бітнер”, “Німецький Гомеопатичний Союз”, “Хеель”, “Хомвіора”, “Буарон” та ін., а також російських — “Матерія медика”, “Едас” і т.п. В останні роки з’явилися гомеопатичні препарати, розроблені і вироблені вітчизняними фірмами — “Національ-

Таблиця 1

Гомеопатичні препарати, до складу яких входить Цикламен

| Назва препарату | Лікарська форма, фірма-виробник | Показання до застосування | Спосіб застосування і дози |
|-----------------|--|--|---|
| Гормель С | Краплі, флакон 30 мл BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH, Німеччина | Функціональні порушення менструального циклу, безплідність на ґрунті ендокринної дисрегуляції, комплексний стимулюючий вплив на залози внутрішньої секреції | По 10 крапель 3 рази на день |
| Мастодинон | Краплі, флакон 50 мл "БИОНОРИКА", Німеччина | Порушення менструального циклу, безплідність унаслідок недостатності жовтого тіла, передменструальний синдром, що супроводжується психічною лабільністю, набряками, мігренню, фіброзно-кістозною мастопатією | По 30 крапель 2 рази на день (вранці і ввечері) протягом не менше 3 міс.; поліпшення настає звичайно через 6 тижнів. |
| Алергін — ARN | Гранули, пенал 7 г "АРНІКА", Харків | Кропивниця, сінна лихоманка, вазомоторний риніт, набряк Квінке, алергійний кон'юнктивіт, дерматози, що сверблять та інші алергійні захворювання | Дітям до 6 років призначають з розрахунку 1 гранула на 1 рік життя, старше 6 років і дорослим — по 6 гранул під язик 2-3 рази на день за 30 хв до чи через 1-1,5 години після їжі; курс лікування — 3-8 тижнів. |

ний гомеопатичний союз", "Арніка", однак їх випускають поки що в незначній кількості [5, 6].

У комплексних гомеопатичних препаратів є суттєва позитивна якість: практичні лікарі, навіть не володіючи гомеопатичним методом у повному обсязі, можуть з успіхом застосовувати його при лікуванні багатьох захворювань. Це обумовлено здатністю комплексних гомеопатичних засобів відновлювати порушену регуляцію організму [5, 10].

Фармацевтичний ринок гомеопатичних лікарських речовин представлений наступними препаратами, до складу яких входить Цикламен: краплі "Гормель С" — розведення 4-десятинне, краплі "Мастодинон" — розведення 4-десятинне та гранули "Алергін-ARN" — розведення 6-сотенне. Результати вивчення асортименту гомеопатичних препаратів, до складу яких входить Цикламен, наведені у табл. 1.

Метою нашої роботи є докладне вивчення складу базисних препаратів з Цикламену, вибір чутливих якісних реакцій, найбільш оптимальних методів і систем розчинників для хроматографування, які можуть бути застосовані в експрес-аналізі з метою їх подальшого впровадження у практику аптек і контрольно-аналітичних лабораторій.

Експериментальна частина

Об'єктами досліджень при проведенні роботи слугували: бульба Цикламен, есенція, тинктура з есенції Цикламен, гомеопатичні розведення Х2, Х3, Х4, Х5 з тинктури, гранули Х3, олія 1% з тинктури Цикламен [2].

З метою контролю якості визначали технологічні властивості гомеопатичних препаратів за керівництвом В. Швабе: густину рідини, концентрацію спирту, вміст екстрактивних речовин, колір, смак, запах, проводили капілярний аналіз екстрактів. Визначення концентрації спирту етилового проводили рефрактометрично та за допомогою ареометра [1, 2]. Результати визначень наведені у порівняльній таблиці фізико-хімічних показників якості препаратів "Цикламен" (табл. 2).

У процесі роботи використовувались методи дослідження: визначення вмісту екстрактивних речовин у базисних препаратах, вмісту спирту, капілярний та капілярно-люмінесцентний аналіз (проводили за методом "Плана"), визначення густини рідини, оцінка зовнішнього вигляду гранул, кількість злиплих гранул, кількість гранул в 1,0 г, визначення втрати в масі при висушуванні, розпадаємості гранул, ідентифікація [3].

