

Доцільність створення та розробка технології нової лікарської форми рослинних препаратів — суха настояка

І.Д.Дмитрієвська, С.А.Данилов, Д.І.Дмитрієвський, С.Ю.Штриголь,
А.М.Комісаренко, О.П.Гудзенко

Національний фармацевтичний університет, ДЗ «Луганський державний медичний університет»
Харків, Луганськ, Україна

У роботі обговорюється доцільність створення нової лікарської форми рослинних препаратів — сухої настоянки. На прикладі кропиви собачої (пустирника) демонструється технологія отримання сухої настоянки, наводяться результати її фітохімічного аналізу та експериментального вивчення седативної дії, впливу на координацію рухів і гострої токсичності. За наявності іридоїдів і вмістом флавоноїдів отриманий продукт відповідає офіциальній настоянці, а за фармакологічними властивостями та параметрами гострої токсичності має переваги перед нею. Обґрунтовується правомірність терміну «суха настоянка», пропонується дискусія з даного питання.

Ключові слова: настоянка, суха настоянка, собача кропива (пустирник).

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Традиційно в медичній практиці для профілактики та лікування багатьох захворювань застосовуються (як лікарські субстанції та фармацевтичні препарати) настоянки, отримані з лікарської рослинної або тваринної сировини. За консистенцією це рідкі спиртові або водно-спиртові витяги [3]. Завдяки властивостям спирто-водних сумішей як екстрагентів діючих речовин та консервантів ці засоби тривалий час зберігають свої фармакологічні й споживчі властивості та широко використовуються в медичній практиці багатьох країн світу.

Але етанол не є фармакологічно індиферентною речовиною. Саме завдяки вмісту спирту на-

стойки, як і всі спиртовмісні препарати, мають певні обмеження до використання: в дитячому віці, вагітним жінкам і жінкам, які годують, водіям та іншим особам (диспетчери, оператори та ін.), яким протипоказана пригнічувальна дія на ЦНС; особи, що відвикають від алкогольної залежності тощо [2, 5, 6, 13]. Крім того, при сумісному використанні із спиртовмісними лікарськими засобами виникає небезпечна можливість потенціювання етанолом пригнічувальної дії низки лікарських препаратів, як-от клонідін (клофелін), нейролентики, транквілізатори, можливе збільшення токсичності багатьох протимікробних препаратів, небезпечно посилення гіпоглікемічної дії цукрознижувальних препаратів у хворих на цукровий діабет [7].

Враховуючи вищезазначені недоліки спиртовмісних препаратів та підвищений попит на препарати рослинного походження, актуальним завданням фармацевтичної науки та практики є створення лікарської форми нового покоління — сухої настоянки, що дозволить значно розширити можливості фармакотерапії для цілого ряду категорій хворих.

РОЗВ'ЯЗАННЯ ПРОБЛЕМИ

Для розв'язання поставленої проблеми пропонується заміщення рідкого екстрагента, за допомогою якого були вилучені біологічно активні та супутні речовини з рослинної сировини, на суху допоміжну речовину, в якості якої можуть слугувати: сахароза, маніт, сорбіт, глюкоза, фруктоза, лактоза та інші моно- і дисахариди або декстрини.

Для наочності наведемо технологію тримання сухої настоянки кропиви собачої (*Leonuri tinctura*) та результати дослідження її фізико-хімічних, фармакологічних і токсикологічних властивостей.

ТАБЛИЦЯ 1

Ідентифікація біологічно активних речовин і вміст флавоноїдів у настоянках кропиви собачої та отриманих на їх основі сухих настоянках

Об'єкт дослідження (підприємство-виробник, серія)	Сухий залишок (не менше 1,5%)	Ідентифікація			Вміст флавоноїдів (не менше 0,01%)
		гіперозид	рутин	іридоїди	
Настойка (ОКПО «Фармація», м. Дніпропетровськ, сер. 10510)	2,2%	визначено регламентовані зони гіперозиду, рутину, іридоїдів			0,012%
Суха настойка на базі маніту та настойки кропиви собачої, сер. 10510	–	визначено регламентовані зони гіперозиду, рутину, іридоїдів			0,014%
Настойка (ВАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, сер. 81109)	1,8%	визначено регламентовані зони гіперозиду, рутину, іридоїдів			0,015%
Суха настойка на базі лактози та настойки кропиви собачої, сер. 81109	–	визначено регламентовані зони гіперозиду, рутину, іридоїдів			0,016%

До розрахованої кількості маніту (або іншого цукру) додають частинами при перемішуванні (у ступці або іншому пристрої) розраховану кількість настойки кропиви собачої. Перемішування проводять до отримання сухого продукту із залишковою вологою 4-10%. Зберігають отриманий зеленувато-жовтий з характерним запахом порошок у герметично закритих флаконах із жовтогарячого скла.

