

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

УДК 615.23: 316.24: 616-8

## ВИВЧЕННЯ КРИСТАЛОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК І СТУПЕНЯ ПОДРІБНЕННЯ ГОМЕОПАТИЧНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ТРИТУРАЦІЇ З СУРФАКТАНТОМ

А.В.Шереметьєва, С.О.Тихонова, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

**Наведені результати вивчення кристалографічних характеристик і ступеня подрібнення гомеопатичної лікарської форми тритурція з сурфактантом. Досліджено деякі технологічні властивості тритурції і встановлено, що вони змінюються в залежності від розріджувача. Експериментальними дослідженнями доведено доцільність введення лактози як розріджувача при одержанні гомеопатичної лікарської форми — тритурція.**

Лікування хворих з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) (тяжка форма синдрому гострого ураження легень (СГУЛ)) є актуальною і до теперішнього часу не вирішеною проблемою сучасної пульмонології, однією з причин якої є відсутність у клінічній практиці засобів її специфічної терапії. Останнім часом увага вчених при лікуванні даної патології все більше приділяється замісній сурфактантній терапії, тому що РДС у дітей та дорослих часто пов'язаний з пошкодженням сурфактантної системи легень [5, 9, 11].

Особливий інтерес використання сурфактантної терапії викликає у зв'язку з більш частими випадками, пов'язаними з техногенними катастрофами, в результаті яких люди потрапляють під завали і знаходяться там тривалий час здавленими, коли під час витягнення потерпілих з-під уламків починає розвиватися РДС.

Численні експериментальні та клінічні дослідження, які були проведені в останні десятиліття, свідчать про те, що призначення екзогенного сурфактанту на фоні проведення "захисної" стратегії штучної вентиляції легень приводить не тільки до більш помітного покращення газообмінної функції уражених легень, але і супроводжується вираженими змінами у метаболізмі легень і показників легеневої механіки [5]. Застосування препаратів екзогенного сурфактанту також розглядається в якості одного з найбільш важливих компонентів в терапії РДС у недоношених новонароджених [8]. На підставі одержаних позитивних результатів застосування екзогенного сурфактанту як замісної

терапії при лікуванні новонароджених з РДС використання даного методу було запропоновано у лікуванні дорослих зі СГУЛ.

У теперішній час у клінічній практиці і в експериментальних моделях використовуються наступні основні способи призначення сурфактанту:

1. Інсталяція рідкої форми препарату болюсом або крапельно через ендотрахеальну трубку.
2. Введення препарату через бронхоскоп.
3. Аерозольне застосування сурфактанту [10].

Незважаючи на інтенсивні дослідження і широке клінічне застосування екзогенних сурфактантів, у світовій практиці використовується лише 5 препаратів, а на українському фармацевтичному ринку зареєстровано два лікарські засоби на основі сурфактанту. Це *Куросурф* ("Chiesi Farmaceutici", Італія) і *Сукрим* (ТОВ "Докфарм", Україна), але вони мають високу вартість і для їх введення потрібне дороге обладнання та персонал, який пройшов спеціальну підготовку.

Одним із перспективних напрямків фармако-терапії СГУЛ і його тяжкої форми РДС є створення на основі сурфактанту гомеопатичного лікарського препарату у вигляді тритурції (порошкового розтирання). Введення сурфактанту у тритурцію дозволить поєднати переваги гомеопатичних лікарських засобів, не зменшуючи при цьому ефективності препарату. Це дасть змогу зменшити дозу сурфактанту, знизити вартість лікування, полегшити спосіб введення і дозволить застосовувати препарат у екстремальних умовах співробітниками служби МНС при рятуванні людей з-під завалів тощо.

Враховуючи вищесказане, актуальність створення гомеопатичного препарату з сурфактантом у вигляді тритурції є очевидною. Тому свої дослідження ми спрямували на розробку складу та технології нового гомеопатичного лікарського засобу з сурфактантом у вигляді тритурції.

Метою нашої роботи було опрацювання технології одержання гомеопатичної лікарської форми тритурції з сурфактантом з різними розріджувачами та вивчення деяких її технологічних власти-

Таблиця 1

Можливості різних розріджувачів при приготуванні гомеопатичних тритурацій

Зразки	Розріджувачі	Результат розтирання через 10 хв	Результат розтирання через 30 хв	Результат розтирання через 45 хв	Результат розтирання через 60 хв
1	Лактоза	Подрібнення	Подрібнення	Подрібнення	Подрібнення
2	Сахароза	Карамелізація	—	—	—
3	Глюкоза	Карамелізація	—	—	—

Примітка: “—” — результат незадовільний.