Таблиця 2

Фізико-хімічні показники якості препаратів "Цикламен"

| Показники | Есенція "Цикламен" | Тинктура "Цикламен" Х1 | Дилуції Х2-Х5 |
|----------------------------|------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Колір | рідина жовтого кольору | рідина світло-жовтого кольору | рідина безбарвна, прозора |
| Запах | слабкий | слабкий | слабкий |
| Смак | гіркий, пекучий | гіркий, злегка пекучий | злегка гіркуватий, пекучий |
| Вміст спирту, % | 44,2±0,2 | 43,9±0,4 | 44,0±0,4 |
| Густина, г/см ³ | 0,948±0,003 | 0,968±0,006 | 0,988±0,005 |
| Сухий залишок, % | 5,0±0,5 | 3,0±0,5 | 2,7±0,5 |

Приготування есенції “Цикламен” здійснювали згідно з 2 керівництва В.Швабе. Очищену та висушену бульбу Цикламену подрібнювали до розміру часток близько 10 мм. Три бюкси зважували тричі і за отриманими даними розраховували середню масу кожного порожнього бюкса. Три навжки подрібненої маси 3,0-5,0 г (погрішність зважування — $\pm 0,01$ г) вносили до бюксів і перенесли до сушильної шафи, нагрітої до температури 100°C . Перші зважування бульб Цикламену проводили через 3 год. Кожен бюкс із сировиною зважували тричі через кожні 30 хв та розраховували масу сировини [6]. Повторювали сушку та охолодження тривалістю 30 хв. Знаючи масу сировини до висушування і масу після висушування, розраховували вологість бульб Цикламену за наступною формулою:

$$X(\%) = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m}$$

У результаті розрахунків середня вологість бульб Цикламену складає $9,48 \pm 0,30\%$.

З огляду на те, що у подрібненій масі невелика кількість соку і його не можна вичавити, до досліджуваної кількості сировини додавали рівну за масою кількість води, ретельно змішували у ступці, перенесли до стерильного флакону з темного скла і залишали на 24 години. Після цього масу фільтрували і в отриманому соку проводили визначення сухого залишку [2, 6, 9].

Для цього зважували бюкси, вносили до них попередньо зважену кількість соку і випарювали на водяній бані. Сушили відкритий бюкс із соком протягом 40 хв у сушильній шафі при температурі 100°C , періодично перевіряючи ступінь висушування (до зникнення рідини в бюксі і появи на стінках нальоту). На дні утворювався наліт темно-коричневого кольору. Зважували бюкс і обчислювали масу сухого залишку після висушування. Визначення сухого залишку розраховували за формулою:

$$X(\%) = \frac{m_1 \cdot 100}{m}$$

У результаті розрахунків сухий залишок сировини складає $5,0 \pm 0,2\%$.

Визначивши вологість сировини і сухий залишок, розраховували вміст соку в сировині за формулою:

$$X(\%) = \frac{100(a + c)}{100 - c}$$

У результаті розрахунків вміст соку у сировині складає $15,24 \pm 0,20\%$.

Одночасно частину здрібненої рослини, що залишилась, зважували, додавали половинну кількість від маси сировини 90% спирту етилового і ретельно розтирали до утворення кашки. Потім

знову додавали спирт етиловий 90% у кількості, рівній раніше визначеній масі соку в сировині. Отриману масу ретельно перемішували у ступці, перенесли до стерильного флакону з темного скла, закупорювали і залишали для мацерації на 8 днів у прохолодному місці. Через 8 днів масу віджимали через марлю у флакон, щільно закупорювали і ставили знову на 8 днів для відстоювання у прохолодне місце. В отриманій есенції концентрація спирту складає 43-45%, а вміст лікарської речовини — $1/2$ [6].

З отриманої есенції Цикламен готували тинктуру у співвідношенні 2:8 (есенція:спирт етиловий 45%). Одержана тинктура відповідає першому десятковому розведенню (X1), вміст лікарської речовини складає $1/10$ [11].

Дилюції з тинктури Цикламен X1 готували відповідно до приватної статті приготування рідких лікарських форм керівництва В.Швабе у приміщенні, захищеному від безпосереднього впливу сонячного світла, у співвідношенні 9:1 (спирт етиловий 45%:тинктура X1). Після потенціювання одержували дилюцію Цикламен X2. Аналогічним чином виготовляли дилюції X3-X5, поміщаючи щораз у наступний флакон спирт 45% і одну частину попереднього розведення [12].