Результати фітохімічного аналізу вихідних настоянок кропиви собачої та отриманих на їх основі (з їх використанням) сухих настоянок з визначенням гіперозиду, рутину, іридоїдів методом тонкошарової хроматографії та вмісту флавоноїдів відповідно до вимог Державної Фармакопеї України та Європейської фармакопеї [3, 4, 14, 15] наведено в табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, отримана суха настойка відповідає вимогам Державної Фармакопеї України та Європейської фармакопеї

щодо наявності гіперозиду, рутину та іридоїдів і вмісту флавоноїдів, за якими вона відповідає офіційній настійці кропиви собачої.

Дослідження седативної дії, впливу на координацію рухів і гострої токсичності отриманої сухої настойки та препарату порівняння (настойки кропиви собачої виробництва ВАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, сер. 81109) проводили на білих мишах (самцях) масою 20-25 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Суху настойку розчиняли у воді. Її, як і офіційну настійку, вводили тваринам у шлунок за допомогою зонда в дозах 1 г/кг і 2,5 г/кг. Ці дози офіційної настойки кропиви собачої та сухої настойки за вмістом біологічно активних речовин рослинного походження є еквівалентними. Гостру токсичність препаратів вивчали при введенні через зонд у шлунок.

Через 30 хв. після введення досліджуваних препаратів мишей вміщували до пристрою

ТАБЛИЦЯ 2

Вплив настойки кропиви собачої та сухої настойки на показники поведінкових та емоційних реакцій за тестом «відкритого поля» (M±m, n=7)

Показники (за 3 хв.)	Контроль	Офіційна настойка		Суха настойка	
		1 г/кг	2,5 г/кг	1 г/кг	2,5 г/кг
Локомоторна активність (перетнуто квадратів)	49,6±5,45	58,9±7,26	62,0±13,9	57,4±4,88	56,0±6,56
Орієнтовно-дослідницька активність:					
– стійки	9,29±1,82	12,6±2,37	5,57±1,95	12,3±1,81	14,0±1,95#
– отвори	21,1±1,54	8,86±1,54*	17,6±3,63	18,3±3,07#	16,6±2,37
– сума	30,4±2,51	21,4±2,37*	23,1±5,13	29,0±3,49	30,5±4,05
Емоційні реакції:					
– грумінг	1,00±0,28	0,71±0,55	0,29±0,27	0,57±0,27	0,29±0,13*
– болюси	0,71±0,42	1,29±0,42	0,71±0,27	0,86±0,28	0,29±0,13
– уринації	0	0	0	0,14±0,13	0
– сума	1,71±0,41	2,00±0,69	1,00±0,27	1,57±0,41	0,57±0,13*
Сума всіх активностей	81,7±7,41	82,3±9,35	86,1±19,4	88,0±6,0	87,1±10,8

Примітки: * – статистично значущі відмінності з контролем (p<0,05); # – статистично значущі відмінності з показником групи, що отримувала настійку у відповідній дозі (p<0,05).

для вивчення поведінкових та емоційних реакцій за тестом «відкритого поля» [8]. Вивчали рухову активність (кількість перетнутих квадратів), орієнтовно-дослідницьку активність (кількість вертикальних стійок та обстежених отворів), показники емоційності та вегетативного супроводу емоційних реакцій (кількість фекальних болюсів та уринацій). Після проведення тесту «відкритого поля» у мишей визначали координацію рухів за тестом стрижня, що обертається зі швидкістю 10 об./хв., за критерієм кількості тварин, які втрималися/не втрималися на стрижні протягом певного часу [1].

Оскільки сутністю седативної (заспокійливої) дії є зменшення емоційної збудливості, у тесті «відкритого поля» значущим критерієм седативного ефекту є зменшення емоційних реакцій у незнайомій обстановці – кількості активів грумінгу та показників вегетативного супроводу емоційних реакцій (фекальних болюсів, уринацій). При цьому важливо, щоб седативний препарат не чинив загальної пригнічувальної дії на ЦНС у вигляді зменшення рухової активності, уваги та орієнтовно-дослідницьких реакцій, погіршення координації рухів.

