

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

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

УДК 615.451.16 : 615.014.24 : 615.014.41

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ НАСТОЙКИ “РАВІСОЛ” ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ У ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ

О.І.Тихонов, С.І.Трутаєв

Національний фармацевтичний університет

Розроблено оптимальну технологію настойки під умовною назвою “Равісол”. Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей (вмісту сухого залишку, відносної густини, важких металів), якісного складу (поліфенольних сполук, катехинів, флавоноїдів, сапонінів) та кількісного вмісту (суми флавоноїдів, суми поліфенольних сполук та спирту етилового) біологічно активних речовин, що входять до складу розробленого препарату. Вивчено стабільність, умови зберігання та термін придатності настойки. Результати експериментальних досліджень статистично оброблені та внесені до проекту аналітичної нормативної документації на розроблений препарат.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують залишатися основною причиною смертності у всьому світі. Сьогодні велике значення надається терапії, спрямованій на попередження ускладнень, пов'язаних із атеросклерозом та його наслідками інфарктом міокарда та інсультом [4]. В європейських країнах економічні збитки, які пов'язані з ССЗ, досягли у 2005 році 169 млрд євро, з яких 105 млрд склали затрати на їх лікування, а 64 млрд — на втрати, понесені у результаті зниження працездатності і ранньої смерті хворих [3, 8]. На наукових сесіях американської колегії кардіології (2007 р.) були представлені дані, які свідчать, що прямі збитки світового суспільства від ССЗ складають більш ніж 400 млрд на рік. За деякими даними кожні 26 секунд у світі трапляється один інфаркт міокарда, а кожні 40 секунд — один інсульт.

У більшості розвинутих країн (США, Фінляндія, Великобританія, Швеція) в останні десятиріччя були прийняті державні програми з профілактики та лікування ССЗ, що дало змогу знизити серцево-судинну смертність більш ніж на 50% [3, 8]. В Австралії у 2000 році від ішемічної

хвороби серця померла 26521 людина, що склало біля 21% від загальної смертності [9].

Нині атеросклероз у цивілізованих країнах настільки поширений, що йдеться мова про епідемію вказаної патології. Люди знаходяться під впливом захворювання на СНІД, туберкульоз, рак, але наразі близько 30% населення земної кулі помирає від різноманітних проявів атеротромбозу, насамперед інсульту та інфаркту. Відомо, що хронічне порушення обміну ліпідів і ліпопротеїдів, патологічні зміни у системі гемостазу, гіпергомоцистемія разом з такими незалежними чинниками ризику як вік та генетична спадковість спричиняють формування атеросклеротичного, а згодом і атеротромботичного стану організму. Атеротромбоз вважають одним із ускладнень атеросклерозу, оскільки ця патологія характеризується раптовим руйнуванням атеросклеротичної бляшки, що призводить до активізації тромбоцитів і формування тромбу [6].

У зв'язку з різноманітними проявами та ускладненнями, такими як ішемія міокарда (ІМ), ішемічна хвороба серця (ІХС), порушення кровообігу головного мозку, кінцівок, органів черевної порожнини атеросклероз займає перше місце з причин захворюваності, втрати працездатності, інвалідності, смертності, випереджає онкологічні, інфекційні захворювання, травми та інші захворювання.

Більше того, спостерігаються тривожні тенденції у розвитку цієї хвороби. По-перше, якщо раніше різні прояви вказаної патології найчастіше зустрічались у людей похилого віку, то зараз атеросклероз значно помолодшав [2, 5]: в останні роки він все частіше уражає людей більш молодого віку. Якщо у 50-60-х роках минулого століття ІМ у чоловіків віком 40-50 років зустрічався значно рідше, то зараз це явище стало повсякденним. Крім того, зараз ІМ у віці 30-40 років у сильній статі навіть не викликає здивування, а зі 100

