

2. Grubnik, I., Gladukh, I., Serbin, A. (2015). pH influence on the rheological properties of natural gums gels. *Yale Journal of Science and Education*, 1 (16), 504–510.
3. Grubnik, I. M., Gladuh, E. V. (2011). Sravnitel'naja harakteristika gidrokolloidov. *Problemy voennoj ohrany zdorov'ja*, 30, 280–283.
4. Ofner, C. M., Klech-Gelotte, C. M.; Swarbrick, J., Boylan, J. C. (Eds.) (2002). Gels and jellies. Vol. 2. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York; Basel: Marcel Dekker, 1327–1344.
5. Hojerova, Ja., Stern, P. (2001). Primenenie prostyh reologicheskikh issledovanij dlja sravnenija tekuchesti kosmeticheskikh zagustitelej. *SÖFW*, 2, 45–50.
6. Gladukh, Ie. V., Grubnik, I. M., Kukhtenko, G. P., Stepanenko, S. V. (2015). Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (4), 729–734.
7. Gulmurodov, I. S., Gladukh, I. V. (2015). The study of rheological properties of the fatty ointment base for topical treatment of colds. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (10), 788–796.
8. Grubnik, I., Gladukh, I. (2015). Study of the rheological properties of natural gums. *Massachusetts Review of Science and Technologies*, 2 (12), 11–16.
9. Gladuh, Je. V., Marsel', Segi Anan, Nikolajchuk, N. O., Shmatenko, V. V. (2016). Development and study of the gel with burdock extract for dermatological application. *ScienceRise*, 2/4 (19), 23–27. doi: 10.15587/2313-8416.2016.61442
10. Anisimov, V. Ju., Gel'mbol'dt, V. O., Polovko, N. P. (2015). Obgruntuvannja vyboru geleutvorjuvacha do skladu gelju kariesprofilaktychnoi' dii'. *Zb. nauk. prac' spivrobot. NMAPO im. P. L. Shupyka*, 24 (1), 458–461.
11. Bavykina, M. L., Vyshnevs'ka, L. I., Megalins'kyj, V. A., Kosjachenko, N. M. (2015). Doslidzhennja z rozrobky skladu kombinovanogo vaginal'nogo gelju z ekstraktom suplid' hmelju. *Zaporiz'kyj medychnyj zhurnal*, 3, 34–37.

Дата надходження рукопису 20.09.2016

Улізко Ігор Віталійович, асистент, кафедра фармацевтичної хімії та технології лікарських засобів, Одеський національний медичний університет, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, Україна, 65082
E-mail: igrana@mail.ru

Трохимчук Віктор Васильович, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра організації і економіки фармації, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: nmapo_oef@ukr.net

Чушов Владислав Іванович, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра промислової фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: prom_farm@i.ua

УДК:615.011.4:615.014.23

ОБҐРУНТУВАННЯ СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ КУРАЮ ПАГОРБКОВОГО В ОРАЛЬНУ СУСПЕНЗІЮ «КО-ТРИМОКСАЗОЛ»

© А. В. Глущенко, В. А. Георгіянц, І. В. Ковалевська, О. А. Рубан

Мета. Обґрунтування способу введення сухого екстракту кураю пагорбкового до складу оральної суспензії «ко-тримоксазол» для уникнення негативного впливу препарату на гепатобіліарну систему. З урахуванням вивчених фізико-хімічних показників фітокомпонента планується розробка технології виробництва нового комбінованого препарату.

Методи. В якості досліджуваного зразка використовували сухий екстракт, виготовлений з надземної частини кураю пагорбкового (*Salsola collina*) родини Мареві (*Chenopodiaceae*). Вивчення форми і розміру часток субстанції проводили за допомогою монокулярного 4-х об'єктивного мікроскопу з поворотним на 360 град монокуляром і фокусною відстанню 160 мм Kopis Academu (Італія), обладнаним камерою ScoreTek DCM. Обробка зображень проводилась за допомогою програми ScorePhoto.

Результати. В ході проведеного експерименту вивчена форма і розмір часток сухого екстракту кураю пагорбкового, досліджена його розчинність в залежності від обраних розчинників і умов проведення експерименту. З урахуванням вивчених фізико-хімічних констант розроблена технологічна схема виробництва нового комбінованого препарату.