Для статистичної обробки результатів тесту «відкритого поля» використовували t-критерій Стьюдента за наявності нормального розподілу та непараметричний критерій (W) Уайта за його відсутності. Результати тесту стрижня, що обертається, облік яких проводився в альтернативній формі, піддавали статистичній обробці за кутовим перетворенням Фішера. Результати тесту «відкритого поля» наведено в табл. 2.

Дані табл. 2 демонструють, що за тестом «відкритого поля» ані офіційна настояйка кропиви собачої, ані суха настояйка в дозах 1 г/кг і 2,5 г/кг не пригнічували рухову активність та загальну суму всіх активностей порівняно з контролем. Проте настояйка кропиви собачої в дозі 1 г/кг вірогідно ($p < 0,05$) зменшувала

кількість орієнтовно-дослідницьких реакцій (на 30%) за рахунок кількості обстежених отворів (на 58%). При дозі 2,5 г/кг спостерігалась тенденція до зниження цих проявів поведінки в середньому на 24% ($p > 0,05$) за рахунок вертикальних стійок. На показники емоційності тварин настояйка не чинила статистично значущого впливу. При меншій дозі (1 г/кг) навіть мала місце тенденція до зростання кількості фекальних болюсів (на 82%) і суми всіх показників емоційності (на 17%). При більшій дозі (2,5 г/кг) спостерігалася лише недостовірною тенденція до зменшення кількості активів грумінгу (на 71%) та всіх показників емоційності (на 42%). Результати свідчать про несприятливу невивіркову гальмівну дію настояйки кропиви собачої в обох дозах на показники вищої нервової діяльності (погіршення орієнтовно-дослідницької активності) та недостатню вираженість власне заспокійливої дії за впливом на емоційні реакції та їх вегетативний супровід.

На відміну від офіційної настояйки, суха настояйка в обох дозах не погіршила орієнтовно-дослідницькі реакції порівняно з контролем (табл. 2). Порівняно з офіційним препаратом суха настояйка в дозі 1 г/кг достовірно ($p < 0,05$) збільшувала кількість вертикальних стійок, у дозі 2,5 г/кг – кількість обстежених отворів, тобто покращувала орієнтовно-дослідницькі реакції. Щодо впливу на показники емоційності тварин, у меншій дозі (1 г/кг) спостерігалась тенденція до зменшення кількості активів грумінгу (на 43%) та суми всіх показників емоційності (на 8%). У більшій дозі (2,5 г/кг) суха настояйка достовірно ($p < 0,05$) знижувала кількість активів грумінгу (на 71%) та суму всіх показників емоційності (на 67%), а кількість фекальних болюсів мала тенденцію до зменшення (на 59%). Це свідчить про селективну седативну дію сухої настояйки.

Вплив досліджуваних препаратів на координацію рухів наведено в табл. 3.

ТАБЛИЦЯ 3

Вплив офіційної настояйки кропиви собачої та сухої настояйки на координацію рухів і м'язовий тонус у мишей за тестом стрижня, що обертається ($M \pm m$, $n=7$)

Проміжок часу	Кількість тварин, що втрималися на стрижні (абс./%)				
	Контроль	Офіційна настояйка		Суха настояйка	
		1 г/кг	2,5 г/кг	1 г/кг	2,5 г/кг
До 30 с	1/14,3%	3/42,9%	4/57,1%*	1/14,3%	1/14,3%#
Від 30 с до 1 хв.	2/28,6%	0	1/14,3%	2/28,6%#	1/14,3%
Від 1 до 5 хв.	1/14,3%	3/42,9%	2/28,6%	1/14,3%	3/42,9%
Понад 5 хв.	3/42,9%	1/14,3%	0	3/42,9%	2/28,6%#

Примітки: * – статистично значущі відмінності з контролем ($p < 0,05$); # – статистично значущі відмінності з показником групи, що отримувала настояйку у відповідній дозі ($p < 0,05$).