Таблиця

Результати аналізу настойки “Равісол” у процесі зберігання*

Серія	№	Дата аналізу	Опис	Відносна густина	Важкі метали <0,001%	Сухий залишок	Вміст суми флавоноїдів	Вміст суми поліфенольних сполук	Вміст спирту	Термін
010906	1	11.09.06	Прозора рідина жовто-коричневого кольору, має приємний ароматний запах	0,9522±0,0005	відп.	2,3724±0,0048	0,1517±0,0007	0,1604±0,0014	39,64±0,17	—
	2	12.03.07		0,9522±0,0005	відп.	2,3704±0,0048	0,1521±0,0005	0,1558±0,0021	39,58±0,18	6 міс.
	3	10.09.07		0,9520±0	відп.	2,3704±0,0059	0,1519±0,0003	0,1581±0,0014	39,60±0,12	12 міс.
	4	10.03.08		0,9524±0,0007	відп.	2,3708±0,0067	0,1518±0,0005	0,1621±0,0030	39,62±0,05	18 міс.
	5	8.09.08		0,9522±0,0005	відп.	2,3696±0,0075	0,1519±0,0005	0,1605±0,0023	39,54±0,07	24 міс.
	6	8.12.08		0,9520±0	відп.	2,3704±0,0079	0,1520±0,0004	0,1583±0,0021	39,58±0,10	27 міс.
020906	1	18.09.06		0,9528±0,0005	відп.	2,4172±0,0057	0,1459±0,0005	0,1484±0,0029	39,26±0,14	—
	2	19.03.07		0,9526±0,0007	відп.	2,4156±0,0098	0,1461±0,0006	0,1453±0,0014	39,30±0,09	6 міс.
	3	17.09.07		0,9530±0	відп.	2,4164±0,0107	0,1458±0,0004	0,1463±0,0014	39,28±0,10	12 міс.
	4	17.03.08		0,9528±0,0005	відп.	2,4164±0,0075	0,1462±0,0003	0,1491±0,0021	39,34±0,11	18 міс.
	5	15.09.08		0,9528±0,0005	відп.	2,4192±0,0060	0,1460±0,0006	0,1481±0,0029	39,30±0,09	24 міс.
	6	15.12.08		0,9530±0	відп.	2,4176±0,0069	0,1459±0,0004	0,1473±0,0014	39,24±0,07	27 міс.
030906	1	25.09.06		0,9530±0	відп.	2,4600±0,0055	0,1574±0,0008	0,1390±0,0012	39,36±0,14	—
	2	26.03.07		0,9530±0	відп.	2,4596±0,0064	0,1577±0,0007	0,1426±0,0014	39,38±0,16	6 міс.
	3	24.09.07		0,9530±0	відп.	2,4568±0,0071	0,1574±0,0007	0,1407±0,0014	39,42±0,10	12 міс.
	4	24.03.08		0,9528±0,0005	відп.	2,4584±0,0071	0,1572±0,0006	0,1418±0,0023	39,42±0,16	18 міс.
	5	22.09.08		0,9532±0,0005	відп.	2,4572±0,0082	0,1573±0,0006	0,1396±0,0021	39,40±0,12	24 міс.
	6	22.12.08		0,9530±0	відп.	2,4592±0,0071	0,1571±0,0006	0,1424±0,0012	39,34±0,14	27 міс.
040906	1	2.10.06		0,9522±0,0005	відп.	2,3320±0,0050	0,1418±0,0004	0,1498±0,0018	39,60±0,09	—
	2	2.04.07		0,9524±0,0007	відп.	2,3272±0,0060	0,1420±0,0004	0,1504±0,0023	39,62±0,10	6 міс.
	3	1.10.07		0,9522±0,0005	відп.	2,3304±0,0069	0,1421±0,0004	0,1496±0,0012	39,64±0,11	12 міс.
	4	31.03.08		0,9522±0,0005	відп.	2,3264±0,0048	0,1419±0,0004	0,1508±0,0018	39,64±0,07	18 міс.
	5	29.09.08		0,9522±0,0005	відп.	2,3304±0,0064	0,1420±0,0004	0,1499±0,0022	39,62±0,10	24 міс.
	6	5.01.09		0,9522±0,0005	відп.	2,3304±0,0057	0,1419±0,0004	0,1501±0,0026	39,66±0,07	27 міс.
050906	1	9.10.06		0,9536±0,0007	відп.	2,5228±0,0045	0,1578±0,0007	0,1382±0,0023	39,50±0,12	—
	2	9.04.07		0,9538±0,0005	відп.	2,5208±0,0051	0,1572±0,0006	0,1384±0,0011	39,52±0,14	6 міс.
	3	8.10.07		0,9540±0,0009	відп.	2,5188±0,0048	0,1580±0,0006	0,1372±0,0022	39,48±0,14	12 міс.
	4	7.04.08		0,9538±0,0005	відп.	2,5204±0,0054	0,1576±0,0006	0,1380±0,0026	39,56±0,07	18 міс.
	5	6.10.08		0,9538±0,0005	відп.	2,5212±0,0038	0,1580±0,0004	0,1396±0,0014	39,50±0,12	24 міс.
	6	12.01.09		0,9544±0,0007	відп.	2,5220±0,0063	0,1571±0,0004	0,1382±0,0014	39,56±0,14	27 міс.

