

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПО СОЗДАНИЮ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА – СИРОПА С НАСТОЙКОЙ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ

© 2009 Е.И. Вельмьяйкина, В.А. Куркин, Л.Д. Климова, О.В. Бер  
Самарский государственный медицинский университет  
Статья получена 29.09.2009 г.

В работе представлены результаты исследований по созданию иммуномодулирующего лекарственного средства для детей – сиропа с настойкой эхинацеи. Обоснованы состав и технология сиропа, определены показатели его качества, показана стабильность при хранении в естественных условиях в течение одного года.

Ключевые слова: *лекарственное средство, иммуномодулятор, сироп, настойка*

В настоящее время в структуре заболеваемости значительна доля экологически обусловленных заболеваний, основным патогенетическим звеном которых являются нарушения со стороны иммунной системы организма. В этой связи ведутся активные исследования в плане поиска новых иммуномодулирующих лекарственных средств. Однако большинство из них являются индивидуальными химическими веществами, которые нередко грубо вмешиваются в деятельность иммунной системы и вызывают целый ряд побочных эффектов. Решением проблемы может стать использование лекарственных растений, обладающих иммуномодулирующим действием.

Препараты эхинацеи пурпурной, благодаря наличию в своем химическом составе фенолпропаноидов, оказывают не только иммуномодулирующее действие, но и обладают противовоспалительными, ранозаживляющими, антимикробными, противовирусными, антиоксидантными свойствами и занимают одно из ведущих мест по объему продаж, как в России, так и за рубежом среди растительных лекарственных средств [2, 14]. Проведенный нами маркетинговый анализ показал, что на современном фармацевтическом рынке РФ и Самарской области доминируют дорогостоящие зарубежные препараты (Иммунал, Иммунонорм, Эхинацин ликвидум, Эхинацея Гексал,

настойка и экстракт эхинацеи Доктор Тайсс и др.) и биологически активные добавки на основе эхинацеи пурпурной. Кроме того, отсутствуют отечественные иммуномодуляторы на основе данного растения, применяемые в педиатрической практике. На наш взгляд, жидкие корригированные лекарственные средства для приема внутрь наиболее оптимальны для детей. Они физиологичны, характеризуются высокой степенью и скоростью высвобождения и всасывания лекарственных веществ, удобством, безболезненностью применения, точностью дозирования. В настоящее время чаще всего вкус жидких пероральных лекарственных препаратов исправляют с помощью сиропов [3].

**Целью нашего исследования** является создание эффективного отечественного иммуномодулятора для использования в педиатрической практике – сиропа с настойкой эхинацеи пурпурной.

В качестве основы для получения сиропа нами был выбран заменитель сахара – сорбит. Сорбитный сироп имеет ряд преимуществ по сравнению с сахарным как дисперсионная среда лекарственных препаратов для детей. Он не способствует развитию кариеса, дерматозов, кандидозов, не влияет на микробную контаминацию препарата. Кроме того, сироп на основе сорбита может применяться для лечения иммунодефицитов у диабетических больных [13]. Сорбит разрешен Государственной Фармакопеей СССР XI издания в качестве корригирующего вещества в пероральных лекарственных формах [4]. Показатели его качества нормирует ФС 42-2660-99 [5].

При определении концентрации настойки эхинацеи в сиропе мы исходили из рекомендуемой лечебной дозы настойки – 10 капель 2 раза в день. По расчету эта лечебная разовая доза содержится в S чайной ложки сиропа с 5% настойки. При получении настойки экстрагентом является 40% этиловый спирт. Согласно Директиве ЕС, если содержание

*Вельмьяйкина Екатерина Ивановна, клинический интерн. E-mail: kattyavelmuykina@yandex.ru*

*Куркин Владимир Александрович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии. E-mail: vakur@samara@mail.ru*

*Климова Любовь Дмитриевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии. E-mail: samara008@yandex.ru*

*Бер Ольга Владимировна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии*

этанола в суточной дозе препарата превышает 3 г, его нельзя принимать детям [6]. В этой связи мы рассчитали количество спирта в лечебной суточной дозе – чайной ложке сиропа. Оно составляет 0,11 г. Полученный результат свидетельствует о безопасной концентрации спирта в препарате для детей. На основании проведенных расчетов нами предложен сироп следующего состава: настойки эхинацеи пурпурной – 5,0; сиропа сорбитного 64% – 95,0.