Висновки. Спираючись на проведені дослідження фізико-хімічних властивостей сухого екстракту кураю розроблена технологія виробництва нового комбінованого препарату. Встановлено, що раціональним шляхом введення сухого екстракту в оральну суспензію є його попереднє суспендування у воді очищеній при температурі 60 °С з послідовним додаванням регулятора в'язкості

Ключові слова: кураї пагорбковий, сухий екстракт, ко-тримоксазол, фізико-хімічні параметри, фітокомпонент, гепатобіліарна система

Aim. Substantiation of the method for administration of *Salsola collina* dry extract into “Co-trimoxazole” oral suspension to avoid the negative effects of the drug on the hepatobiliary system. Considering the studied physical and chemical indicators of the herbal component, development of the new combined drug technology is planned.

Methods. Dry extract of the aerial part of *Salsola collina* of the *Chenopodiaceae* family was used for research. The shape and size study of the suspension particles was carried out using monocular 4-objective Konus Academy (Italy) microscope with 360° rotary monocular and 160 mm focal length equipped by ScopeTek DCM camera. ScopePhoto software was used for the images processing.

Results. The shape and size of the *Salsola collina* dry extract particles was studied, its solubility depending on solvents and conditions was determined. Considering the studied physical and chemical constants, technological scheme of the new combined remedy was developed.

Conclusion. On the basis of the study of physical and chemical properties of *Salsola collina* dry extract, technology of the new combined remedy was developed. It was determined, that the optimal way for dry extract administration into the suspension was its preliminary suspending in purified water at temperature of 60 °C with viscosity regulator consistent addition

Keywords: *Salsola collina*, dry extract, Co-trimoxazole, physical and chemical parameters, herbal component, hepatobiliary system

1. Вступ

Ко-тримоксазол – один з перших комбінованих протимікробних препаратів, який з успіхом використовується в педіатричній практиці. Для зручності застосування у дітей та підвищення біодоступності розроблена оральна суспензія ко-тримоксазолу.

Як відомо, ко-тримоксазол є антимікробним препаратом широкого спектра дії, до складу якого входять дві діючі речовини – сульфаметоксазол і триметоприм у співвідношенні 5:1. Фармакологічний ефект ко-тримоксазолу обумовлено подвійною блокуючою дією препарату на метаболізм бактерій: сульфаметоксазол пригнічує дію ферменту дигідрофолатсинтетази, а триметоприм – дигідрофолатредуктази. В результаті чого досягається повна блокада біосинтезу фолієвої кислоти, яка необхідна мікроорганізмам для виробництва білка, й таким чином забезпечується бактеріостатичний ефект препарату [1, 2]. Також переваги комбінації триметоприма з сульфаметоксазолом пояснюються їх однаковою швидкістю елімінації.

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими чи практичними питаннями.

Високі концентрації препарату утворюються в тканинах легень, нирок, передміхурової залози, спинномозковій рідині, жовчі, кістках, завдяки чому, препарат має широке застосування при лікуванні інфекційних хвороб різної локалізації. Однак, поруч з перевагами, ко-тримоксазол має й певні недоліки, які можуть виявлятися як небажані реакції, особливо зі сторони гепатобіліарної системи. Незважаючи на те, що ко-тримоксазол викликає гепатотоксичні реакції з невеликою частотою, його широке медичне застосування і значні об'єми використання можуть обумовити лікарське ураження печінки [3–7].

Як й інші сульфаніламідні, ко-тримоксазол конкурує з білірубіном за зв'язування з білками плазми крові, й таким чином підвищує ризик розвитку ядерної жовтухи, особливо у дітей раннього віку. Крім того, оскільки у немовлят не повністю сформовані ферментні системи печінки, підвищені концентрації сульфаметоксазолу можуть значно збільшити

ризик розвитку ядерної жовтухи. У зв'язку з чим небажано призначення ко-тримоксазолу дітям до двох місяців.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій

Звісно, що одним з найбільш перспективних напрямів сучасної фармацевтичної розробки є поєднання синтетичних і рослинних компонентів, що з одного боку дозволяє забезпечити необхідну фармакологічну дію, а з другого – знизити токсичність синтетичного препарату.

