

## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.322:615.451.16:616.13-004.6

### ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДНОЇ НАСТОЙКИ “РАВІСОЛ”

О.І.Тихонов, С.І.Трутаєв, О.С.Шпичак

Національний фармацевтичний університет

**Досліджені показники якості складної настойки “Равісол” для лікування атеросклерозу. Вивчені органолептичні властивості, якісні реакції на основні групи біологічно активних речовин, сухий залишок, спирт етиловий, важкі метали, мікробіологічна чистота, кількісне визначення суми флавоноїдів з метою стандартизації розробленої настойки.**

На сьогоднішній день у системі охорони здоров'я найбільш поширеним хронічним захворюванням артерій залишається атеросклероз, який перебігає з формуванням та відкладенням холестерину у внутрішній оболонці артерій, що призводить до деформації та звуження просвіту аж до повної її закупорки. Атеросклероз є основною причиною інфаркту міокарда, крововиливу в мозок, гангрен та порушення функції кінцівок, послаблення пам'яті й іншої патології [3, 6, 8, 12-15]. Хвороби серця і судин щорічно передчасно забирають більше 3 млн життів в Європі і близько 1 млн в США. За деякими даними в мегаполісах республік СНД гіпертонічна хвороба як наслідок атеросклерозу зустрічається у 18-27% населення, а ішемічна хвороба серця — у 12-19% чоловіків у віці 44-59 років [6, 10, 11, 16-19].

На сучасному етапі при фармакотерапії атеросклерозу використовуються 5 основних груп лікарських засобів, які застосовують з урахуванням їх механізму дії, ефективності та наявності побічної дії, а також протипоказання при тому чи іншому виді дисліпідемії: статини, ніотинова кислота та її похідні, фібрати, секвестранти жовчних кислот та антиоксиданти. Однак загальну смертність від серцево-судинних захворювань і ризик розвитку серцево-судинних ускладнень підтверджено лише для групи статинів [7].

Довгострокове (впродовж всього життя) вживання статинів для корекції дисліпідемії є обов'язковою умовою комплексної вторинної профілак-

тики повторних коронарних подій, після перенесеного інфаркту міокарда.

Основним недоліком довгострокової терапії статинами є поява суттєвих розладів печінки. На початкових етапах вони проявляються у вигляді відхилень від норми її функціональних основних проб. З іншого боку, у більшості пацієнтів з дисліпопротеїнемією ще до лікування статинами з'являються ті або інші прояви ураження печінки. Частіше за все виникає стеатогепатит (жирова дистрофія і гепатоз). Звичайно їх діагностують у хворих з серйозною серцево-судинною патологією (ішемія міокарда, гострі порушення мозкового кровообігу, атеросклероз периферичних артерій), які знаходяться під впливом токсичних речовин (важких металів, ацетону, пестицидів, алкоголю, ліків тощо) і мають такі супутні захворювання як цукровий діабет, ожиріння та ін. У хворих з ураженою печінкою статини приймати небажано, так як збільшується ризик подальшого зниження її функції. Через такі умови лікар має часто робити вибір: призначити статини або відмовитись від їх застосування та перейти до менш ефективних гіполіпідемічних засобів. Тому альтернативою у лікуванні атеросклерозу у цьому відношенні є фітотерапія, більш безпечна при тривалому застосуванні з м'якою багатосторонньою дією та економічно доступною для більшості населення, що відрізняє її від хіміотерапії [1, 2, 8, 9].

До складу лікарських препаратів рослинного походження для лікування атеросклерозу входять засоби в різних лікарських формах, а саме: рідкі та тверді, у т.ч. збори. Перевагою рідких форм над іншими є значно швидша та більш виражена фармакологічна дія лікарських речовин.

На кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету під керівництвом академіка Української АН, д.ф.н., проф. О.І.Тихонова було розроблено склад і технологію лікарського препарату у формі складної настойки

Показники якості складної настойки "Равісол"

Показники якості	Номер серії				
	010906	020906	030906	040906	050906
Зовнішній вигляд	Прозора рідина від жовто-коричневого до коричневого кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду				
Сухий залишок, %	2,27±0,02	2,28±0,02	2,32±0,03	2,31±0,04	2,32±0,03
Спирт етиловий, %	39,35±0,02	39,33±0,03	39,37±0,03	39,31±0,02	39,26±0,02
Важкі метали, %	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Об'єм вмісту контейнера, мл	98,45±0,03	99,62±0,02	99,38±0,03	99,34±0,03	99,75±0,04
Результати кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на рутин, %	0,15±0,01	0,17±0,01	0,16±0,02	0,15±0,01	0,18±0,02

на основі стандартизованої рослинної сировини для фармакотерапії атеросклерозу під умовною назвою "Равісол".

Метою даної роботи стало проведення фізико-хімічних досліджень і визначення показників якісного складу та кількісного вмісту біологічно активних речовин складної настойки "Равісол", а також розробка аналітичної нормативної документації з метою його стандартизації.

#### Експериментальна частина

Фітотерапевтичний засіб "Равісол" завдяки виготовленню його у формі настойки з використанням екстрагенту спеціально визначеної концентрації має максимальний вміст комплексу біологічно активних речовин та широкий спектр фармакологічної дії.

Настойка "Равісол" складається з 7 компонентів різнопланової рослинної сировини, а також містить спирт етиловий у концентрації 40%.

Контроль якості складної настойки "Равісол" проводили за показниками, які регламентуються ДФ України (опис, ідентифікація, сухий залишок, вміст етанолу, важкі метали, об'єм вмісту контейнера, мікробіологічна чистота та кількісне визначення) [4, 5].

При вивченні даних показників використовували загальноприйняті методи органолептичних та фізико-хімічних досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість розробленого препарату на основі отриманих результатів.

Експериментальні дані представлені у таблиці та на рисунку.

#### Результати та їх обговорення

За зовнішнім виглядом досліджувана настойка є прозорою рідиною від жовто-коричневого до коричневого кольору зі специфічним запахом. При зберіганні в ній допускається наявність осаду.

Вміст спирту етилового (X) у відсотках за об'ємом обчислювали за формулою:

$$X = \frac{50 \times a}{50},$$

де: a — вміст спирту етилового за об'ємом, %;

50 — об'єм відгону, мл;

50 — об'єм препарату, взятий для відгону, мл.

#### Ідентифікація

##### Поліфенольні сполуки:

У реакції препарату з розчином залізу (III) хлориду з'являється темно-буре забарвлення з зеленим відтінком, яке зникає від додавання 2 мл кислоти сульфатної розведеної, характерне для поліфенольних сполук.

##### Катехіни:

У реакції препарату з реактивом Штала при нагріванні до t 110°C протягом 5-10 хв з'являється червоно-малинове забарвлення розчину, характерне для катехінів.

##### Флавоноїди:

У реакції препарату з 40% спиртом етиловим та 3% розчином алюмінію хлориду в 96% етанолі при розгляданні через 10 хв в УФ-світлі при дов-

