

ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ СИРОПУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ПРИ ЗБЕРІГАННІ В РІЗНИХ ВИДАХ УПАКОВКИ

Т.М. Зубченко

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Гепатопротектори на сьогоднішній день складають 10 % від загальної кількості лікарських засобів, що призначаються лікарями терапевтами [1-3]. До сучасних гепатопротекторів відносяться: препарати рослинного походження; препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди; препарати, до складу яких входять амінокислоти; синтетичні препарати; препарати, що містять жовчні кислоти; препарати тваринного походження. Проте найбільшу групу (близько 55 %) складають рослинні гепатопротектори. І це не випадково, оскільки використання фітопрепаратів в медичній практиці має безперечні переваги [4-9]. Вони поєднують широкую терапевтичну дію і відносну нешкідливість, показані при хронічних захворюваннях, якими страждає близько 40 % населення; надають природну «м'яку» дію завдяки наявності біологічно активних речовин - біогенних амінів і вуглеводів, біофлавоноїдів, терпеноїдів, вітамінів, мікроелементів, які забезпечують антиоксидантний і імуностимулюючий ефект; наявність великого асортименту дозволяє індивідуалізувати терапію; мають багато профільну фармакодинаміку (надають антисептичну, протизапальну, спазмолітичну, антиоксидантну дію) [4-7, 9], впливають на декілька патогенетичних ланок захворювання, можуть бути використані в педіатрії і геріатрії; нетоксичні і добре переносяться хворими; мають більш вузький діапазон протипоказань; відрізняються вигідними фармакоеконічними характеристиками (відношення вартості курсу лікування до його ефективності та ін.) [6].

Розторопша плямиста - *Silybum marianum* (L.) Gaerth., сім. Астрових - Asteraceae, як лікарська рослина у традиційній медицині застосовується для лікування захворювань печінки та нормалізації травлення. Розторопша плямиста надзвичайно цінна лікарська рослина, її препарати використовуються в медицині близько 2000 років [8, 9]. Давньогрецькі лікарі Теофраст, Діоскорид були першими, що описали розторопшу як універсальний лікувальний засіб, та започаткували лікування нею

хвороб печінки [10]. В основу практичного застосування розторопші в сучасній медицині поклали дослідження Галлера [6, 11-18]. Під керівництвом Г. Вагнера у Мюнхенському університеті в 1958 році було розпочато інтенсивне вивчення хімічного складу розторопші плямистої. Виявлення її діючих сполук, фармакологічних властивостей викликало особливий інтерес до розторопші плямистої. Завдяки цілій серії робіт закордонних дослідників, зокрема, німецьких учених [19-33], цю дивну рослину відкрили світу. Препарати на її основі застосовують для лікування різних захворювань печінки.

Сьогодні ми маємо ситуацію, коли розторопша плямиста стає одною із саме популярних лікарських рослин та продовжує перебувати в центрі уваги як джерело гепатопротекторних препаратів. Розроблена методологічна база для розробки лікарських засобів на основі плодів розторопші плямистої. За результатами попередніх досліджень було розроблено склад та технологію, вивчено фізико-хімічні властивості сиропу на основі сумарного екстракту плодів розторопші [6].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Створення складу та технології одержання біологічно-активних речовин і лікарських засобів природного походження» (№ держреєстрації 0103U000477).

Мета роботи: вивчення стабільності сиропу гепатопротекторної дії при температурі $+ (8 \div 15)^\circ\text{C}$, $+ (15 \div 25)^\circ\text{C}$ в різних видах упаковки.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення стабільності сиропу, на основі сумарного екстракту плодів розторопші, були використані методи фізико-хімічних досліджень у відповідності до вимог ДФУ [3] по загально прийнятим методикам: опис (п. 2.2.1., 2.2.2.), рН (п. 2.2.3.), показник заломлення (п. 2.2.6.), вміст пропіленгліколю, кількісний вміст суми флаволігнанових сполук, мікробіологічну чистоту. При проведенні комплексу науково-дослідних робіт використовували прилади: спектрофотометри типу - СФ-46, ваги електронні фірми «Metler Toledo» та ін.

Отримані результати та їх обговорення

Для встановлення терміну придатності препарату гепатопротекторної дії у формі сиропу спостерігали його дослідні зразки протягом 27 міс. зберігання у флаконах з темного скла та пластикових контейнерах при двох температурних режимах ($8 \div 15^\circ\text{C}$; $15 \div 25^\circ\text{C}$).