Попередній фармакологічний скринінг дозволив обрати в якості перспективного природного компонента кураї пагорбковий, який є потужним гепатопротектором, що нормалізує функцію і метаболізм паренхіми печінки, прискорює регенерацію і нормалізує функціональну активність гепатоцитів, покращує окисно-відновні процеси в печінці [8]. Ця рослина має виражену гепатозахисну дію при токсичному впливі на печінку лікарських засобів, алкоголю, отрут та інших пошкоджуючих факторів, сприятливо впливає на порушення метаболізму, функцію і структуру печінки, попереджає розвиток некрозів, підвищує антитоксичну функцію печінки [9].

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми

Таким чином, у даному випадку, поєднання синтетичного препарату з фітокомпонентом, дозволить зменшити кількість гепатотоксичних реакцій, уникнути ситуацій, що вимагають тимчасового припинення антибактеріальної терапії та зберегти в схемі лікування найбільш ефективний і затребуваний в педіатричній практиці препарат.

Для усунення небажаних реакцій з боку гепатобіліарної системи нами запропоновано введення в оральну суспензію ко-тримоксазолу сухого екстракту кураї пагорбкового, який в експериментах на тваринах довів гарні результати в порівнянні з контролем та препаратами порівняння [3]. Звісно, що для розробки фармацевтичної технології виготовлення комбінованого препарату необхідно виявити – яким чином і на якій стадії технологічного процесу слід вводити екстракт в лікарську форму.

5. Формулювання мети (задач) статті

Виходячи з вищенаведеного, метою дослідження є обґрунтування способу введення сухого екстракту кураю пагорбкового, який планується ввести в оральну суспензію «ко-тримаксозол» для уникнення негативного впливу препарату на гепатобіліарну систему. З урахуванням вивчених фізико-хімічних констант фітокомпонента планується розробка технології виробництва нового комбінованого препарату.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів і об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

В якості досліджуваного зразка використовували сухий екстракт, виготовлений з надземної частини кураю пагорбкового (*Salsola collina*) родини Мареві (*Chenopodiaceae*). Сировину заготовляли у 2014 році у місті Барнаул (Росія) у період масового цвітіння рослин. Стандартизацію екстракту здійснювали за вмістом флавоноїдів. В експерименті була використана дитяча оральна суспензія ко-тримаксозолу, яку під назвою „Бі-тол”, 200 мг/40 мг у 5 мл по 100 г у флаконі або банці з дозуючою скляночкою в пачці, виробляє ТОВ „ДКП „Фармацевтична фабрика”, м. Житомир, Україна.

Умови виготовлення екстракту: 5,0 висушеної сировини, подрібненої до розміру часток 3–5 мм вміщували в хімічну колбу. Екстрагували гарячою водою у співвідношенні сировина:екстрагент 1:20 при безперервному перемішуванні при температурі 100 °С протягом 60 хвилин. Одержаний витяг охолоджували, відфільтровували крізь паперовий фільтр і досуха випаровували на водяній бані. Склад оральної суспензії: 100 мл суспензії містить 4,0 г сульфамтоксозолу, 0,8 г триметоприму та допоміжні речовини: цукор кондитерський, сахарин натрію, натрію карбоксиметилцелюлозу, ксантанову камедь, ментол рацемічний, метилпарагідроксibenзоат (Е 218), пропілпарагідроксibenзоат (Е 216), ароматизатор «Тропик 566», кислоту лимонну, натрію цитрат, воду очищену.

Вивчення форми і розміру часток субстанції проводили за допомогою монокулярного 4-х об'єктивного мікроскопу з поворотним на 360 град монокуляром і фокусною відстанню 160 мм Konus Academy (Італія), обладнаним камерою ScopeTek DCM. Обробка зображень проводилась за допомогою програми ScopePhoto.

Як відомо, в технології виробництва фармацевтичних препаратів основними факторами, що впливають на процес введення діючих речовин в лікарську форму, є форма і розмір часток кристалів, їх ступінь розчинності в різних розчинниках і в самій суспензії.

Тому, першим етапом розробки технології виробництва комбінованого препарату було дослідження розміру і форми часток сухого екстракту кураю пагорбкового. Як видно з рис.1, частки екстракту представлені пластинчатою полідисперсною масою з шорсткою поверхнею, що має включення різної форми.