востей, кристалографічних характеристик і ступеня подрібнення тритурацій з сурфактантом.

#### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження був алопатичний препарат **Сукрим** у вигляді ліофілізованого порошку, який представляє собою фосфоліпідну фракцію, виділену з легень великої рогатої худоби, і низькомолекулярні гідрофобні протеїни з додаванням різних розріджувачів.

Для отримання тритурацій ліофілізований порошок сукриму розтирали згідно з гомеопатичною технологією з різними розріджувачами: лактозою (молочним цукром), сахарозою та глюкозою. Слід зазначити, що в якості розріджувача ДФУ регламентує використання лише лактози, але сировина сахарози та глюкози є більш доступною та дешевою, тому ми провели ряд випробовувань з цими речовинами. Ми користувалися загальною методикою приготування тритурацій (порошкових розтирань) з сухих речовин згідно з 7 Керівництва В.Швабе та технологією, описаною у Німецькій гомеопатичній фармакопеї [1, 4, 7].

Приготування тритурації з сурфактантом 1:10 (X1) проводилося наступним чином: на ВР-5 відважували 9,0 г лактози та перенесли на капсулу. Целулоїдною пластинкою ділили лактозу на 3 приблизно рівні частини. Першу частину лактози поміщали в ступку та зтирали пори.

На ВР-1 відважували 1,0 г сурфактанту, поміщали в ступку, перемішували, а потім розтирали на протязі 6 хв, зіскоблювали зі стінок ступки на протязі 4 хв, знову розтирали протягом 6 хв, зіскоблювали на протязі 4 хв. Додавали другу частину лактози і повторювали аналогічні операції (6+4 та 6+4 хв). Потім додавали третю частину лактози і знову повторювали операції розтирання та зіскоблення (6+4 та 6+4 хв). Тривалість процесу приготування тритурації — 1 год.

Аналогічно проводили приготування препарату сурфактанту у вигляді тритурації з сахарозою та глюкозою.

Визначення кристалографічних характеристик тритурацій з сурфактантом та лінійних розмірів проводилось на світловому мікроскопі “OLYMPUS” CX-41 з камерою “OLYMPUS” C-5050Z. Визначення дисперсного складу проводили за загальноприйнятими методиками досліджень, наведеними у Державній фармакопеї України [1].

#### Результати та їх обговорення

Так як розріджувачі у складі лікарського засобу виконують різні функції, то однією з важливих умов отримання препаратів з максимальною терапевтичною дією та мінімальним побічним впливом на організм є науково обгрунтований їх вибір. При розробці складу тритурації розріджувачі необхідні як основа та наповнювач. Вони підбираються як модифікатори фармакокінетики діючих сполук. Вибір допоміжної речовини суттєво впливає на повноту та швидкість вивільнення діючої речовини з препарату та настання терапевтичного ефекту [6].

При розробці лікарської форми тритурації вибір розріджувачів здійснювався за тим принципом, що вони повинні мати необхідний для отримання тритурацій комплекс фізико-хімічних та технологічних властивостей і окрім того бути індиферентними, не виявляти токсичної дії на організм, забезпечувати рівномірний розподіл препарату, а їх хімічна та бактеріальна чистота повинна відповідати нормам, встановленим нормативною документацією для ЛЗ; вони також не повинні взаємодіяти з закупорювальними матеріалами. Важливою є також стабільність та економічна доступність розріджувачів [6].

Нами було вивчено можливість використання в якості розріджувача для приготування гомеопатичного лікарського препарату у вигляді тритурації глюкози, лактози (молочного цукру), сахарози. Результати наведені в табл. 1.

З табл. 1 видно, що сахараза та глюкоза вже через 10 хв технологічних операцій карамелізуються, тому ми вважаємо недоцільним подальше вивчення тритурацій з сахарозою та глюкозою. В якості розріджувача для приготування гомеопатичної лікарської форми — тритурація можливе використання лише лактози, бо тільки вона витримує всі технологічні операції (розтирання та зіскоблення протягом 1 год), не впливаючи при цьому на показники якості порошкових розтирань.

Таким чином, для отримання гомеопатичної тритурації з сурфактантом ми пропонуємо використовувати лактозу.

Необхідно відмітити, що при приготуванні гомеопатичних розтирань мова йдеться не про просте перемішування лікарської речовини з розрі-

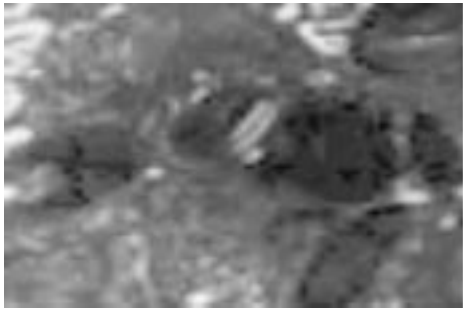


Рис. 1. Форма часток сурфактанту.

