

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.322 : 615.451.16 : 616.13-004.6

РОЗРОБКА СКЛАДУ НАСТОЙКИ “РАВІСОЛ” ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

С.І.Трутаєв, О.І.Тихонов, О.С.Шпичак

Національний фармацевтичний університет

Проаналізовані та узагальнені літературні дані щодо використання лікарської рослинної сировини у фармакоterapiї атеросклерозу, теоретично та експериментально обґрунтовано склад лікарського препарату у формі настойки для лікування атеросклерозу, проведено аналіз щодо визначення оптимальних умов екстракції, а саме: вибір концентрації екстрагенту, час настоювання та співвідношення сировина — екстрагент.

Антикоагулянтні властивості лікарської рослинної сировини пов'язані безпосередньо з їх хімічним складом і біологічною активністю, які вивчаються сучасною фармакогнозією. Так, властивостями інгібування гемостазу володіють рослини, у першу чергу, до хімічного складу яких входять фенольні сполуки (кумарини, флавоноїди, хромони), ефірні масла (тритерпени) [6, 7].

Природні кумарини (ескулетин, ескулин, скополетин, фраксин, дикумарин та інші) чинять інгібуючий вплив на гемостаз через взаємодію з мембраною еритроцитів та мають антиоксидантну властивість, яка змінює властивості мембранних білків.

За хімічною структурою близькими до кумаринів є флавоноїди, головною характеристикою яких є антиоксидантні властивості. Для них характерний позитивний вплив на стан капілярів (підвищення їх еластичності та проникності), кардіотонічний, спазмолітичний, гіпотензивний, сечогінний ефекти.

Лікувальна дія тритерпенових сапонінів при атеросклерозі обумовлюється їх здатністю створювати комплекси з холестерином мембран еритроцитів, розчиняти ліпідну частку і гемолізувати їх. Речовини цієї хімічної групи також зв'язують вільний холестерин, сприяють розчиненню, транспортуванню і всмоктуванню інших біологічно активних сполук, які мають тонізуючу, збуджуючу дію на центральну нервову систему, гіпотензивний,

спазмолітичний, сечогінний, протизапальний, антимікробний, муколітичний ефекти [4, 5, 9-11].

Підтвердженим фактом є те, що при судинній патології існує зв'язок між гіперкоагуляцією і гіперліпідемією, з чого виходить, що природні компоненти, які мають гіполіпідемічну дію, також будуть оптимізувати антикоагулянтну направленість фармакоterapiї [1, 7].

Особливості призначення фітопрепаратів дають змогу приймати їх у період декомпенсації у ролі підтримуючої терапії для профілактики хронічних ішемії [4, 8].

На кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету під керівництвом академіка Української АН, д.ф.н., проф. О.І.Тихонова вперше було теоретично та експериментально обґрунтовано склад лікарського препарату у формі складної настойки під умовною назвою “Равісол” на основі лікарської рослинної сировини для фармакоterapiї атеросклерозу.

Метою даної роботи стала розробка складу препарату “Равісол”.

Експериментальна частина

Для вирішення поставленої мети нами була відібрана ЛРС, яка за даними літератури застосовується у народній та традиційній медицині для лікування вказаної патології, на основі якої було запропоновано оптимальний склад настойки. Узагальнені дані відносно складу біологічно активних речовин та фармакологічної дії рослинної сировини наведені у табл. 1.

З метою встановлення оптимального співвідношення між сировиною і готовим продуктом були приготовлені експериментальні зразки лікарської форми у співвідношеннях 1:5 та 1:10 з використанням як екстрагент водно-спиртової суміші з вмістом спирту етилового 40%, 70% і 90%. Витяжки готували в лабораторних умовах методом мацерації.