Для опису форми часток використовували фактор форми, який є відношенням максимального лінійного розміру проекції частинки до її мінімального розміру [10].

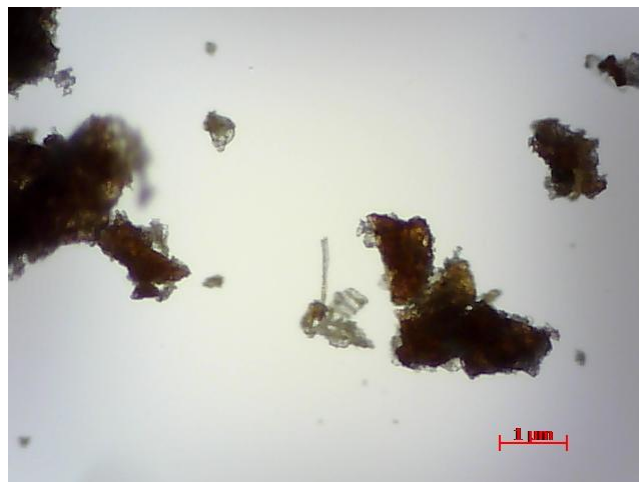


Рис. 1. Результати мікроскопічного дослідження сухого екстракту кураю пагорбкового (40х)

Таблиця 1

Форма і розмір часток сухого екстракту

Показники	Екстракт кураю пагорбкового
Форма	Багатогранник, Фф=0,26
Розмір, мкм	1,1–10,3
Зовнішній вид	Маса темно-коричневого кольору, пластинчата, полідисперсна
Поверхня	Шорстка, місцями глянцева

Таким чином встановлено, що частки досліджуваного екстракту мають невизначену форму з нерівномірними краями та полідисперсним складом, що може вказувати на нерівномірність змочування поверхні кристалів.

Наступним кроком нашого дослідження було вивчення розчинності сухого екстракту кураю пагорбкового. З метою визначення оптимального способу введення екстракту в суспензію була вивчена його розчинність в різних розчинниках за різних умов: воді очищеній, гідрофільних неводних розчинниках (гліцерині, пропіленгліколі, спирті етиловому 40 %), сумішах зазначених розчинників та у суспензії «ко-тримаксозол». Показники розчинності вивчалися за допомогою мікроскопічного методу [11].

Розчинність екстракту кураю пагорбкового у воді очищеній була вивчена в залежності від температури і рН середовища. Вибрані нами значення рН (7,0; 2,4) відповідають значенням рН води очищеній і оральної суспензії.

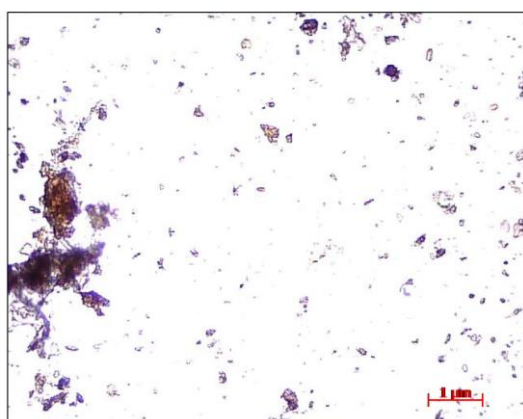
Проведені мікроскопічні дослідження вказують, що з підвищенням температури води очищеної з рН 7,0 до 60 °С спостерігається збільшення змочування, й таким чином, розмір часток сухого екстракту зменшується до 0,05–0,1 мкм, розчинність екстрактів не залежить від зміни рН середовища, але має вплив на змочування субстанції екстракту.