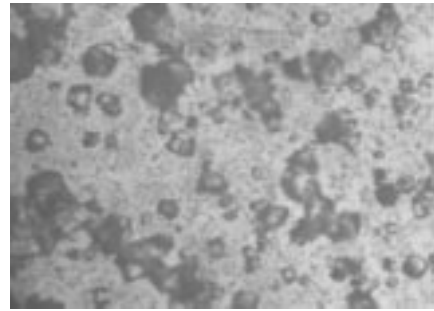


Рис. 4. Тритурція сурфактанту 1:10 (X1) через 30 хв розтирання при збільшенні у 100 разів.

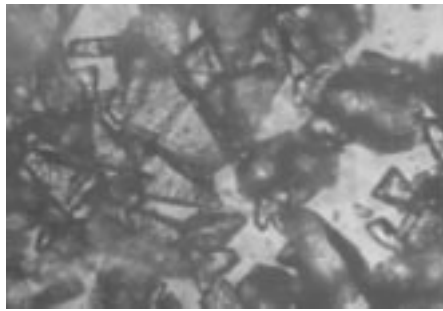


Рис. 2. Форма часток лактози.

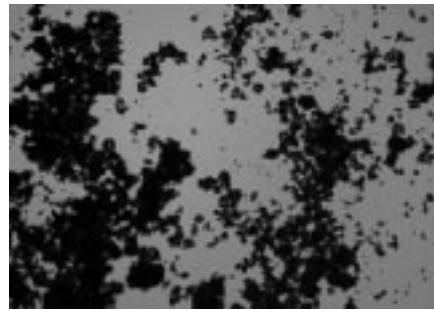


Рис. 5. Тритурція сурфактанту 1:10 (X1) через 45 хв розтирання при збільшенні у 100 разів.

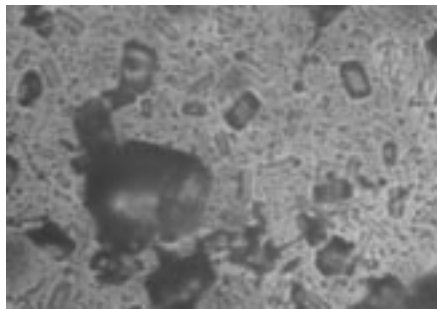


Рис. 3. Тритурція сурфактанту 1:10 (X1) через 10 хв розтирання при збільшенні у 100 разів.

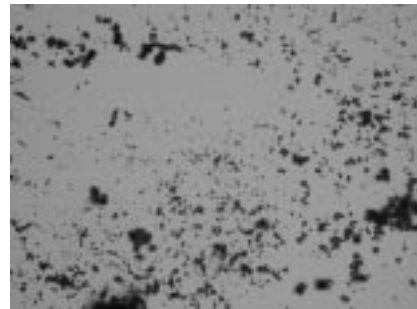


Рис. 6. Тритурція сурфактанту 1:10 (X1) через 60 хв розтирання при збільшенні у 100 разів.

дживачем, а про найретельніше його розтирання і подрібнення. Необхідно досягнути отримання найдрібніших часток, так як для гомеопатичних тритурацій дуже важливим показником є ступінь подрібнення допоміжних та діючих речовин до потрібного розміру часток. Тому наступним етапом нашої роботи було вивчення кристалографічних характеристик і ступеня подрібнення гомеопатичної лікарської форми тритурації з сурфактантом.

Візуальне дослідження під мікроскопом відкриває можливості, недоступні іншим методам, дозволяє спостерігати форму частинок, детально вивчати поверхню та будову первинних частин та агрегатів, отримувати дані про максимальні, мінімальні і найбільш можливі розміри частинок, що особливо важливо при створенні твердих лікарських форм. Результати вивчення кристалографічних характеристик лактози та сурфактанту, які входять до складу тритурації, наведені на рис. 1-2.

Сурфактант має складну форму, не змінюється під дією води та гліцерину (рис. 1). Лактоза являє собою дуже дрібні часточки ізодіаметричної при-

зматичної форми, які руйнуються під дією води (рис. 2). Тому можливий високий ступінь зчеплення часток сурфактанту між собою.

На рис. 3-6 зображено тритурацію з сурфактантом через 10, 30, 45 та 60 хв розтирання. Видно, що тривалість розтирання значно впливає та розмір часток тритурації.

Нами також були проведені обчислення середніх розмірів частинок зразків, які наведено в табл. 2.