Таблиця 1

Склад та властивості лікарської рослинної сировини, що входить до складу настойки "Равісол"

Сировина	Склад БАП	Терапевтична дія
Пагони та листя омели білої	0,03-0,10% віскотоксину, альфа- і бета- віскол, вісцерин, олеанолова кислота, урсолова кислота, холін і його похідні (ацетилхолін, пропіонілхолін), аміни, спирти, флавоноїди, жирна олія, аскорбінова кислота, каротин, смолисті речовини, мінеральні солі	Гіпотензивна, седативна, в'язуча, кровоспинна, глистогінна, яка посилює діурез виділення продуктів азотистого обміну, цитолітична, знеболююча, загальнозміцнююча, пом'якшувальна
Трава хвоща польового	До 25% кремнієвої кислоти, флавоноїди, алкалоїди, дубильні речовини, смолисті речовини, гіркі речовини, ситостерол, диметилсульфон, органічні кислоти (аконітова, щавелева, яблучна, лінолева), вітамін С (до 190 мг%), каротин (до 4,7 мг%)	Сечогінна, кровоспинна, протизапальна, ремінералізуюча, атеросклеротична, дезінтоксикаційна, гіпоглікемічна, протиастматична
Плоди софори японської	Рутин, флавоноїди	Капіляррозміцнююча, кровоспинна, атеросклеротична, гіпоглікемічна, гіпотензивна, загально-зміцнююча
Насіння гіркокаштану звичайного	Кумаринові глікозиди, глікозиди кверцетину і кемпферолу, тритерпеновий сапонін, есцин, жирна олія (5-7%), білкові речовини (до 10%), крохмаль (до 50%), дубильні речовини (близько 1%)	Протизапальна, протинабрякова, зменшує в'язкість крові, капіляррозміцнююча, гіпотензивна, нормалізує вміст холестерину і лецитину в крові, зменшує ліпоїдоми аорти і печінки, вазотонічна, судинозвужуюча, знеболююча
Плоди глоду	Органічні кислоти, цукри, сорбіт, пектинові речовини (1,9-6,1), аскорбінова кислота (18-100 мг%), бета каротин (0,4-2,7 мг%), вітамін К, фенольні сполуки, кумарини (0,7-3,4%), стерини, тритерпенові кислоти (урсолова, олеанолова)	Кардіотонічна, спазмолітична, гіпотензивна, седативна, десенсибілізуюча, атеросклеротична
Квіти конюшини лучної	Глікозид трифолін, дубильні речовини (до 5%), ефірна олія, кверцетин, вітамін С і Е, смолисті речовини, алкалоїди	Протизапальна, обволаюча, слабка знеболююча, антисептична, сечогінна, гіпоглікемічна
Трава барвінку малого	Алкалоїди (0,3-0,4%), гіркі речовини, аскорбінова кислота (900 мг%), урсолова кислота, каротин (близько 8 мг%), флавоноїди	В'язуча, антимікробна, протизапальна, кровоспинна, гіпотензивна, знеболююча

Таблиця 2

Результати експерименту по визначенню концентрації водно-спиртової суміші та часу настоювання 1:5 (n=5)