Експериментально встановлено, що аналогічні результати отримані при використанні в якості розчинників неводних середовищ. В органічних розчин-

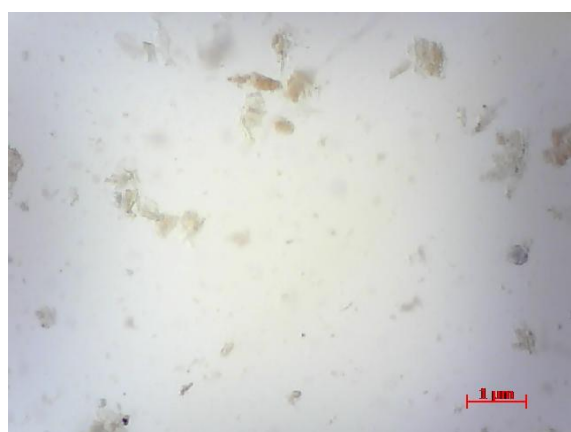
никах – гліцерині, пропіленгліколі і спирті етиловому 40 % сухий екстракт практично не розчиняється. Результати мікроскопічного дослідження суспензій сухого екстракту наведені на рис. 3.



a



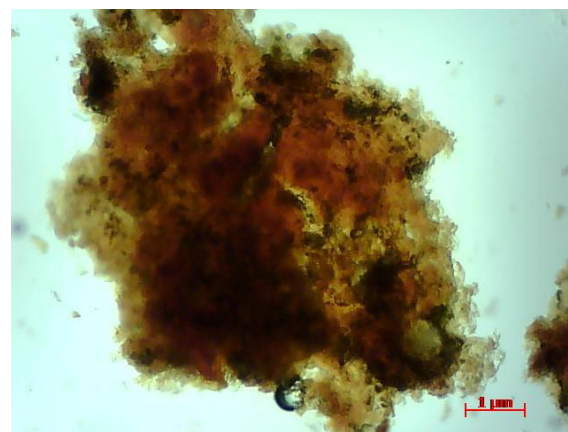
б



в

Рис. 2. Результати мікроскопічного дослідження розчинності сухого екстракту в воді очищеній: *a* – при рН 7,0; 25 °С; *б* – рН 7,0; 60 °С; *в* – рН 2,4; 25 °С

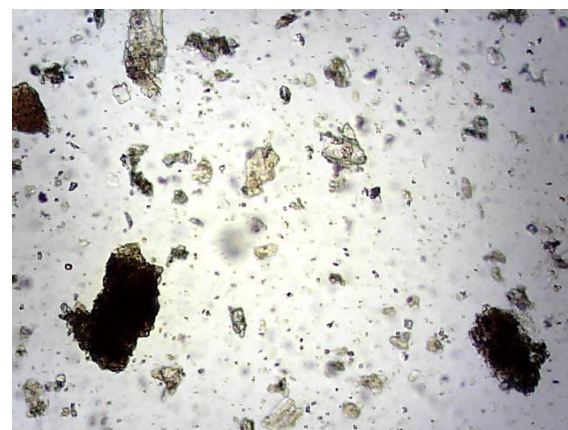
Як видно з рис. 3, гліцерин покращує розчинність і змочування часток екстракту. Додавання пропіленгліколю не впливає на розчинність. Таким чином встановлено, що екстракт кураю пагорбкового практично не розчиняється в гліцерині, пропіленгліколі, 40 % етиловом спирті.



a



б



в

Рис. 3. Результати мікроскопічного дослідження суспензій сухого екстракту в органічних розчинниках: *a* – в гліцерині; *б* – в пропіленгліколі; *в* – в спирті етиловому 40 % при температурі 25 °С

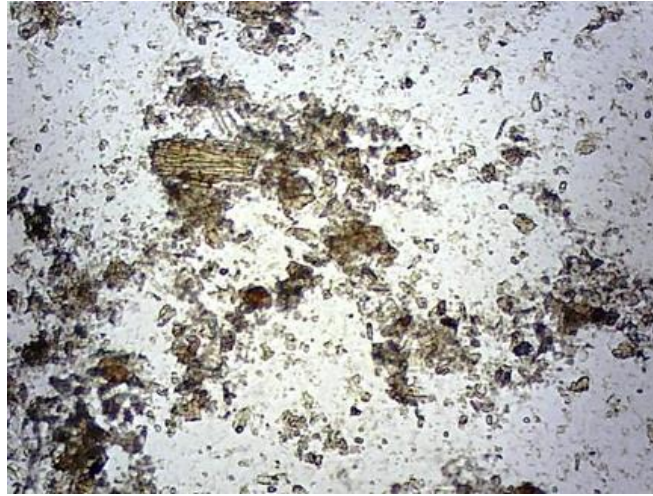
В системах розчинників вода очищена : гліцерин : пропіленгліколь (1:1:1) та вода очищена : гліцерин : пропіленгліколь (2:1:1) сухий екстракт кураю також практично не розчиняється. Результати мікроскопічного дослідження розчинності сухого екстракту у різних системах розчинників наведені на рис. 4.