Дані табл. 2 свідчать про те, що при послідовному розтиранні на протязі 90 хв спочатку відбувається значне подрібнення частинок речовини зразків, потім розмір часток суттєво не змінюється. Тому оптимальним часом розтирання тритурації з сурфактантом є 60 хв. Слід зауважити, що незначний розмір часток може знизити сипкість порошку за рахунок злипання їх часток. Тому зразки препарату були закладені на зберігання для подальшого їх вивчення.

Таким чином, у результаті проведених досліджень ми встановили, що завдяки гомеопатичній

Таблиця 2

Значення лінійних розмірів часток тритурації з сурфактантом

Зразок	Розмір часток, мкм					
	Час розтирання, хв					
	10	30	45	60	75	90
Тритурація з сурфактантом 1:10 (X1)	169,15±10,58	81,54±8,37	65,15±3,45	20,44±1,96	18,92±1,15	15,84±1,07

Примітка: n = 5

технології ми маємо змогу отримати найдрібніший порошок сурфактанту. Дана технологія дає нам змогу добитися рівномірного розподілу діючої речовини у розріджувачі (лактозі) та покращити біодоступність. Також дотримання правильності технології приготування тритурації ми пропонуємо контролювати за розміром часток та ввести цей показник у проект АНД на препарат.

#### ВИСНОВКИ

1. Обмеженість асортименту, незручність застосування та висока вартість лікарських засобів на основі сурфактанту диктують доцільність ство-

рення препарату сурфактанту у вигляді гомеопатичної лікарської форми — тритурації.

2. Експериментальними дослідженнями встановлено, що в якості розріджувача (допоміжної речовини) для гомеопатичної лікарської форми тритурація слід використовувати лактозу, яка витримує процес приготування.

3. Вивчені кристаллографічні характеристики і визначені розміри часток у тритурації X1. Доведено, що розмір часток і ступінь дисперсності, подрібнення може бути параметром, за допомогою якого можна встановити дотримання технології, а саме часу розтирання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Терешина Н.С. // Фармація. — 2005. — №5. — С. 38-39.
3. Цуканов Ю.В., Шуляк Э.П. // Фармація. — 2006. — №5. — С. 44-45.
4. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и приготовлению: Пер. с нем. / Под ред. В.И.Рыбака. — М.: Московское научное общество врачей-гомеопатов. — 1967. — 373 с.
5. Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K. et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334 (22). — P. 1417-1421.
6. Cui X.G., Tashiro K., Matsumoto H. et al. // Acta Anaesthesiol. Scand. — 2003. — Vol. 47 (7). — P. 853-860.
7. German Homeopathic Pharmacopoeia. — British Homeopathic Association, 1991. — Suppl. 5401 p.
8. Gommers D., Eijking E.P., So K.L. et al. // Intensive Care Med. — 1998. — Vol. 24(5). — P. 494-500.
9. Hartog A., Gommers D., Haitsma J.J. et al. // British J. of Anaesthesia. — 2000. — Vol. 85, №5. — P. 752-756.
10. Homeopathisches Arzneibuch. — 1. Ausgabe, 1978. — Stuttgart: Deutsche Apotheker Verlag, 1985. — 92 p.
11. Mora R., Arold S., Marzan Y. et al. // Am J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. — 2000. — Vol. 279 (2). — P. 342-349.

УДК 615.23: 316.24: 616-8

ИЗУЧЕНИЕ КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И СТЕПЕНИ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ТРИТУРАЦИИ С СУРФАКТАНТОМ

А.В.Шереметьева, С.А.Тихонова, А.И.Тихонов

Приведены результаты изучения кристаллографической характеристики и степени измельчения гомеопатической лекарственной формы тритурация с сурфактантом. Исследованы некоторые технологические свойства тритурации и установлено, что они изменяются в зависимости от вспомогательных веществ. Экспериментальными исследованиями доказана целесообразность введения лактозы в качестве вспомогательного вещества при получении гомеопатической лекарственной формы тритурации.

UDC 615.23: 316.24: 616-8

THE STUDY OF CRYSTALLOGRAPHIC DESCRIPTION AND DEGREE OF POWDERING OF THE HOMOEOPATHIC MEDICINAL TRITURATION FORM WITH A SURFACTANT

A.V.Sheremetyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Tikhonov

The results of studying crystallographic description and degree powdering of the homoeopathic medicinal trituration form with a surfactant are presented. Some technological properties of trituration have been investigated and it has been found that they change depending on auxiliary substances. The experimental research has proven the expedience of introducing lactose as an auxiliary substance when obtaining trituration, the homoeopathic medicinal form.