Примітка. Настойка зберігалась у флаконах по 100 мл з темного скла в захищеному від світла місці при температурі 18±2°С. * — Якісний аналіз на поліфенольні сполуки, катехіни, флавоноїди, сапоніни у всіх випробовуваннях показав позитивний результат.

чоловіків, які померли у цьому віці, близько 15 гинуть від ІМ.

По-друге, якщо раніше атеросклероз був сумною привілеєю чоловіків, то зараз спостерігається чітко виражена тенденція у порівнянні до жінок.

За даними патологоанатомічних досліджень ураження судин атеросклерозом у літніх людей спостерігається майже у 99-100% [2].

Високу гіполіпідемічну активність мають засоби, які вибірково пригнічують синтез холестерину в печінці і які отримали назву “стати́ни”. Зараз вони є безперечним лідером при лікуванні атеросклерозу. Їх призначають у всіх країнах світу, і цей показник зростає на 16-20% щорічно. Необхідно відмітити, що зниження ризику смерті у хворих, які приймають постійно статини, складає 30-40% [7, 13, 18, 19].

На теперішній час значний інтерес становлять лікарські засоби рослинного походження, які відрізняються можливістю тривалого застосування і не чинять ускладнень та побічних явищ [1, 14, 15,

17, 20]. Однак, на фармацевтичному ринку України майже немає фітопрепаратів для лікування вказаної патології. У зв'язку з цим є доцільним розробити склад та технологію нового природного препарату у вигляді складної настойки під умовною назвою “Равісол”, яка складається з 7-ми видів лікарських рослин та має багатий вміст біологічно активних речовин, спрямованих на лікування атеросклерозу.

Експериментальна частина

Метою даної роботи стала розробка оптимальної технології препарату “Равісол” та вивчення і статистична обробка результатів показників якості та стабільності у процесі зберігання досліджуваної настойки.

Настойку “Равісол” отримували в заводських умовах методом мацерації. Як екстрагент використовували водно-спиртову суміш у концентрації 40%. Співвідношення сировина : екстрагент складало 1:10.

Пагони та листя омели білої, траву хвоща польового, квіти конюшини лучної, траву барвінка малого подрібнювали окремо у подрібнювачі роторному. Плоди софори японської, насіння гіркокаштану звичайного, плоди глоду подрібнювали на мікромлині молотковому.

Подрібнену сировину просіювали крізь сито з діаметром отворів 7 мм та завантажували у мацерацийний бак. Екстрагування ЛРС проводили при кімнатній температурі у захищеному від світла місці. Попередніми експериментальними дослідженнями було встановлено оптимальний час настоювання сировини, який складає 48 год. По закінченню встановленого часу отриману витяжку зливали, за допомогою вакууму зі шроту витягували залишки екстрагента і додавали до отриманої рідини. Відстоювали в темному місці при $t +8 - +10^{\circ}\text{C}$ протягом 48 год, після чого брали першу пробу для аналізу, яка містила у собі наступні показники: визначення сухого залишку, спирту етилового, вміст суми флавоноїдів та відносна густина. Після отримання позитивних результатів настойку фасували у флакони з темного скла з пробкою і кришкою, які поміщали на зберігання у темне місце при кімнатній температурі.