	Час настоювання	12	24	48	72	96	120	144
40%	Вміст суми флавоноїдів %	0,1160±0,0134	0,1138±0,0079	0,1280±0,0064	0,1134±0,0062	0,1122±0,0288	0,1116±0,0087	0,1280±0,0055
	Сухий залишок %	1,91±0,06	2,11±0,06	2,09±0,01	2,11±0,03	1,89±0,04	2,10±0,01	2,30±0,02
	Питома електропровідність	1438,4±3,0	1451,0±2,32	1449,2±2,2	1420,2±2,4	1444,0±2,8	1416,2±2,7	1238,8±2,2
	Показник заломлення	1,3564±0,0007	1,3574±0,0017	1,3588±0,0010	1,3586±0,0011	1,3592±0,0010	1,3596±0,0007	1,3594±0,0007
	pH	6,00±0,00	6,02±0,03	6,04±0,03	6,02±0,03	6,01±0,03	6,04±0,05	6,05±0,04
	Відносна густина	0,9562±0,0010	0,9556±0,0014	0,9562±0,0005	0,9576±0,0007	0,9584±0,0007	0,9602±0,0010	0,9602±0,0010
	Вміст етанолу %	39,78±0,30	39,5±0,29	39,08±0,35	39,08±0,36	38,76±0,21	38,42±0,40	39,92±0,10
70%	Вміст суми флавоноїдів %	0,0658±0,0059	0,0756±0,0055	0,0866±0,0041	0,0916±0,0059	0,0940±0,0050	0,0800±0,0051	0,0872±0,0065
	Сухий залишок %	1,30±0,02	1,74±0,07	1,70±0,03	2,00±0,05	1,98±0,09	1,70±0,0077	1,71±0,03
	Питома електропровідність	523,8±2,4	565,4±2,3	579,6±2,3	437,0±2,9	439,0±2,0	440,4±1,4	551,6±1,7
	Показник заломлення	1,3652±0,0010	1,3662±0,0010	1,3656±0,0011	1,3658±0,0010	1,3666±0,0011	1,3670±0,0009	1,3674±0,0007
	pH	6,01±0,03	6,01±0,03	6,06±0,03	6,11±0,03	6,13±0,03	6,18±0,03	6,24±0,03
	Відносна густина	0,8976±0,0017	0,8986±0,0014	0,8998±0,0020	0,9000±0,0009	0,9006±0,0011	0,9008±0,0010	0,9002±0,0010
	Вміст етанолу %	65,90±0,25	65,96±0,14	65,30±0,32	66,22±1,32	65,16±0,19	65,26±0,07	65,48±0,31
95%	Вміст суми флавоноїдів %	0,0324±0,0056	0,0430±0,0065	0,0622±0,0056	0,0700±0,0065	0,0856±0,0066	0,0784±0,0059	0,0410±0,0055
	Сухий залишок %	0,44±0,01	0,53±0,01	0,76±0,07	1,76±0,06	1,85±0,06	1,81±0,01	1,60±0,04
	Питома електропровідність	86,40±1,07	97,08±1,58	101,78±1,78	77,70±1,17	84,04±1,14	78,88±1,65	89,38±1,03
	Показник заломлення	1,3650±0,0009	1,3656±0,0007	1,3662±0,0005	1,3668±0,0010	1,3668±0,0010	1,3666±0,0014	1,3672±0,0010
	pH	6,01±0,03	6,06±0,05	6,07±0,03	6,12±0,05	6,18±0,03	6,23±0,03	6,26±0,04
	Відносна густина	0,8106±0,0014	0,8102±0,0014	0,8120±0,0009	0,8134±0,0014	0,8136±0,0011	0,8142±0,0010	0,8148±0,0014
	Вміст етанолу %	94,02±0,30	93,76±0,19	93,86±0,30	93,06±0,37	93,58±0,28	93,34±0,49	93,42±0,33

Таблиця 3

Результати експерименту по визначенню концентрації водно-спиртової суміші та часу настоювання 1:10 (n-5)