Експериментальними дослідженнями по вивченню розчинності сухого екстракту кураю пагорбкового в оральній суспензії «ко-тримоксазол» (рис. 5)

встановлено, що у базовому синтетичному препараті екстракт кураю практично не розчиняється.

З огляду на проведені дослідження нами запропоновано ввести екстракт до складу препарату у

вигляді суспензії у воді очищеній при температурі 60 °С Технологічна схема виробництва комбінованої оральної суспензії ко-тримаксазолу з екстрактом кураю пагорбкового наведена на рис. 6.



a



б

Рис. 4. Результати мікроскопічного дослідження розчинності сухого екстракту в системі розчинників: *a* – вода очищена:гліцерин:пропіленгліколь (1:1:1); *б* – вода очищена:гліцерин:пропіленгліколь (2:1:1) при 25 °С

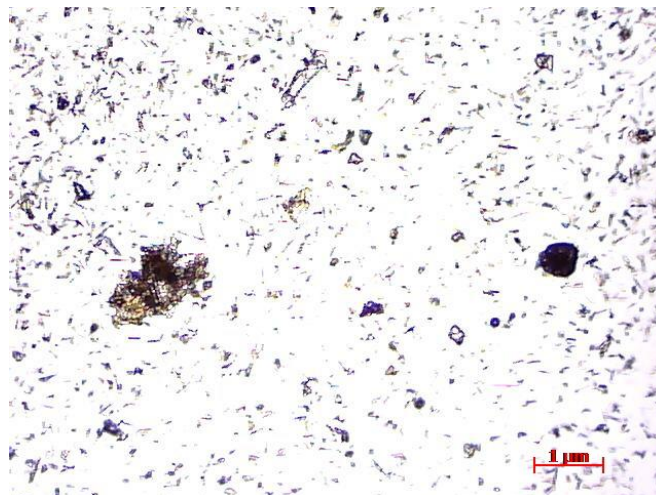


Рис. 5. Результати мікроскопічного дослідження розчинності сухого екстракту в оральній суспензії