Технологію виготовлення настойки апробовано в умовах виробництва ВАТ “ХФЗ “Червона зірка”, м. Харків. Технологічна блок-схема представлена на рис.

Контроль якості складної настойки “Равісол” та її стабільність у процесі зберігання проводили за наступними показниками: опис, відносна густина, ідентифікація (поліфенольні сполуки, флавоноїди, катехіни, сапоніни), важкі метали та кількісний аналіз (сухий залишок, вміст суми флавоноїдів, суми поліфенольних сполук та етанолу). Визначення та статистичну обробку одержаних результатів проводили згідно з методиками, викладеними в ДФУ 2001 р., та ДФУ 2004 р. (Доповнення 1).

Експериментальні дані представлені у таблиці.

Результати та їх обговорення

Опис. За зовнішнім виглядом досліджувана настойка “Равісол” є прозорою рідиною від жовто-коричневого до коричневого кольору і має приємний ароматний запах. При зберіганні допускається випадання осаду.

Відносна густина. Визначали за ДФУ, 2001 р., 2.2.5, N, метод 2.

Важкі метали. Не більше 0,001% (ДФУ, 2001 р., 2.4.8, метод А).

Якісний аналіз

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 ($t 110^{\circ}\text{C}$) протягом 5-10 хв з'яв-

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

Сапоніни. При струшуванні препарату з водою з'являється піна.

Кількісний аналіз

Сухий залишок. Визначали за ДФУ, 2001 р., загальна стаття “Настойки”.

Вміст суми флавоноїдів. 1 мл препарату 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 *P*, доводили об'єм розчину 40% спиртом етиловим *P* 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 розчин порівняння, 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 *P* до позначки.

Вміст суми флавоноїдів (*X*) у відсотках в препараті у перерахунку на рутин обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 50}{200},$$

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

Вміст суми поліфенольних сполук. 2 мл препарату поміщали у конічну колбу місткістю 1,0 л, додавали 750 мл води *P*, 25 мл розчину індиго-сульфокислоти і титрували при постійному перемішуванні 0,02 М розчином калію перманганату до золотистого забарвлення.

Паралельно проводили контрольний дослід.

Вміст суми поліфенольних сполук у препараті (*X*) у перерахунку на танін у відсотках розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_1 - V_0) \cdot k \cdot 0,004157 \cdot 100}{2},$$

де: V_1 — об'єм 0,02 М розчину калію перманганату, витрачений на титрування випробовуваного розчину, у мл;

V_0 — об'єм 0,02 М розчину калію перманганату, витрачений на титрування у контрольному досліді, у мл;

0,004157 — кількість поліфенольних сполук, у перерахунку на танін, яка еквівалентна 1 мл 0,02 М розчину калію перманганату, у г;

k — коефіцієнт поправки до концентрації 0,02 М розчину калію перманганату.