Був проведений капілярно-люмінесцентний аналіз за методом “Плана”. Результати дослідження показали, що при відносній вологості приміщення 47% і температурі 150°C висота підйому есенції складає 88 мм; верхня зона яскрава жовтувато-коричнева, прозора — 17 мм; нижня зона безбарвна — 19 мм; основа бліда світло-жовта — 8 мм. Між верхньою та нижньою зонами розташована зона у вигляді овальної виїмки (усередині безбарвна, по краях бліда коричневато-бежева) — 42 мм і зона темно-коричневої смуги поперек фільтрувального паперу — 2 мм. В УФ світлі: верхня зона розподіляється на чотири частини: перша світиться яскраво блакитним світлом — 17 мм, друга безбарвна та прозора — 25 мм, третя яскрава, темно-зелена — 14 мм та четверта блідо-коричнева — 3 мм. Нижня зона, як і при проминаючому світлі, безбарвна та прозора — 19 мм, а зона смуги поперек паперу 2 мм — темно-коричнева. Основа світиться темно-фіолетовим кольором — 8 мм.

Якісну характеристику БАР у приготованих лікарських препаратах проводили за допомогою кольорових реакцій і хроматографуванням у тонкому шарі сорбенту (ТШХ). Результати кольорових реакцій на основні групи біологічно активних речовин наведені у табл. 3.

Дилюції X2-X5 та гранули Цикламен X3 дають забарвлення аналогічній тинктурі X1, але з меншою інтенсивністю кольору.

Результати та їх обговорення

На базі проведених попередніх досліджень підібрані оптимальні методи визначення техноло-

Таблиця 3

Якісні реакції на основні групи біологічно активних речовин

| Реактиви | Есенція | Тинктура X1 |
|--|---|---|
| Сапоніни | | |
| Формальдегід + кислота сірчана концентрована | Жовто-малинове, яскраве забарвлення | Жовто-малинове, бліде забарвлення |
| Реактив Сальковського | Блідо-оранжеве забарвлення нижнього шару | Жовто-оранжеве, бліде забарвлення нижнього шару |
| Реактив Лафона | Синьо-зелене, бліде забарвлення | Синьо-зелене, бліде забарвлення |
| Кислота сірчана концентрована | Червоно-фіолетове, інтенсивне забарвлення | Червоно-малинове, бліде забарвлення |
| Гіркоти | | |
| Реактив Трим-Хілла | Лимонно-жовте, яскраве забарвлення | Лимонно-жовте, яскраве забарвлення |
| Відновлюючі цукри | | |
| Реактив Фелінга | Каламутно-блакитне, бліде забарвлення | Блакитне, яскраве забарвлення |
| Декстрини | | |
| 10% розчин натрію гідроксиду | Жовто-оранжеве, яскраве забарвлення | Жовте забарвлення |
| Целюлоза | | |
| Розчин йоду | Темно-жовте забарвлення | Жовто-коричневе забарвлення |
| Слизи | | |
| Розчин аміаку | Лимонно-жовте, яскраве забарвлення | Блідо-жовте забарвлення |

гічних властивостей досліджуваних препаратів та найбільш характерні реакції для кожного класу БАР [1, 6]. Розроблені технології одержання базисних гомеопатичних препаратів та рідких розведень, гранул Цикламен на основі спирту етилового відповідної концентрації та олії Цикламен 1% на основі олії соняшникової. Виготовлені нами лікарські форми призначені для лікування захворювань, а саме: розладів ШКТ, депресії, дисменореї, простудних захворювань, алергійного риніту та акне у молодих жінок (при зовнішньому застосуванні олії 1%).

Зважаючи на те, що у хімічному складі цикламену містяться сапоніни, гіркоти, декстрини, відновлюючі цукри, целюлоза та слизи, ми провели якісні кольорові та осадові реакції на окремі класи біологічно активних сполук [4, 11].

Наявність сапонінів в есенції, тинктурі, дилуціях та гранулах була підтверджена за допомогою кольорових реакцій із реактивом Лафона, реактивом Сальковського, розчином концентрованої сірчаної кислоти та розчином формальдегіду і концентрованої сірчаної кислоти. Гіркоти визначали за реакцією з реактивом Трим-Хілла, відновлюючі цукри — з реактивом Фелінга, декстрин — з 10% розчином натрію гідроксиду, целюлозу за відповідним забарвленням з розчином йоду, а слизи — з розчином аміаку. При проведенні якіс-

них кольорових реакцій з гранулами Х3 попередньо готували з них 5% водний розчин.