Технологическая схема производства сиропа включает получение настойки, сорбитного сиропа, их смешивание, фильтрование, дозирование, упаковку и стандартизацию препарата. Для приготовления настойки использовали траву эхинацеи пурпурной, выращенной на фармакопейном участке СамГМУ, отвечающую требованиям ВФС 42-2371-94 [7, 14]. Настойку эхинацеи пурпурной получали в соотношении 1:5 методом дробной мацерации по методике, разработанной профессором В.А. Куркиным и сотрудниками кафедры (Пат.РФ № 2134584) [8]. Методом спектрофотометрии определили, что содержание в настойке фенилпропаноидов в пересчете на цикориевую кислоту соответствует требованиям ВФС 42-3382-99 и составляет 0,51% [9].

Приготовление 64% сорбитного сиропа осуществляли следующим образом. В термостойкую посуду помещали воду очищенную из расчета 36 ч. на 64 ч. сорбита и нагревали ее до 60-70°C. При непрерывном перемешивании добавляли частями сорбит. Нагревали до кипения, кипятили в течение 5 минут. Готовый сироп остужали и фильтровали через три слоя марли. В приготовленный сорбитный сироп при перемешивании добавляли по массе 5% настойки эхинацеи пурпурной. Так как настойка получена с использованием в качестве экстрагента 40% этилового спирта, явления, связанные с заменой растворителя, не существенны. Полученный сироп разливали в стерильные флаконы оранжевого стекла с навинчивающейся крышкой, хранили при комнатной температуре в защищенном от света месте. По этой технологической схеме было приготовлено 3 серии сиропа эхинацеи.

В соответствии с требованиями [10] для стандартизации сиропа нами проведена оценка органолептических свойств и определены плотность, показатель преломления, значение рН, концентрация спирта, содержание действующих веществ, микробиологическая чистота. Полученный сироп представляет собой золотистую густоватую жидкость со слабым специфическим запахом и сладким, слегка холодящим вкусом. В табл. 1 представлены средние показатели качества трех серий сиропа эхинацеи. Плотность, показатель преломления, величину рН, концентрацию спирта, микробиологическую чистоту определяли по методикам ГФ РФ XII издания ч.1 [11]. Качественный анализ действующих веществ проводили

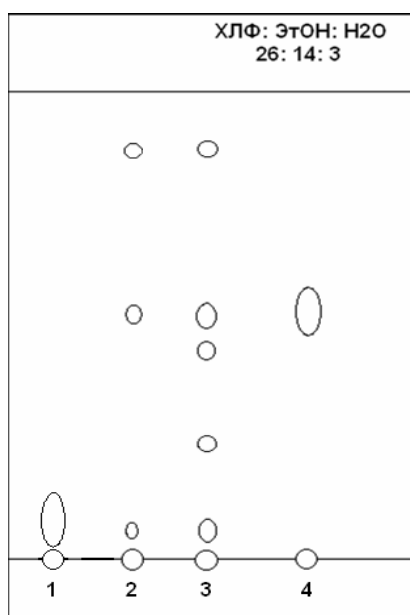
методом тонкослойной хроматографии. Согласно разработанной нами методике, на хроматографическую пластинку наносили ацетоновое извлечение из препарата, в качестве образцов сравнения использовали настойку эхинацеи и РСО цикориевой кислоты. Схематичное изображение хроматограммы свидетельствует об идентичности качественного состава настойки и сиропа эхинацеи, а также пригодности предлагаемой методики для проведения качественного анализа сиропа (рис. 1).

Таблица 1. Показатели качества сиропа эхинацеи

Показатель	Значение
плотность (г/см <sup>3</sup> )	1,24
показатель преломления	1,4400
рН	5,27
концентрация спирта (%)	2,16
микробиологическая чистота	аэробных бактерий – менее 500; грибов – менее 50 в 1 г; отсутствуют бактерии семейств <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
содержание суммы фенилпропаноидов (гидроксикоричных кислот) (%)	0,018

Количественное содержание гидроксикоричных кислот в пересчете на цикориевую кислоту проводили методом УФ-спектроскопии. На рис. 2 представлена кривая поглощения, имеющая характерный для препаратов эхинацеи пурпурной максимум при длине волны около 325 нм. По величине оптической плотности при данной длине волны рассчитывали количественное содержание действующих веществ.

