

**SEKCJA 20 . NAUK FARMACEUTYCZNYCH.
(ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ.)**

Куценко С.А.,

кандидат фармацевтичних наук, асистент заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Рубан О.А.,

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Ковалевська І.В.

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна

**ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ
ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ, ЩО ВХОДИТЬ ДО СКЛАДУ
ПРЕПАРАТУ «ВЕНОТОН»**

Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (ВХВ) – поліетіологічне захворювання, в генезі якого мають значення спадковість, ожиріння, порушення гормонального статусу, особливості способу життя, а також вагітність. Захворювання проявляється варикозною трансформацією підшкірних вен з розвитком синдрому хронічної венозної недостатності (ХВН). Частота її виявлення серед жителів індустріально розвинених країн, залежно від використовуваних критеріїв, коливається від 25 до 60% і має неухильну тенденцію до зростання. Останніми роками відмічена поява нових нозологічних форм, основним проявом яких є ХВН. Це ортостатичні, гормонозалежні і конституціональні флебопатії [2, с.56].

Фінансові витрати на лікування контингенту хворих на ВХВ величезні і особливо значні при лікуванні хворих з венозними трофічними виразками. У Великобританії вартість лікування одного такого пацієнта становить 2000 – 4000 фунтів стерлінгів в рік, що обходиться в 600 млн. фунтів в рік з розрахунку на 150 – 200 тис. таких хворих (це 2% національного бюджету охорони здоров'я). В Україні вартість лікування хворого з венозною хворобою, за найскромнішими підрахунками, обходиться в 25 тис. гривен.[6, с.197].

Фармакологічна терапія забезпечує підвищення тону стінки вен, поліпшення лімфатичного дренажу, корекцію гемореологічних порушень, пригнічення адгезії і активації лейкоцитів з блокадою медіаторів запалення. Традиційно ці завдання тривалий час вирішували шляхом призначення цілого ряду лікарських засобів з різним механізмом дії. Такий підхід вимагав від пацієнта одночасного прийому великої кількості препаратів, що окрім небезпеки неконтрольованої взаємодії різних лікарських засобів, часто призводило до алергічних реакцій і ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту. Ось чому на сучасному етапі в лікуванні ХВН намітилася тенденція до проведення монотерапії препаратами з полівалентним механізмом дії. Високі технології їх виготовлення і переважне використання рослинної сировини значною мірою скоротили частоту небажаних побічних реакцій [5, с.110, 7,с.849].

Виходячи із основного критерію вибору рослин в складі лікувальної схеми – фармакологічного ефекту та його відповідності до обраного терапевтичного напрямку – нами був запропонований варіант рослинної суміші: насіння гіркокаштану, плоди софори японської, плоди вівса, листя ліщини, плоди горобини, трава буркуну, трава чистотілу. Наведений склад буде впливати на всі патофізіологічні механізми розвитку захворювання та матиме протизапальну, ангіопротекторну, антиексудативну дію.

Лікарська рослинна сировина (ЛРС) може інфікуватися патогенними мікроорганізмами на всіх етапах заготівлі (збирання, первинна обробка, сушка, подрібнення, упаковка) та збереження. При зберіганні сировини важливе дотримання санітарного режиму в аптеках. Неприятливий вплив надають вологість, пил, комахи та інші чинники, що підвищують мікробне обсіменіння та призводять до псування лікарської сировини. Зовнішніми проявами мікробного псування рослинної сировини є зміна кольору і консистенції, загнивання, пліснявіння всієї рослини або її частин. При цьому різко знижується вміст або повністю зникають фармакологічно активні речовини. Використання такого рослинного матеріалу стає марним або навіть шкідливим. Склад мікроорганізмів залежить від виду лікарської сировини, її структури та фармакологічних властивостей. Переважають гриби (*Mucor*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Saccharomyces*, *Candida*), актиноміцети та спороутворюючі види бактерій (*B. subtilis*, *B. megatherium*).

Для одержання препарату належної якості необхідним є визначення ступеня мікробіологічної чистоти вихідної сировини та її безпечності.

Матеріали і методи дослідження.

Метою роботи було проведення мікробіологічних та токсикологічних досліджень ЛРС. Об'єктами досліджень були плоди гіркокаштану кінського (1), софори японської (2), вівса (3), горобини (4), трава чистотілу (5), буркуну (6), листя ліщини (7). Дослідження мікробіологічної чистоти проведені в «Інституті мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України» під керівництвом зав. лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ, к. біол. н., ст. н. с. Осолодченко Т.П. Випробування на мікробіологічну чистоту проводили методом глибинного висівання та поверхневого висівання на чашки з поживним середовищем. Чашки з поживним агаром інкубували при температурі від 30°C до 35°C протягом 3 діб, чашки з Сабуро агаром інкубували при температурі від 20°C до 25°C протягом 5 діб. Обчислювали загальне число аеробних мікроорганізмів (total aerobic microbial count ТАМС) на поживному агарі та загальне число дріжджових та плісневих грибів (total combined yeasts/moulds count ТУМС) на Сабуро агарі у розрахунку на грам досліджуваних зразків.