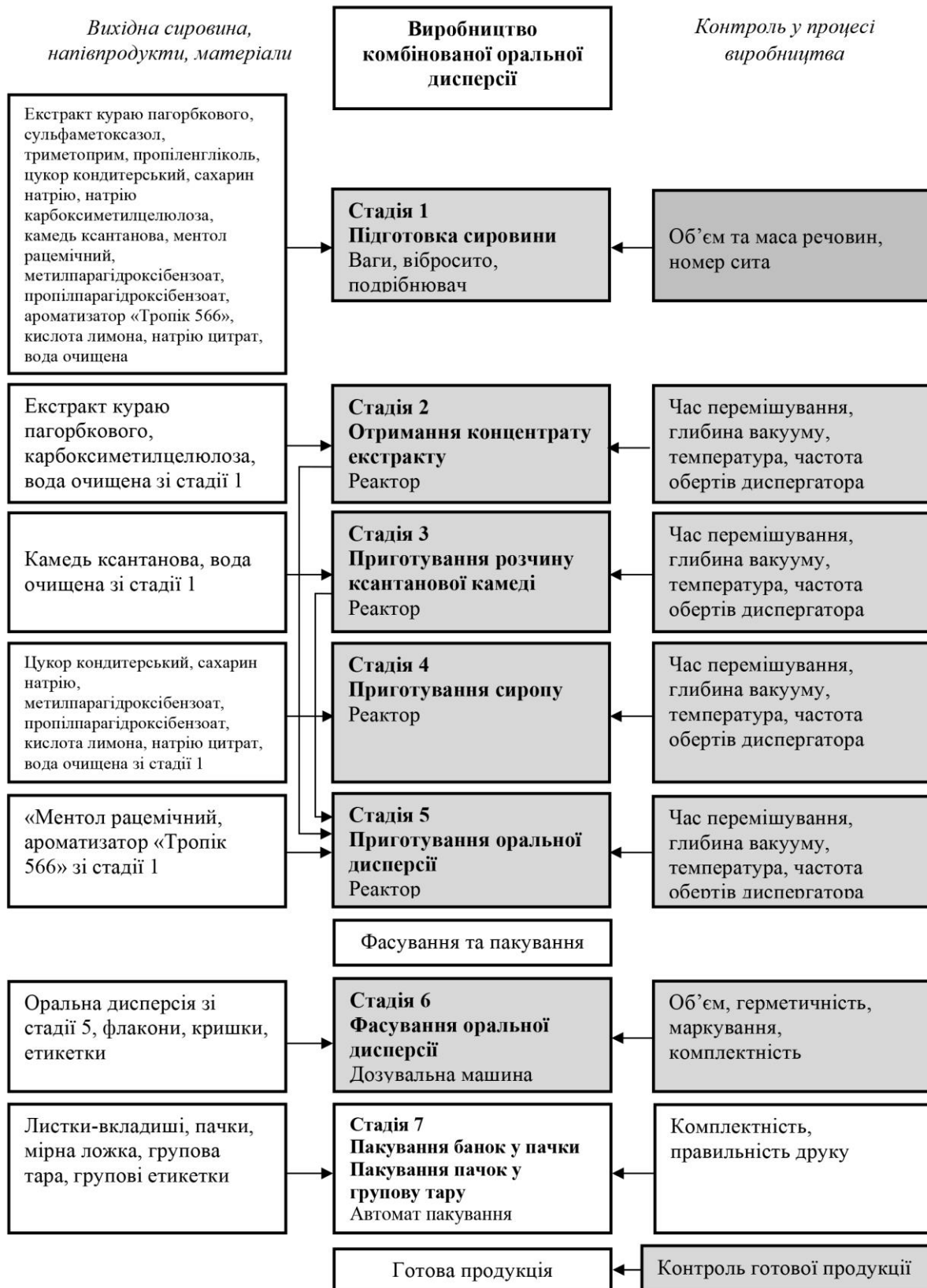


Рис. 6. Технологічна схема виробництва оральної суспензії

7. Висновки

В результаті проведеного дослідження вивчено розмір і форма часток сухого екстракту кураю пагорбкового, його розчинність в залежності від обраних розчинників та умов проведення експерименту. Спираючись на результати дослідження фізико-

хімічних параметрів сухого екстракту встановлено, що раціональним шляхом введення сухого екстракту кураю пагорбкового у дисперсну систему базового препарату є його попереднє суспендування у воді очищеній при температурі 60 °С з послідовним додаванням регулятора в'язкості. На основі отриманих резуль-

татів фізико-хімічних досліджень екстракту розроблена технологія нового комбінованого препарату.

Література

1. Постников, С. С. Редкий нежелательный эффект ко-тримоксазола [Текст] / С. С. Постников, С. Ю. Самыкин, М. Н. Костылева, А. Н. Грацианская, П. А. Татаринов // Лечебное дело. – 2010. – № 1. – С. 78–81.
2. Ко-Тримоксазол* (Co-Trimoxazolium*) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://compendium.com.ua/akt/67/3069/cotrimoxazolium>
3. Набока, О. І. Морфологічне дослідження можливої гепатотоксичної дії бі-толу та корегуючого впливу екстрактів ласкавія золотистого та кураю пагорбкового у порівнянні з силібором і кверцетином [Текст] / О. І. Набока, С. З. Хуарі, О. Ю. Кошова, А. В. Глущенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 6. – С. 64–73.
4. Andrade, R. J. Hepatic safety of antibiotics used in primary care [Text] / R. J. Andrade, P. M. Tulkens // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2011. – Vol. 66, Issue 7. – P. 1431–1446. doi: 10.1093/jac/dkr159
5. Abusin, S. Sulfamethoxazole/Trimethoprim induced liver failure: a case report [Text] / S. Abusin, S. Johnson // Cases Journal. – 2008. – Vol. 1, Issue 1. – P. 44. doi: 10.1186/1757-1626-1-44
6. Бабак, О. Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики [Текст] / О. Я. Бабак // Ліки України. – 2008. – № 2. – С. 96–101.
7. Ковтун, А. В. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение [Текст] / А. В. Ковтун, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов и др. // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 25–32.
8. Венгеровский, А. И. Гепатопротекторное и антиоксидантное действие экстракта солянки холмовой при парацетамолом гепатите у крыс [Текст] / А. И. Венгеровский, А. Н. Мелентьева, В. Н. Буркова // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, № 3. – С. 29–31.
9. Naboka, O. I. Antioxidation properties of extracts of aerial part of Bupleurum aureum, Hill-growing soltword herb, Fumaria Schleicheri and Cynara scolymus in vitro and in vivo [Text] / O. I. Naboka, S. Khouari, A. V. Glushchenko, V. A. Georgiyants // Journal of Chemicaland Pharmaceutical Research – 2014. – Vol. 6, Issue 7. – P. 172–177.