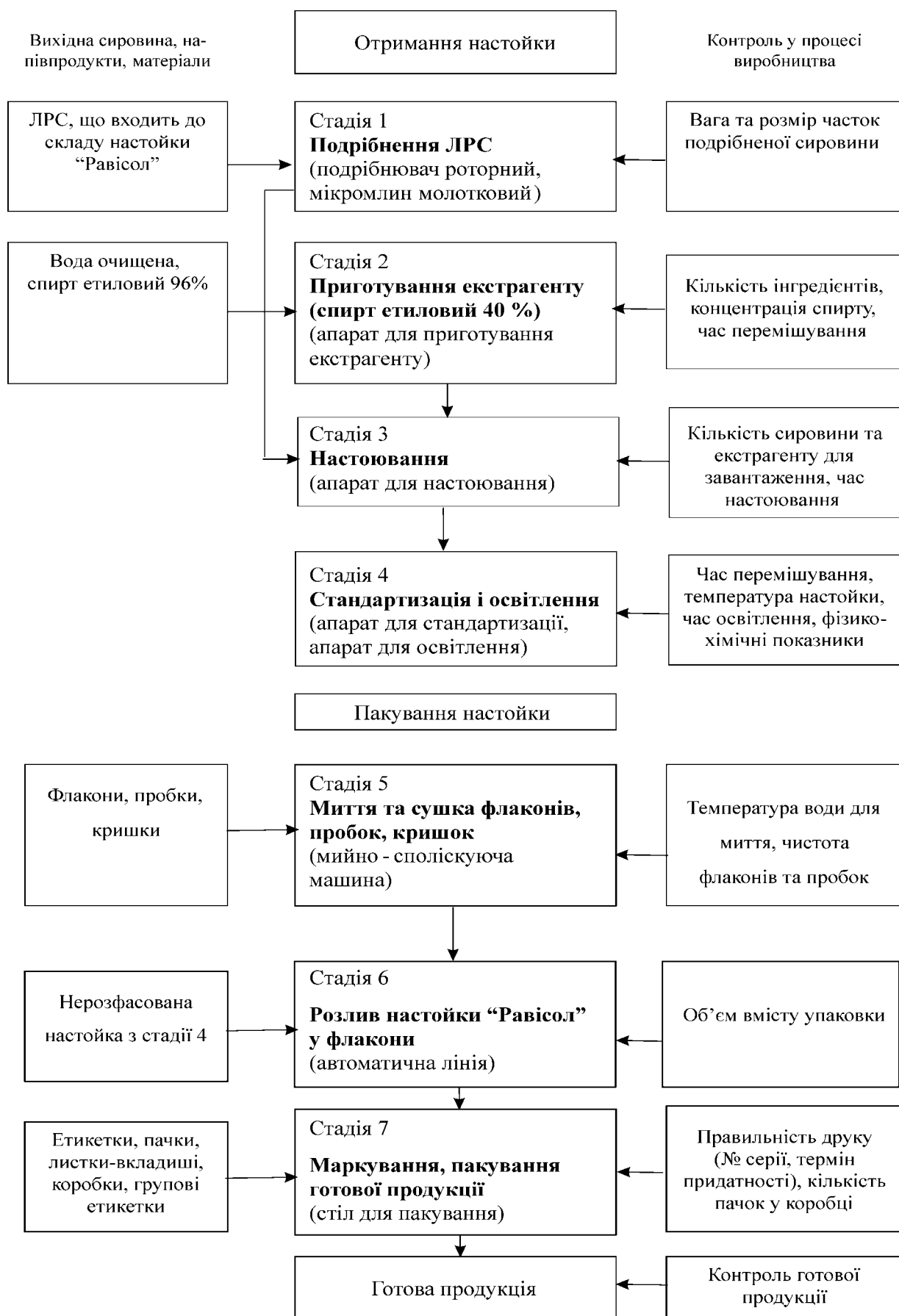


Рис. Технологічна схема виробництва настойки "Равісол"

Вміст спирту етилового. Випробовування проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.9.10. Пікнометричний метод.

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

$$X = \frac{50 \cdot a}{b},$$

де: 50 — об'єм відгону, мл;

a — вміст етанолу, у відсотках за об'ємом;

b — об'єм препарату, відібраний для відгону, мл (V = 50 мл).

ВИСНОВКИ

1. Розроблено оптимальну технологію складної настойки “Равісол”, яку апробовано в умовах виробництва ВАТ “ХФЗ “Червона зірка”, м. Харків.

2. Проведено фізико-хімічні дослідження, підтверджено якісний склад та кількісний вміст біологічно активних речовин, що входять до складу досліджуваного препарату у процесі зберігання, та статистично оброблено результати досліджень.