При проведенні капілярно-люмінесцентного аналізу за методом “Плана” на фільтрувальному папері ми визначили, що загальна кількість основних зон та їх забарвлення є ідентична вказаним у приватній статті. Але у зв’язку з впливом деяких зовнішніх факторів спостерігаються деякі незначні розходження у висоті підйому рідини, забарвленні та розмірі окремих зон [2, 3].

Базуючись на результатах проведених досліджень, ми розробили рекомендації для експрес-аналізу препаратів “Цикламен” з метою їх подальшого впровадження в практику.

ВИСНОВКИ

1. У відповідності до гомеопатичної технології приготовлені базисні препарати “Цикламен” (есенція, тинктура з есенції), з яких отримано рідкі розведення (дилуції Цикламен Х2-Х5), гранули Цикламен Х3 та олію Цикламен 1%.

2. Запропоновані методи контролю якості одержаних препаратів “Цикламен”.

3. Проведено визначення наявності сапонінів, гіркот, слизів, декстринів, целюлози, відновлюючих цукрів у препаратах “Цикламен” за допомогою якісних реакцій та хроматографії у тонкому шарі сорбенту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ветютнева Н.А., Москаленко О.А. *Методологические подходы к оценке качества гомеопатических лекарственных средств растительного и минерального происхождения* // Укр. гомеопат. щорічник / За ред. О.П.Іваніва. — Одеса: Рекламсервіс, 2000. — Т. 3. — С. 142-146.
2. *Гомеопатические лекарственные средства: Руковод. по описанию и изготовлению*/ В.И.Рыбак — д-р Вильмар Швабе (руковод. по изготовлению гомеопат. лекарств). — М., 1967. — С. 159-160.
3. *Державна фармакопея України. Доп. 1 / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”*. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 494 с.
4. Кьосев П.А. *Полный справочник лекарственных растений*. — М., 2001. — С. 306-307.
5. Листопад А. // *Провизор*. — 2000. — №4. — С. 12-15.
6. Тихонов А.И., Тихонова С.А., Ярных Т.Г. и др. *Основы гомеопатической фармации*. — Х.: Изд-во НФаУ; “Золотые страницы”, 2002. — С. 511-557.
7. Aïssa J., Jurgens P., Litime M. N. et al. // *FASEB J.* — 1995. — Vol. 9. — P. A683.
8. Benveniste J., Aïssa J., Guillonnet D. // *FASEB J.* — 1999. — Vol. 13. — P. A163.
9. Casaroli-Marano R.P., Alegre J., Campos B. // *Revista Homeopatica.* — 1998. — №38. — P. 5-12.
10. *Culture Knowledge and Healing: Historical Perspectives of Homeopathic Medicine in Europe and North America* / Eds. R.Jutte, G.Risse, J.Woodward. — Sheffield, 1998. — 220 p.
11. Kostynska N. *The ways of clinical choice and further studies of remedies originated from plants* // *Proc. 53-nd Congr. of the Liga Medicorum Homeopathica Internationalis.* — Amsterdam, 1998. — P. 12-14.
12. Pat. 5629286 США МКИ А 01 N 037/18 НКИ 514/2 *Homeopathic dilutions of growth factors* / Brewitt Barbara. — Заявл.: 10.09.96, №7100040. Оpubл.: 13.05.97.
13. Poitevin B. // *L’Homeopathie Europeenne.* — 1999. — №2. — P. 39-43.

УДК 615.015.32:54.02

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ “ЦИКЛАМЕН”

А.И.Тихонов, С.В.Олейник

Разработаны технологии приготовления гомеопатических препаратов “Цикламен” в аптечных условиях. Подтверждено наличие основных групп биологически активных веществ, которые содержатся в лекарственном растительном сырье и гомеопатических препаратах “Цикламен”. Предложены методы контроля качества гомеопатических препаратов “Цикламен”.

UDC 615.015.32:54.02

INVESTIGATIONS IN DEVELOPING THE COMPOSITION AND FORMULATION FOR HOMEOPATHIC CYCLAMEN MEDICATIONS

A.I.Tikhonov, S.V.Oleynik

The formulations of homeopathic Cyclamen medications in the conditions of the pharmacy have been developed. The presence of the main groups of biologically active substances, which the plant raw material and homeopathic Cyclamen medications contain, has been confirmed. The quality control methods for homeopathic Cyclamen medications have been suggested.