	Час настоювання	12	24	48	72	96	120	144
40%	Вміст суми флавоноїдів %	0,0872±0,0057	0,0968±0,0028	0,1418±0,0043	0,1260±0,0046	0,1168±0,0057	0,1116±0,0032	0,0896±0,0041
	Сухий залишок %	1,80±0,01	2,11±0,01	2,32±0,02	2,39±0,02	2,28±0,01	2,43±0,01	1,92±0,02
	Питома електропровідність	1038,6±1,7	1042,0±8,6	1035,6±2,3	1032,2±2,2	1031,8±2,5	1027,0±1,2	894,8±3,1
	Показник заломлення	1,3562±0,0005	1,3566±0,0007	1,3564±0,0007	1,3570±0,0009	1,3568±0,0005	1,3576±0,0014	1,3566±0,0011
	pH	6,02±0,03	6,04±0,05	6,10±0,04	6,15±0,04	6,18±0,03	6,20±0,04	6,17±0,03
	Відносна густина	0,9550±0,0009	0,9556±0,0007	0,9568±0,0010	0,9566±0,0007	0,9568±0,0010	0,9572±0,0016	0,9604±0,0040
	Вміст етанолу %	39,84±0,14	39,44±0,14	39,30±0,30	39,10±0,28	39,04±0,44	39,32±0,24	39,68±0,20
70%	Вміст суми флавоноїдів %	0,0636±0,0037	0,0730±0,0030	0,0862±0,0020	0,0908±0,0024	0,0954±0,0022	0,0812±0,0041	0,0832±0,0032
	Сухий залишок %	1,04±0,03	1,21±0,01	1,34±0,01	1,38±0,01	1,43±0,01	1,46±0,02	1,48±0,01
	Питома електропровідність	282,2±2,39	302,0±2,8	309,6±1,4	316,4±1,4	318,3±2,1	326,6±5,3	403,2±2,2
	Показник заломлення	1,3660±0,0009	1,3658±0,0010	1,3656±0,0007	1,3660±0,0009	1,3652±0,0005	1,3650±0,0009	1,3650±0,0009
	pH	6,12±0,03	6,14±0,05	6,20±0,04	6,26±0,03	6,35±0,04	6,45±0,04	6,47±0,03
	Відносна густина	0,8966±0,0007	0,8992±0,0005	0,8982±0,0018	0,8968±0,0020	0,8964±0,0014	0,8964±0,0014	0,8974±0,0007
	Вміст етанолу %	65,82±0,40	66,08±0,32	66,66±0,30	66,42±0,28	66,82±0,30	66,94±0,24	66,98±0,28
95%	Вміст суми флавоноїдів %	0,0306±0,0019	0,0408±0,0038	0,0572±0,0040	0,0698±0,0014	0,0812±0,0020	0,0784±0,0017	0,0440±0,0080
	Сухий залишок %	0,56±0,02	0,61±0,01	0,79±0,02	0,79±0,01	0,97±0,01	0,95±0,01	0,75±0,02
	Питома електропровідність	49,56±0,98	56,50±1,25	59,14±1,08	59,46±0,91	60,22±1,35	61,46±2,36	66,62±1,47
	Показник заломлення	1,3642±0,0010	1,3654±0,0007	1,3652±0,0005	1,3658±0,0010	1,3658±0,0005	1,3656±0,0011	1,3660±0,0009
	pH	6,09±0,03	6,10±0,04	6,20±0,04	6,24±0,03	6,33±0,03	6,45±0,04	6,61±0,05
	Відносна густина	0,8078±0,0014	0,8092±0,0010	0,8100±0,0012	0,8106±0,0007	0,8112±0,0005	0,8120±0,0009	0,8108±0,0010
	Вміст етанолу %	94,36±0,42	94,50±0,32	94,40±0,09	94,36±0,14	94,38±0,10	94,34±0,19	94,22±0,24

Визначення проводили згідно з методикою, викладеною в ДФУ 2001 р. та у ДФУ 2004 р. (Доповнення 1) [2, 3].

В отриманих витяжках визначали вміст суми флавоноїдів, сухий залишок, питому електропровідність, показник заломлення, рН, відносну густину, вміст етанолу.

Результати та їх обговорення

Дані експерименту по вибору екстрагенту представлені в табл. 2 та 3.

При розробці комбінації з ЛРС ми виходили з того, щоб у складі препарату знаходився комплекс сполук, які б забезпечували широкий спектр терапевтичних ефектів: гіполіпемічний, антиатерогенний, антитромботичний, антиоксидантний, гіпотензивний, діуретичний, седативний та інші, які можуть позитивно впливати на результат лікування атеросклерозу. Частка кожного рослинного компоненту та раціональність їх сполучення визначались з урахуванням механізмів розвитку вказаних видів патології. Рекомендований склад містить різні групи біологічно активних речовин, сукупність яких є адекватною складному патогенезу захворювання і використання їх у такому сполученні забезпечує виражену кінцеву фармакологічну дію.

За результатами проведеного експерименту було встановлено:

- найбільша кількість екстрактивних речовин та вміст суми флавоноїдів вилучається спиртом етиловим 40%;
- оптимальний час настоювання складає 48 год;

- зразок препарату 1:10 на 48-й годині має дещо більші показники вмісту суми флавоноїдів та сухого залишку, ніж зразок у співвідношенні 1:5.