При використанні офіційної настойки кропиви собачої в дозі 1 г/кг спостерігалася тенденція до збільшення в 3 рази кількості мишей, які впали зі стрижня протягом перших 30 с, а кількість тварин, що втрималися понад 5 хв., навпаки, зменшилася в 3 рази порівняно з контролем. У дозі 2,5 г/кг настойка достовірно, в 4 рази ($p < 0,05$), збільшила кількість мишей, які втрималися на стрижні лише до 30 с.

На противагу офіційній настойці кропиви собачої, суха настойка в обох дозах не чинила несприятливого впливу на координацію рухів. Як видно з табл. 2, порівняно з офіційною настойкою суха настойка у відповідній дозі статистично значуще ($p < 0,05$) покращила досліджувані показники: в дозі 1 г/кг на 28,6% збільшила кількість тварин, що втрималися на стрижні від 30 с до 1 хв., а в дозі 2,5 г/кг на 42,8% зменшила кількість мишей, що впали зі стрижня до 30 с, і на 28,6% збільшила кількість тварин, які втрималися понад 5 хв. Ці результати підтверджують, що седативна дія сухої настойки, яку виявлено за тестом «відкритого поля», є вибірковою, оскільки не супроводжується загальним пригніченням ЦНС та погіршенням координації рухів.

При вивченні гострої токсичності кожну дозу сухої та офіційної настойки вводили трьом мишам. 15 г/кг і 20 г/кг сухої настойки не викликали загибелі тварин протягом двотижневого спостереження. Зміни стану мишей обмежувались короткочасною руховою загальмованістю, що може бути пов'язано з введенням значного об'єму рідини у шлунок. Збільшення дози було недоцільним. Таким чином, LD_{50} сухої настойки визначити не вдалося. Вона відноситься до відносно нешкідливих речовин (VI клас токсичності, $LD_{50} > 15000$ мг/кг) [11]. Випробовували три дози офіційної настойки: 10 г/кг, 14 г/кг і 18 г/кг. Доза 10 г/кг не призвела до загибелі мишей. 2 з 3 тварин (66,7%), що отримали 14 г/кг, і всі миші, яким увели 18 г/кг, загинули. Методом пробіт-аналізу встановлено, що для офіційної настойки кропиви собачої LD_{50} становить $13,32 \pm 1,40$ г/кг (LD_{16} дорівнює 10,36 г/кг, LD_{84} — 16,28 г/кг, LD_{100} — 17,76 г/кг), тобто настойка собачої кропиви є практично нетоксичною речовиною (V клас токсичності, $5000 < LD_{50} < 15000$ мг/кг) [11].

Отже, суха настойка кропиви собачої має наступні переваги перед препаратом порівняння (офіційною настойкою): більш виражена та вибіркова седативна дія в еквівалентній дозі за критерієм зменшення емоційної збудливості без пригнічення уваги, орієнтовно-дослідницької діяльності та погіршення координації рухів, менша токсичність.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Наведені результати дають підставу вважати, що клінічне використання отриманої сухої настойки дозволить отримати вибірково седативний вплив на ЦНС без загальнопригнічувальної дії, притаманної настойці кропиви собачої, та розширити контингент пацієнтів за рахунок таких категорій, яким протипоказані спиртотмісні фармацевтичні препарати: діти раннього віку, вагітні, жінки, що годують, особи, що займаються діяльністю, яка потребує високої концентрації уваги та ін. Додатковою перевагою сухої настойки є можливість її використання у вигляді зручних для пацієнтів різних вікових категорій лікарських форм: гранул, таблеток, драже, рідких лікарських форм.

Для стандартизації отриманий препарат необхідно віднести до певної групи лікарських форм — настойки, сухі екстракти тощо.

Однак з чинних визначень екстрактів, сухих екстрактів і настоек [3, 4] витікає, що отриманий сухий продукт неможливо віднести до жодного з них.

За визначенням ДФУ екстракти — це концентровані витяги з лікарської рослинної або тваринної сировини. Оскільки в отриманих нами сухих продуктах концентрація діючих та супутніх речовин залишається незмінною, це слугує основною причиною неможливості їх віднесення до екстрактів.

У зв'язку з тим, що отриманий сухий продукт не містить вихідного екстрагенту, його також неможливо віднести до настоек, у складі яких за визначенням ДФУ він повинен обов'язково бути.

Враховуючи той факт, що первинно отриманий рідкий продукт був галеновим препаратом, а саме настойкою, цю суттєву складову доцільно зберегти і перенести в назву нової лікарської форми — суха настойка.