Для оцінки якості лікарського препарату, що зберігалися при різних температурних режимах в різних видах упаковки оцінювали зовнішній вигляд, визначали показник заломлення, вміст пропі-

Таблиця 1

Дослідження стабільності сирупу гепатопротекторної дії на основі плодів розторопші

при зберіганні в контейнерах зі скла при температурі $+(8\pm 15)^{\circ}\text{C}$, $+(15\pm 25)^{\circ}\text{C}$

Найменування показників	Зберігання при температурі $+(8\pm 15)^{\circ}\text{C}$			Зберігання при температурі $+(15\pm 25)^{\circ}\text{C}$			
	Первинний аналіз	12 міс.	24 міс.	27 міс.	12 міс.	24 міс.	27 міс.
Опис В'язка рідина жовтого кольору, солодкого смаку зі специфічним запахом	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Ідентифікація: силібанін та силіданін	на хроматограмі випробуваного розчину виявляється пляма на рівні плями на хроматограмі розчину С3 силібану і пляма з меншою величиною R _f силіданін						
Відмінність від флавонів (з кислотою хлористоводневою і магнієм)	слабке жовто - оранжеве забарвлення						
Флавоноїди (з кислотою хлористоводневою і цинком)	червоне забарвлення						
Показник заломлення від 1,435 до 1,455)	1,446± 0,002	1,448± 0,002	1,449± 0,002	1,445± 0,003	1,441± 0,004	1,449± 0,003	1,442± 0,002
Вміст пропіленгліколю, % (від 83,5 до 88,5)	9,3±0,3	9,4±0,3	9,5±0,3	9,4±0,4	9,2±0,3	9,4±0,4	9,3±0,3
Мікробіологічна чистота: аеробних бактерій (не більше 10 ³), грибів (не більше 10 ²)	110	115	94	105	110	94	105
<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. Aureus</i> (не допускається)	13	18	12	19	13	12	19
<i>Enterobacteriaceae</i> (не допускається)	відсутність росту						
<i>Staphylococcus aureus</i> (не допускається)	відсутність росту						
Кількісний вміст суми флаволігнанів, 66,5 мг до 73,5 мг в 10 мл сирупу	68,5±1,3	71,3±1,2	69,3±2,1	70,3±1,7	71,5±1,3	68,7±1,4	70,4±1,5

Таблиця 2

Дослідження стабільності сирупу гепатопротекторної дії на основі плодів розторопші

при зберіганні в контейнерах із пластику при температурі $+(8\pm 15)^{\circ}\text{C}$, $+(15\pm 25)^{\circ}\text{C}$

Найменування показників	Зберігання при температурі $+(8\pm 15)^{\circ}\text{C}$			Зберігання при температурі $+(15\pm 25)^{\circ}\text{C}$			
	Первинний аналіз	12 міс.	24 міс.	27 міс.	12 міс.	24 міс.	27 міс.
Опис В'язка рідина жовтого кольору, солодкого смаку зі специфічним запахом	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Ідентифікація: силібанін та силіданін	на хроматограмі випробуваного розчину виявляється пляма на рівні плями на хроматограмі розчину С3 силібану і пляма з меншою величиною R _f силіданін						
Відмінність від флавонів (з кислотою хлористоводневою і магнієм)	слабке жовто - оранжеве забарвлення						
Флавоноїди (з кислотою хлористоводневою і цинком)	червоне забарвлення						
Показник заломлення від 1,435 до 1,455)	1,448± 0,003	1,442± 0,002	1,445± 0,002	1,446± 0,003	1,443± 0,002	1,444± 0,002	1,445± 0,002
Вміст пропіленгліколю, не більше 10 %	9,6±0,2	9,2±0,3	9,3±0,4	9,4±0,5	9,4±0,3	9,2±0,4	9,6±0,3
Мікробіологічна чистота: аеробних бактерій (не більше 10 ⁶), грибів (не більше 10 ²)	112	111	98	103	105	99	107
<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. Aureus</i> (не допускається)	15	14	12	15	13	16	17
<i>Enterobacteriaceae</i> (не допускається)	відсутність росту						
<i>Staphylococcus aureus</i> (не допускається)	відсутність росту						
Кількісний вміст суми флаволігнанів, 66,5 мг до 73,5 мг в 10 мл сирупу	68,0±1,2	71,2±1,5	69,40±2,3	70,4±1,2	71,2±1,6	68,8±1,3	70,3±1,7

ленгліколю, ідентифікацію основних біологічно активних сполук, вміст суми флаволігнанових сполук, мікробіологічну чистоту тощо.

Визначення проводили для свіжо виготовлених серій та в процесі зберігання при різних температурних режимах табл. 1, 2.

Для підтвердження наявності основних сполук поліфенольної природи оцінку якості досліджуваних зразків сиропу проводили згідно реакції ідентифікації на наявність біологічно активних речовин – флавоноїдів та їх відмінність від флавонів за допомогою реакції із цинковим пилом у кислому середовищі та реакції із магнієм у кислому середовищі. Отримані позитивні результати спостереження за кольоровими реакціями та методом тонкошарової хроматографії підтверджують наявність біологічно активних сполук основних флаволігнанів (силібіну, силідіаніну, силікрістину, таксифоліну) в лікарській формі при зберіганні.