10. Королев, Д. В. Определение дисперсного состава порошков микроскопическим методом. Методические указания к лабораторной работе [Текст] / Д. В. Королев, К. А. Суворов. – СПб., СПбГТИ (ТУ), 2002. – 24 с.

11. Державна Фармакопея України. Доп. 1 [Текст] / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: PIPEГ, 2001. – 556 с.

References

1. Postnikov, S.S., Samikin, M. N., Kostileva, M. N., Gracianskaya, A. N., Tatarinov, P. A. (2010). Uncommon undesirable effect of co-trimoxazole. Medical occupation, 1, 78–81.
2. Ko-Trimoksazol* (Co-Trimoxazolium*). Available at: <http://compendium.com.ua/akt/67/3069/cotrimoxazolium>
3. Naboka, O. I., Khouari, S., Koshova, O. Y., Glushchenko, A. V. (2014). Morphological examination of possible hepatotoxic action of Bi-tol and corrective action of extracts of Bupleurum aureum and Saltword Herbs in comparison with Siliborum and Quercetin. Ukraine biopharmaceutical journal, 6, 64–73.
4. Andrade, R. J., Tulkens, P. M. (2011). Hepatic safety of antibiotics used in primary care. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 66 (7), 1431–1446. doi: 10.1093/jac/dkr159
5. Abusin, S., Johnson, S. (2008). Sulfamethoxazole/Trimethoprim induced liver failure: a case report. Cases Journal, 1 (1), 44. doi: 10.1186/1757-1626-1-44
6. Babak, O. Ja. (2008). Drugs hepatic injury: questions of theory and practice. Medicines of Ukraine, 2, 96–101.
7. Kovtun, A. V., Yakovenko, A. V., Ivanov, A. N. et. al. (2011). Drugs induced hepatic injury. Treating doctor, 2, 25–32.
8. Vengerovskiy, A. I., Melentyeva, O. I., Burkova, V. N. (2010). Hepatoprotective and antioxydation effect of extract Salsola collina for rats' paracetamol hepatetes. Chemical-pharmaceutical journal, 44 (3), 29–31.
9. Naboka, O. I., Khouari, S., Glushchenko, A. V., Georgiyants, V. A. (2014). Antioxidation properties of extracts of aerial part of Bupleurum aureum, Hill-growing soltword herb, Fumaria Schleicheri and Cynara scolymus in vitro and in vivo. Journal of Chemicaland Pharmaceutical Research, 6 (7), 172–177.
10. Korolev, D. V., Suvorov, K. A. (2002). The definition of the disperse compound of powders by the microscopic method. Methodical instructions to the laboratory work. Sankt-Peterburg, SPbGTI (TU), 24.
11. State pharmacopoeia of Ukraine. Add. 1 (2001). Kharkiv: RIREG, 556.

Дата надходження рукопису 14.09.2016

Глущенко Алла Володимирівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра якості, стандартизації та сертифікації ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53 м. Харків, Україна, 61002
E-mail: allaglushchenko05@gmail.com

Георгіянц Вікторія Акіопівна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53 м. Харків, Україна, 61002

Ковалевська Інна В'ячеславівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53 м. Харків, Україна, 61002
E-mail: inga.kovalevskaya@gmail.com

Рубан Олена Анатоліївна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53 м. Харків, Україна, 61002
E-mail: ruban_elen@ukr.net