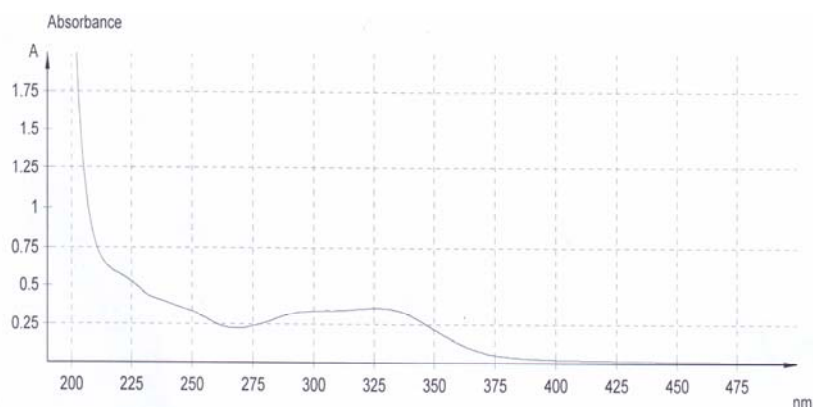
Нами проведено исследование стабильности сиропа эхинацеи при хранении в естественных условиях в течение 1 года. Согласно полученным результатам, показатели качества сиропа эхинацеи при хранении в естественных условиях в течение года практически не изменились (табл. 2). Это позволяет сделать вывод об отсутствии необходимости в использовании консервантов и стабилизаторов, что особенно важно для детских лекарственных средств, а также прогнозировать ориентировочный срок хранения препарата – 1 год и более.



**Рис. 1.** ТСХ сиропа эхинацеи пурпурной (просмотр в УФ-свете):  
1 – сироп эхинацеи; 2 – ацетоновое извлечение из сиропа; 3 – настойка эхинацеи пурпурной; 4 – РСО цикориевой кислоты

**Таблица 2.** Результаты анализа сиропа эхинацеи, заложеного на хранение

Показатели качества	Дата анализа	
	Май 2008 г.	Май 2009 г.
плотность (г/см <sup>3</sup> )	1,240	1,242
показатель преломления	1,4400	1,4439
рН	5,27	4,99
содержание суммы фенолпропаноидов (гидроксикоричных кислот) (%)	0,018	0,017
микробиологическая чистота	аэробных бактерий – менее 500; грибов – менее 50 в 1 г; отсутствуют бактерии семейств <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	



**Рис. 2.** УФ-спектр раствора сиропа эхинацеи пурпурной

Известно, что вспомогательные вещества оказывают влияние на полноту и скорость высвобождения биологически активных веществ. По данным ряда авторов [12], замена сахара на сорбит повышает биологическую доступность, скорость высвобождения и всасывания некоторых лекарственных веществ в сиропах. Установлено солюбилизующее действие раствора сорбита в отношении ряда солей в составе сиропов для детей. Учитывая эти факты, мы провели сравнительное определение степени высвобождения гидроксикоричных кислот из образцов сиропов с настойкой эхинацеи, приготовленных на основе сорбита и на основе сахарозы. Исследование проводили методом диализа через полупроницаемую мембрану в воду. Степень высвобождения гидроксикоричных кислот (X) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A \times 100\%}{B}$$

где A – количество вещества в диализате, г; B – количество вещества в сиропе, г. Графическое изображение результатов представлено на рис. 3. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенного влияния сорбита на степень высвобождения гидроксикоричных кислот из сиропа.

**Выводы:** в результате проведенных фитохимических, технологических и маркетинговых исследований показана целесообразность внедрения в медицинскую практику нового отечественного иммуномодулятора для применения в педиатрии – сиропа эхинацеи пурпурной.