Кількісне визначення сполук флаволігнанів у сиропі, стандартизували по сумі флаволігнанів методом розробленим на основі, методу описаного у Німецькій фармакопеї 10 вид. В якості стандарту використовували силібін стандарт.

При зберіганні зразки сиропу в'язка рідина жовтого кольору, солодкого смаку зі специфічним запахом не змінювали свого вигляду, значення інших показників наведено у таблицях 1,2.

За одержаними даними встановлено, що сироп на основі сумарного екстракту плодів розторопші в процесі зберігання за рівнем мікробної контамінації відповідає вимогам ДФУ.

Отже передбачені показники якості у проекті методик контролю якості (МКЯ) забезпечують стабільність препарату в процесі зберігання й транспортування при температурі $+(8\pm 25)^{\circ}\text{C}$ у контейнерах зі скла та пластику. Термін придатності встановлений 2 роки.

Висновки

1. Досліджено вплив умов зберігання на термін придатності сиропу гепатопротекторної дії.

2. Встановлено термін придатності сиропу при зберіганні у контейнерах зі скла та пластику при температурі від 8°C до 25°C 2 роки.

Література

1. Государственная Фармакопея СССР. В 2-х т. - [X1-е изд., доп.]. - М.: Медицина. - Вып. 1, 1987. - С. 24, 33, 87, 102, 113, 199. - Вып. 2, 1990. - С. 20, 23, 155, 160, 187, 193.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науковий-експертний фармакопейний центр”. - [1-е вид.]. - Харків: PIPEP, 2001. - 556 с.

3. Зубченко Т.М. Вивчення можливості підвищення ступеня вивільнення суми флаволігнанів із капсульних мас силібору / Т.М. Зубченко // Фармаком. - 2007. - № 3 - С. 65-72.

4. Зубченко Т.М. Комплексна переробка плодів розторопші плямистої з розробкою нового способу очистки та виділення субстанції силібор / Т.М. Зубченко, О.І. Тихонов, Н.М. Скакун // Вісник фармації. - 2006. - № 3 (47). - С. 10-14.

5. Зубченко Т.М. Обґрунтування складу та технології рідкої лікарської форми гепатопротекторної дії / Т.М. Зубченко // Вісник фармації. - 2013. - № 1 (73). - С. 26-30.

6. Зубченко Т.М. Фізико-хімічні дослідження сиропу гепатопротекторної дії / Т.М. Зубченко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. пр. - Київ; Луганськ, 2012. - Вып. 6 (114). - С. 365-372.

7. British Pharmacopoeia (2004). Addendum 2005, Art. Syrups - Electronic complete. Ed. CD, London, The stationary office copyright. - 2005.

8. Deutsches Arzneibuch. 10 Fugabe (DAB 10). - Stuttgart: Deutsche Apotheker Verlag., 1998. - «Baldrianwurzel».

9. European Pharmacopoeia. - [7th ed.]. - Strasbourg: Council of Europe, 2010. - Vol. 2. - P. 4800-4801.

10. USP Pharmacists' Pharmacopoeia. - [2nd ed.]. - Rockville: The United States Pharmacopoeial, Inc., 2008. - 1519 p.

Резюме

Зубченко Т.М. Вивчення стабільності сиропу гепатопротекторної дії при зберіганні в різних видах упаковки.

Проведено вивчення фізико-хімічних властивостей сиропу на основі сумарного екстракту плодів розторопші плямистої при зберіганні в різних видах упаковки при температурі $+(8\pm 15)^{\circ}\text{C}$, $+(15\pm 25)^{\circ}\text{C}$. Встановлено термін придатності сиропу при зберіганні у контейнерах зі скла та пластику при температурі від 8°C до 25°C 2 роки.

Ключові слова: сироп, силібінин, біологічно-активні сполуки, стабільність, термін придатності.

Резюме

Зубченко Т.Н. Изучение стабильности сиропа гепатопротекторного действия при хранении в разных видах упаковки.

Проведено изучение физико-химических свойств сиропа на основе суммарного экстракта плодов расторопши пятнистой при хранении в разных видах упаковки при температуре $+(8\pm 15)^{\circ}\text{C}$, $+(15\pm 25)^{\circ}\text{C}$. Установлено срок годности при хранении в контейнерах из стекла и пластика при температуре от 8°C до 25°C 2 года.

Ключевые слова: сироп, силибинин, биологически-активные соединения, стабильность, срок годности.

Summary

Zubchenko T.N. Study of stability of syrup with hepatoprotective action during storage in different types of packaging.

Study of the physicochemical properties of the syrup from the total extract of Milk Thistle during storage in different types of packaging for temperature $+(8\pm 15)^{\circ}\text{C}$; $+(15\pm 25)^{\circ}\text{C}$. A shelf life of syrup during storage in containers made of glass and plastic at a temperature between 8°C to 25°C for 2 years was established.

Key words: syrup, silibinin, biologically active compounds, stability and shelf life.

Рецензент: д.фарм.н., проф. П.Д. Пашинев