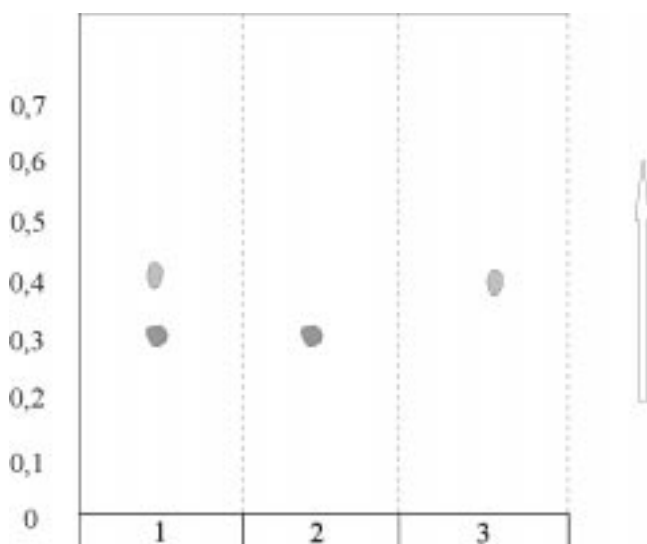


Рис. Схема одномірної тонкошарової хроматограми виявлення флавоноїдів у системі розчинників толуол — етилацетат — хлороформ — мурашина кислота 94% (20:6:6:3): 1) настойка "Равісол", 2) СЗ кверцетину; 3) СЗ кемпферолу.

жині хвилі 365 нм з'являється жовто-зелена флуоресценція, характерна для флавоноїдів.

Крім кольорових реакцій, ідентифікацію флавоноїдів у розробленому препараті проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) відповідно до ДФУ, п. 2.2.27.

На лінію старту хроматографічної пластинки "Silicagel 60 F<sub>254</sub>" розміром 7,5×15 см (25 TLC aluminium sheets, Merck) наносили на лінію довжиною 2 см 100 мкл випробовуваного розчину, 1 мкл (1 мкг) розчину СЗ кемпферолу, 1 мкл (2 мкг) розчину СЗ кверцетину.

Пластинку висушували на повітрі протягом 10 хв і поміщали вертикально у камеру, попередньо насичену за допомогою фільтрувального паперу протягом 1 год, із сумішшю розчинників толуол — етилацетат — хлороформ — мурашина кислота 94% (20:6:6:3) і хроматографували висхідним способом.

Коли фронт розчинників проходив близько 12 см, пластинку виймали з камери, висушували на повітрі протягом 10 хв та знову поміщали у камеру.

Коли фронт розчинників знову проходив близько 12 см, пластинку виймали з камери, висушували на повітрі протягом 40 хв та обприскували 3% розчином алюмінію хлориду, нагрівали у сушильній шафі при температурі від 100°C до 105°C протягом 5 хв та переглядали в УФ-світлі при довжині хвилі 365 нм.

На хроматограмі випробовуваного розчину проявлялися плями з жовтою або жовто-зеленою флуоресценцією, серед яких були плями з R<sub>f</sub> близько 0,3 з жовтою флуоресценцією на рівні плями СЗ кверцетину та плями з R<sub>f</sub> близько 0,4 з жовто-зеленою флуоресценцією на рівні плями СЗ кемпферолу.

#### Сапоніни:

При струшуванні препарату з водою з'являється піна.

#### Кількісне визначення

У зв'язку з тим, що основними діючими речовинами у складі розробленого препарату "Равісол" є флавоноїди, нами було проведено кількісне визначення флавоноїдів відповідно до вимог ДФУ, 2.2.25 методом УФ-спектрофотометрії.

Препарат (1 мл) поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл, додавали 5 мл розчину 3% хлориду алюмінію в 96% спирті етиловому, 0,1 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти Р, доводили об'єм розчину 40% спиртом етиловим Р до позначки та перемішували. Через 30 хв вимірювали оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 400 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин, що містить 1 мл препарату, 0,1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, який поміщали у мірну колбу місткістю 50 мл і доводили 40% спиртом етиловим Р до позначки.

Вміст суми флавоноїдів (Х) у відсотках у препараті у перерахунку на рутин обчислюють за формулою:

$$X = \frac{D \times 50}{200},$$

де: D — оптична густина випробовуваного розчину; 200 — питомий показник поглинання комплексу рутину з 3% розчином алюмінію хлориду при довжині хвилі 400 нм.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на абсолютно сухий препарат повинен бути не менше 0,10%.

Випробування мікробіологічної чистоти проводили відповідно до вимог ДФ України [5]. У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10<sup>3</sup> бактерій і 10<sup>2</sup> грибів в 1 мл. Не допускається наявність бактерій родин Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus та Pseudomonas aeruginosa.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчено органолептичні властивості та проведено фізико-хімічні дослідження складної настойки "Равісол" для лікування атеросклерозу.