3. Вивчено стабільність, умови зберігання та термін придатності розробленого препарату, який складає 2 роки (термін спостереження — 2 роки 3 міс.).

ЛІТЕРАТУРА

1. Белая И.М., Дунаев В.В., Тишкин В.С. // *Вісник фармації*. — 1999. — №2 (20). — С. 144-146.
2. Бут С.А. // *Ліки України*. — 2004. — №11. — С. 9-11.
3. Котко Д.М., Назар П.С. // *Фітотерапія*. — 2008. — №1. — С. 11-13.
4. Кухарчук В.В. // *Фарматека*. — 2007. — №3. — С. 47-50.
5. Кухарчук В.В. // *Вісник фармакол. та фармації*. — 2008. — №5. — С. 44-49.
6. Соколік В.В., Чурсіна В.С., Божко Г.Х. // *Укр. терапевт. журн.* — 2007. — №2. — С. 53-56.
7. Столетов Ю.В., Белик Г.В. // *Провизор*. — 2007. — №10. — С. 16-17.
8. Сусеков А.В. // *Фарматека*. — 2007. — №8/9. — С. 16-21.
9. Фиона Вайт, Лексин Ванг // *Провизор*. — 2007. — №18. — С. 27-29.
10. Ascaso G.F. // *Drugs*. — 2004. — №4. — P.299-314.
11. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — №350. — P. 1495-1504.
12. Hansson L., Hedner T., Lindholm L. et al. // *Blood press.* — 1997. — №6. — P. 365-367.
13. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S. // *Hypertension*. — 2004. — №44. — P. 6-11.
14. Males Z., Zuntar I., Nigovic B. et al. // *Acta Pharm.* — 2003. — №53. — P. 139-144.
15. Middleton E. // *Intern. G. Pharmacognosy*. — 2000. — №4. — P. 673-751.
16. Nissen S., Tuzcu E. // *Jama*. — 2004. — №291. — P. 1071-1080.
17. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Papanga G. // *Biol. med.* — 1996. — №20. — P. 933-956.
18. Sacks F., Preffer M. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — №335. — P. 1001-1009.
19. Shepherd J., Cobbe S.M., Isles C.G. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — №333. — P. 1301-1307.
20. Zelgan Males, Misko Plazibat, Vera Bilusic Vundac, Irena Zuntar // *Acta Pharm.* — 2006. — №56. — P. 245-250.

УДК 615.451.16 : 615.014.24 : 615.014.41

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ НАСТОЙКИ “РАВИСОЛ” И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

А.И.Тихонов, С.И.Трутаев

Разработана оптимальная технология настойки под условным названием “Рависол”. Проведены исследования физико-химических свойств (содержание сухого остатка, относительной плотности, тяжелых металлов), качественного состава (полифенольных соединений, катехинов, флавоноидов, сапонинов) и количественного содержания (суммы флавоноидов, суммы полифенольных соединений и спирта этилового) биологически активных веществ, которые входят в состав разработанного препарата. Изучено стабильность, условия хранения и срок годности настойки. Результаты экспериментальных исследований статистически обработаны и внесены в проект аналитической нормативной документации на разработанный препарат.

UDC 615.451.16 : 615.014.24 : 615.014.41

DEVELOPMENT TECHNOLOGY'S OF TINCTURE “RAVISOL” AND DEFINITION OF PARAMETERS QUALITY'S DURING STORAGE

A.I.Tikhonov, S.I.Trutaev

The optimum technology of tincture under the conditional name “Ravisol” is developed. Are carried out researches of physical and chemical properties (the maintenance of the dry rest, relative density, heavy metals), qualitative structure (polyphenolic connections, catechols, flavonoids, saponins) and the quantitative maintenance (the sums flavonoids, the sums of polyphenolic connections and spirit ethyl) biologically active substances which are a part of the developed preparation. It is studied stability, conditions of storage and working life of tincture. Results of experimental researches are statistically processed and brought in the project of the analytical normative documentation on the developed preparation.