Визначення важких металів проводили згідно методики Державної фармакопеї України (ДФУ) (2.4.27) методом атомно-абсорбційної спектроскопії [3, с.32]. Для одержання спектрів та їхньої реєстрації на фотопластинках використовували спектрограф ДФС–8 із дифракційними ґратами 600 штр/мм та трилінзовою системою освітлення щілини [1, с.256]. Для кількісного аналізу використовували градуйовані (стандартні) зразки (ГЗ), специфічні для кожного мікроелемента. Для кожного елемента за результатами фотометричного визначення розраховували різницю почорніння лінії і фону ($S = S_{л+ф} - S_{ф}$) для спектрів проб ($S_{ін}$) і ГЗ ($S_{ГЗ}$). Потім будували градувальний графік у координатах: середнє значення різниці почорніння

лінії і фону (S_{g3}) – логарифм вмісту елемента в ГЗ ($\lg C$), де C виражено у відсотках до основи. За цим графіком знаходили вміст елемента в золі (a , %). Вміст елемента в рослинному матеріалі (x , %) знаходили за формулою:

$$x = \frac{a \cdot m}{M}, \text{ де}$$

m – маса золи (г); M – маса сировини (г); a – вміст елемента в золі (%).

Умови фотографування, такі як форма електродів, сила струму створили оптимальні умови для випаровування елементів високої, помірної та легкої летючості, що забезпечило при цьому високу чутливість і відтворюваність визначення. Вміст елементів визначали за допомогою спектрограм з погрішністю не більше 2% в перерахунку на золу.

Вміст радіонуклідів визначали згідно методики ДФУ (2.8.13) [4, с.60].

Результати та обговорення

Дослідження глибинного та поверхневого висівання на чашках з середовищем Сабуро вказали на відсутність росту грибів. При культивуванні на поживному агарі було виявлено ріст мікроорганізмів. Дані представлені в таблиці 1.

За даними таблиці 1, ріст грибів відсутній при дослідженні у всіх зразків ЛС. Кількість мікроорганізмів в 1 г препарату не перевищувало 103 КУО/г і відповідає вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ).

Дуже важливою характеристикою зборів, вчасності водних витягів із них, є вміст токсичних елементів, залишку пестицидів і радіонуклідів. У ДФУ під поняттям «пестицид» мається на увазі будь-яка речовина або суміш речовин, призначених для запобігання появи, знищення або контролю чисельності будь-яких шкідників, небажаних видів рослин або тварин, що шкодять або іншим способом заважають виробництву, переробці, транспортуванню, збереженню або збуту лікарських засобів рослинного походження. Поняття включає речовини, призначені для використання як регуляторів росту, дефоліантів і будь-які речовини, застосовувані для обробки продукту перед або після збирання врожаю, для захисту від псування під час зберігання або транспортування. В зв'язку з цим нами були проведені дослідження по визначенню цих показників. Результати досліджень представлені в таблиці 2.

На основі, проведених досліджень, можна зробити висновок, що за вмістом токсичних елементів, пестицидів ті радіонуклідів збір відповідає вимогам, які пред'являються до даної лікарської форми. Отримані результати також свідчать про мінімальну кількість токсичних елементів в сировині (свинцю, миш'яку, олова, ртуті, стронцію та ін.), що говорить про його екологічну чистоту. [1, с.59].

Висновки

1. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що за показниками мікробіологічної чистоти, зразки лікарської рослинної сировини, яка входить до складу препарату, відповідають вимогам ДФУ.

2. За вмістом залишкової кількості пестицидів, радіонуклідів та токсичних елементів розроблений лікарський засіб «Венотон» можна віднести до екологічно чистого, що є актуальним у зв'язку із негативним впливом техногенних факторів на навколишнє середовище.

Таблица 1

Дослідження мікробіологічної чистоти експериментальних зразків

Зразки	Кількість мікроорганізмів за десятковим логарифмом ступеня росту при культивуванні на твердих поживних середовищах			
	Метод глибинного висівання		Метод поверхневого висівання	
	Поживний агар	Сабуро	Поживний агар	Сабуро
1	1,8±0,3	–	2,1±0,1	–
2	1,2±0,2	–	1,9±0,1	–
3	0,5±0,2	–	1,1±0,2	–
4	0,9±0,1	–	1,9±0,3	–
5	1,3±0,1	–	1,4±0,2	–
6	1,9±0,3	–	2,3±0,1	–
7	1,4±0,2	–	1,7±0,1	–

Примітка. – ріст грибів відсутній.

Таблица 2.

Показники вмісту токсичних елементів збору

Показники	Допустимі норми, мг/кг, не більше	Результати
Вміст токсичних елементів		
Свинець	6,0	0,03
Кадмій	1,0	0,01
Миш'як	0,5	0,04
Ртуть	0,1	0,02
Вміст пестицидів		
Гексахлорциклогексан (гамма-ізомер)	0,3	не знайдено
ДДТ і його метаболіти	1,0	не знайдено
Гептахлор	0,05	не знайдено
Алдрин	0,05	не знайдено
Вміст радіонуклідів		
Цезій 137(Бк/кг)	600	50
Стронцій-90(Бк/кг)	200	70

Література

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.
2. Богачев В.Ю. Начальные формы хронической венозной недостаточности нижних конечностей: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Consilium–Medicum. – 2004.- Том 06.,N 4. – С. 56-58
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».– 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001.– 556с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — Доповнення 1. –

2004. – 520 с.

5. Плеханова Т.И. Поиск рациональных лекарственных форм на основе растительного сырья/ Т.И. Плеханова, С.Р. Хасанова, Э.Х. Галиахметова // Сб. научн. трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». Вып.59. Пятигорск, 2004. - С. 110-111.
6. Frick, R.W., 2000. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutoside, and Da.on. *Angiology* №51 (3), p.197-205.
7. Mengel K., Kirkby E.A. *Principles of Plant Nutrition*: Dordrecht. 2001. 849 p.