2. Узагальнено результати досліджень фізико-хімічних властивостей розробленого препарату та проведено якісні реакції на основні групи біологічно активних речовин, які були покладені в основу методик контролю його якості.

3. Розроблено методики стандартизації складної настойки "Равісол": опис, ідентифікація, сухий залишок, спирт етиловий, важкі метали, об'єм вмісту контейнера, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Громовик Б.П., Юрченко Е.В., Павлычко С.С., Попович В.П. // Провизор. — 2000. — №14. — С. 14-17.
2. Громовик Б.П., Ярмо Н.Б., Бензель И.Л. и др. // Провизор. — 2006. — №7. — С. 28-31.
3. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. — М.: Авиценна, ЮНИТИ, 1996. — 564 с.
4. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр" — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр" — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — Доп. 1. — 2004. — 520 с.
6. Гажев Б.Н., Виноградова Т.А., Мартынов В.К., Виноградова В.М. Лечение атеросклероза и ишемической болезни сердца. — С.Пб.: ЗАО "ВЕСЬ", 1996. — 244 с.

7. Мнушко З.Н., Труфан С.Б. // *Провизор*. — 2002. — №21. — С. 18-21.
8. Назарчук И.А. // *Фитотерапия*. — 2006. — №4. — С. 58-60.
9. Солодовниченко Н.М., Журавльов М.С., Ковальов В.М. *Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: Посібник з фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин*. — Х.: Золоті сторінки, 2001. — 408 с.
10. Ascaso G.F. // *Am. G. Cardiovasc. Drugs*. — 2004. — Vol. 4. — P. 299-314.
11. Brewer H.V. *Increasing HDL cholesterol levels*. // *N. Engl. G Med.* — 2004. — №350. — P. 1491-1494.
12. *European Pharmacopoeia 4-th ed.* — Strasbourg: Council of Europe, 2002. — 2416 p.
13. Hansson L., Hedner T., Lindholm L. et al. // *Blood press.* — 1997. — №6. — P. 365-367.
14. Harborne G.B. // *Lond.: Ac. Press.* — 1989. — Vol. 1. — 451 p.
15. Middleton E. // *Intern. G. Pharmacognosy.* — 2000. — Vol. 52. — №4. — P. 673-751.
16. Rise-Evans C.A., Miller N.D., Papanga G. // *Free Radical Biol. Med.* — 1996. — №20. — P. 933-956.
17. Zelgan Males // *Acta Pharm.* — 1998. — №48. — P. 215-218.
18. Zelgan Males, Misko Plazibat, Vera Bilusic Vundac, Irena Zuntar // *Acta Pharm.* — 2006. — №56. — P. 245-250.
19. Zelgan Males, Misko Plazibat, Vera Bilusic Vundac, Irena Zuntar // *Acta Pharm.* — 2003. — №53. — P. 139-144.

---

УДК 615.322:615.451.16:616.13-004.6

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛОЖНОЙ  
НАСТОЙКИ “РАВИСОЛ”

А.И.Тихонов, С.И.Трутаев, О.С.Шпичак

Исследованы показатели качества настойки сложной под условным названием “Рависол”. Изучены органолептические свойства, качественные реакции на основные группы биологически активных веществ, сухой остаток, спирт этиловый, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное определение суммы флавоноидов с целью стандартизации разработанной настойки.

---

UDC 615.322:615.451.16:616.13-004.6

THE PHYSICAL AND CHEMICAL STUDY OF THE “RA-  
VISOL” COMPLEX TINCTURE

A.I.Tikhonov, S.I.Trutaev, O.S.Shpichak

The qualitative parameters of the complex tincture under the conditional name “Ravisol” have been investigated. Organoleptics properties, qualitative reactions on the basic groups of biologically active substances, dry residue, ethyl alcohol, heavy metals, microbiological purity, quantitative determination of the sum of flavonoids have been studied with the purpose of standardization the tincture developed.