На користь цієї назви також свідчить той факт, що при виготовленні «сухих настоек» рідкий спиртовий або водно-спиртовий екстрагент замінюється на моно-, дисукри або декстрини, які є багатоатомними спиртами, дозволеними до застосування у складі лікарських препаратів.

У зв'язку з тим, що в отриманому сухому продукті з'являються нові властивості, у тому числі фармакологічні, виникає проблема виокремлення даної групи препаратів. Тому ми пропонуємо для обговорення назву нової лікарської форми — суха настойка.

ЛІТЕРАТУРА

- Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В.Гацура. — М.: Медицина, 1973. — С. 43.
 - Гудзенко О.П. Актуальні аспекти ринку дитячих лікарських форм в Україні / О.П.Гудзенко, О.Д.Нем'ятих // Фармацевтичний журнал. — 2008. — №6. — С. 26-31.
 - Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
 - Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Доп. 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. — 280 с.
 - Дмитрієвський Д.І. Розробка лікарських препаратів для педіатрії: реалії та перспективи / Д.І.Дмитрієвський, О.Д.Нем'ятих // Фармаком. — 2008. — №3. — С. 41-46.
 - Довідник лікарських засобів / За ред. В.Т.Чумака. — К.: МОРІОН, 2007, — Т.Іі. — С. 405-407.
 - Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К.Левахина, В.И.Петрова. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. — С. 177-180.
 - Комісаров І.В., Тихонов В.Н. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, що пропонуються як транквілізатори та нейролентики. — В кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — С. 349-354.
 - Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРІОН, 2008. — Т.Іі. — С. 205.
 - Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая Волна, 2000. — Т.І. — С. 90.
 - Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / Под ред. проф. И.В.Саноцкого. — М.: Медицина, 1970. — С. 206.
 - Технологія ліків промислового виробництва / В.І.Чуєшов, Л.М.Хохлова, О.О.Ляпунова [та ін.]; за ред. В.І.Чуєшова. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — С. 84-92.
 - Фармацевтическая опека: атлас / И.А.Зупанец, В.П.Черных, В.Ф.Москаленко [и др.]; под ред. И.А.Зупанца, В.П.Черных. — К.: Фармацевт Практик, 2004. — 166.
 - Федосеева Л.В. Количественное определение иридоидов в сырье пустырника / Л.В.Федосеева, Д.М.Попов // Фармация. — 1997. — №4. — С. 18-21.
 - European Pharmacopoeia. — 5 ed. — Sup.5, 6. — Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005.
- И.Д.Дмитриевская, С.А.Данилов, Д.И.Дмитриевский, С.Ю.Штрыголь, А.Н.Комиссаренко, А.П.Гудзенко. Целесообразность создания и разработка технологии новой лекарственной формы растительных препаратов — сухая настойка. Харьков, Луганск, Украина.*
- Ключевые слова:** настойка, сухая настойка, пустырник.
- В работе обсуждается целесообразность создания новой лекарственной формы растительных препаратов — сухой настойки. На примере пустырника демонстрируется технология получения сухой настойки, приводятся результаты ее фитохимического анализа и экспериментального изучения седативного действия, влияния на координацию движений и острой токсичности. По наличию иридоидов и содержанию флавоноидов полученный продукт соответствует официальной настойке, а по фармакологическим свойствам и параметрам острой токсичности имеет преимущества перед ней. Обосновывается правомерность термина «сухая настойка», предлагается дискуссия по данному вопросу.*
- I.D.Dmitrievskaya, S.A.Danilov, D.I.Dmitriyevskiy, S.Yu.Shtrigol, A.N.Komissarenko, A.P.Gudzenko. Feasibility of technology development of new dosage form of herbal preparations - dry tincture. Kharkiv, Lugansk, Ukraine.*
- Key words:** tincture, dry tincture, Leonurus.
- We discuss the feasibility of creating a new dosage form of herbal drugs — a dry tincture. On the example of Leonurus the manufacturing technology of dry tincture, the results of phytochemical analysis and experimental study of sedation, effects on motor coordination and acute toxicity are demonstrated. The product has the same content of iridoids and flavonoids as officinal tincture has, and has advantages of pharmacological properties and parameters of acute toxicity over it. The validity of the term «dry tincture» is invited for discussion.*

Надійшла до редакції 06.01.2011 р.