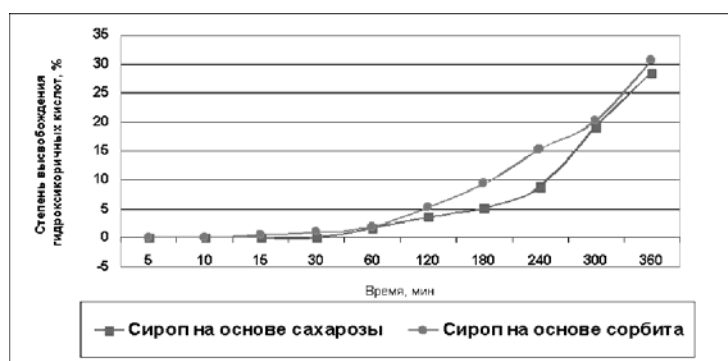


Рис. 3. Степень высвобождения гидроксикоричных кислот из сахарного и сорбитного сиропов

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов) / В.А. Куркин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Самара: «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. – 1239 с.
2. Куркин, В.А. Фенилпропаноиды лекарственных растений: Монография / В.А. Куркин, Г.Г. Запесочная, Е.В. Авдеева, В.Н. Ежков. – Самара: ГОУ ВПО «СамГМУ»; ООО «Офорт», 2005. – 128 с.
3. Пятигорская, Н.В. Особенности выбора лекарственной формы для детей / Н.В. Пятигорская, Н.И. Ханова // Фармация. – 2009. – № 2. – С. 24-27.
4. Государственная Фармакопея СССР. 11-е издание / МЗ СССР. – Вып. 1: Общие методы анализа. – М.: Медицина, 1987. – 336 с. Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – М.: Медицина, 1990. – 400 с.
5. ФС 42-2660-99. Д-Сорбит / Фармакопейный государственный комитет.
6. Терешкина, О.И. Информация о безопасности вспомогательных веществ, входящих в лекарственные препараты / О.И. Терешкина, Т.А. Гуськова // Фармация. – 2007. – № 6. – С. 6-9.
7. ВФС 42-2371-94. Трава эхинацеи пурпурной / Фармакопейный государственный комитет.
8. Пат. 2134584 Российская Федерация. Способ получения иммуномодулирующего препарата
- Настойка эхинацеи пурпурной / В.А. Куркин, В.В. Косарев, О.И. Авдеева, Е.В. Авдеева, П.Г. Мизина, А.В. Жестков (РФ). – опубл. 20.08.09, Бюл. № 23.
9. ВФС 42-3382-99 Настойка эхинацеи пурпурной / Фармакопейный государственный комитет.
10. ОСТ 91500.05.001. Стандарты качества лекарственных средств.
11. Государственная Фармакопея Российской Федерации. 12-е издание. Ч. 1. / М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – 704 с.
12. Забозлаев, А.А. Солюбилизация сорбитом малорастворимых кальциевых солей органических кислот / А.А. Забозлаев, Э.Т. Оганесян, В.И. Погорелов // Хим.-фармац. журн. – 2007. – № 8. – С. 32-35.
13. Синева, Т.Д. Применение сорбита в качестве вспомогательного вещества в порошках для детей / Т.Д. Синева, Н.И. Котова, Н.Ю. Фролова, Е.В. Сологуб // Фармация на современном этапе – проблемы и достижения: Научные труды, Т. XXXIX. – М., 2000. – С. 289-293.
14. Куркин, В.А. Количественное определение суммы гидроксикоричных кислот в надземной части *Echinacea purpurea* (L.) Moench. / В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, П.Г. Мизина // Растительные ресурсы. – 1998. – Т.34, вып.2. – С. 81-85.

#### RESEARCH ON CREATION OF IMMUNOMODULATING MEDICAL PRODUCT - THE SYRUP WITH ECHINACEA PURPUREA TINCTURE

© 2009 E.I. Velmyaykina, V.A. Kurkin, L.D. Klimova, O.V. Ber  
Samara State Medical University  
Article is received 2009/09/29

In work results of researches on creation of immunomodulating medical product for children - a syrup with echinacea purpurea tincture are presented. The structure and technology of a syrup are proved, parameters of its quality are certain, stability is shown at storage in natural conditions within one year.

Key words: *medical product, immunomodulator, syrup, tincture*

Ekaterina Velmyaykina, Clinical Intern. E-mail: katya-velmyaykina@yandex.ru  
Vladimir Kurkin, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Pharmacognosy with Botany and Basis of Phytotherapy Department. E-mail: vakur@samaramail.ru  
Lyubov Klimova, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Pharmaceutical Technology Department. E-mail: samara008@yandex.ru  
Olga Ber, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Pharmaceutical Technology Department