	Вміст суми флавоноїдів	Сухий залишок
1:5	0,1280±0,0064	2,09±0,01
1:10	0,1418±0,0043	2,32±0,02

- коефіцієнт поглинання спирту етилового для даного препарату складає 0,118.

Таким чином, нами були встановлені оптимальні параметри екстракції біологічно активних речовин розробленого препарату "Равісол": екстрагент — 40% спирт етиловий, коефіцієнт поглинання спирту етилового — 0,118, співвідношення сировина : екстрагент — 1:10, час настоювання - 48 год, метод екстракції — мацерація, вміст суми флавоноїдів (у %) — 0,1418±0,0043, сухий залишок (у %) — 2,32±0,02, питома електропровідність — 1035,6±2,3, показник заломлення — 1,3564±0,0007, рН — 6,10±0,04, відносна густина — 0,9568±0,0010, вміст етанолу (у %) — 39,30±0,30.

ВИСНОВКИ

1. Узагальнені літературні дані щодо використання лікарської рослинної сировини для фармакотерапії атеросклерозу та запропоновано оптимальний склад настойки під умовною назвою "Равісол".

2. Обґрунтовані та доведені оптимальні параметри екстракції біологічно активних речовин розробленого препарату, в тому числі й співвідношення сировина — екстрагент та час настоювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Громовик Б.П., Ярмо Н.Б., Бензель И.Л. и др. // *Провізор*. — 2006. — №7 — С. 28-31.
2. *Державна фармакопея України // Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” — 1-е вид.* — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. *Державна фармакопея України // Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” — 1-е вид.* — Х.: РІРЕГ, 2001. *Доповнення 1.* — 2004. — 494 с.
4. Назарчук И.А. // *Фитотерапия*. — 2006. — №4. — С. 58-60.
5. *Полная энциклопедия народной медицины. Т. 1. Раздел 1. Общие болезни. Раздел 2.* — М.: АНС, 1996. — 752 с.
6. *Современная фитотерапия / Пер. с болг. Т.В.Матвеевой. Нац. болг. 1 издание. Лит. группа 3-3.* — София: Изд. №10678 “*Медицина и физкультура*”, 1988. — 504 с.
7. Ascaso G.F. // *Am. G. Cardiovasc. Drugs.* — 2004. — №4. — P. 299-314.
8. Brewer H.B. // *Engl. G. Med.* — 2004. — №350. — P. 1491-1494.
9. Hansson L., Hedner T., Lindholm L. et al. // *Blood press.* — 1997. — №6. — P. 365-367.
10. Zelgan Males, Misko Plazibat, Vera Bilusic Vundac, Irena Zuntar // *Acta Pharm.* — 2003. — №53. — P. 139-144.
11. Zelgan Males, Misko Plazibat, Vera Bilusic Vundac, Irena Zuntar // *Acta Pharm.* — 2006. — №56. — P. 245-250.

УДК 615.322 : 615.451.16 : 616.13-004.6

РАЗРАБОТКА СОСТАВА НАСТОЙКИ “РАВИСОЛ” ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

С.И.Трутаев, А.И.Тихонов, О.С.Шпичак

Проанализированы и обобщены литературные данные относительно использования лекарственного растительного сырья в фармакотерапии атеросклероза, теоретически и экспериментально обоснован состав лекарственного препарата в форме настойки для лечения атеросклероза, проведен анализ относительно определения оптимальных условий экстракции, а именно: выбор концентрации экстрагента, время настаивания и соотношение сырье — экстрагент.

UDC 615.322 : 615.451.16 : 616.13-004.6

DEVELOPMENT OF “RAVISOL” TINCTURE COMPOSITION FOR PHARMACOTHERAPY OF ATHEROSCLEROSIS
S.I.Trutaev, A.I.Tikhonov, O.S.Shpichak

The literary data concerning the application of medicinal plant raw material in pharmacotherapy of atherosclerosis have been analysed and generalized, the medicine's composition in the form of a tincture for treating atherosclerosis has been theoretically and experimentally proven, the analysis concerning the determination of optimum conditions for extraction, namely: the choice of extractant's concentration, the time of maceration and the raw material — extractant ratio has been carried out.