

**РОЗРОБКА КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
НА ОСНОВІ МЕЛЬДОНІО ТА ЯБЛУЧНОЇ КИСЛОТИ
У ПОЛІМЕРНОМУ ПАКУВАННІ**

Шевченко В.О., Ролік С.М., Повіткін С.О., Плис С.В.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Теоретично метаболічні засоби, що підвищують ефективність використання кисню, переключають метаболізм на більш економні шляхи, що захищають тканини від наслідків оксидативного стресу при реперфузії, повинні володіти антиішемічним ефектом за рахунок впливу на обмінні процеси в міокарді. Однією з таких активних субстанцій є мельдоній, який використовується в складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарду), хронічної серцевої недостатності, дисгормональної кардіоміопатії; гострих і хронічних порушеннях мозкового кровообігу (інсульту та цереброваскулярна недостатність); при зниженій працездатності, фізичному перенапруженні (в т.ч. у спортсменів), в післяопераційний період для прискорення реабілітації; при синдромі абстиненції, при хронічному алкоголізмі (у комбінації зі специфічною терапією алкоголізму) [2].

Яблучна кислота викликає нормалізацію клітинного обміну, стимулювання обміну речовин, поліпшення кровообігу, підвищення апетиту, зміцнення імунітету, стабілізацію травлення, посилення захисних сил організму. Крім того, яблучна кислота має протинабрякову, протизапальну та проносну дію. Вона здатна благотворно впливати на тонус периферійних судин хворих на гіпертонію. Крім цього, позитивно відображається на функціонуванні нирок, органів травлення, серцево-судинної системи, а також сприяє поліпшенню засвоюваності організмом лікарських засобів та захищає еритроцити крові онкологічних хворих від несприятливого впливу хіміотерапевтичних препаратів [4].

Грунтуючись на вищесказаному, використання комбінації мельдонію і яблучної кислоти в такій лікарській формі, як оральний розчин, у зручній для застосування полімерній упаковці, що представлена однодозовими поліетиленовими ампулами є актуальним.

Мета дослідження. Метою наших досліджень було створення комбінованих лікарських засобів (ЛЗ) на основі мельдонію та яблучної кислоти у необхідних концентраціях з прийнятним для застосування запахом та смаком.

Методи дослідження. Для визначення якісного складу комбінованих оральних лікарських засобів у полімерному пакуванні застосовували органолептичні та фізико-хімічні методи дослідження.

Основні результати. Створення оральних лікарських форм пов'язано з деякими труднощами, оскільки на шляху всмоктування у шлунково-кишковому тракті препарат піддається впливу значного числа факторів. Водночас оральні ЛЗ вимагають в порівнянні з іншими лікарськими формами введення не тільки

допоміжних речовин, що використовуються для стабілізації розчину, а й коригентів смаку і запаху, а в деяких випадках і консервантів для ЛЗ, що випускаються в багатодозових контейнерах [5].

При проведенні формуляції оральних ЛЗ використовувався методологічний підхід до проведення фармацевтичної розробки (ФР) з набором показників якості та критеріями прийнятності їх величин [1, 3].

ФР оральних ЛЗ проводилася в декілька етапів. На першому етапі здійснювали вивчення фізико-хімічних властивостей лікарських речовин (ЛР), на підставі чого проводили вибір допоміжних речовин (ДР) з подальшою розробкою складу і технології приготування оральних ЛЗ, включаючи вивчення впливу первинної упаковки.

Для визначення дози мельдонію в лікарському засобі керувалися дозуванням лікарського препарату Мілдронат, сироп (250 мг/5 мл) по 250 мл у флаконах №1 (АТ «Гріндекс», Латвія), на підставі чого концентрація мельдонію в поліетиленовій ампулі складала 50 мг/мл.

Оскільки яблучна кислота має кислі значення рН середі, за рахунок чого можливий негативний вплив на організм людини, нами обрана концентрація другого компоненту – 20 мг/мл.

При проведенні формуляції нових комбінованих ЛЗ враховувалася також прогнозуєма стабільність лікарської форми з урахуванням необхідності введення допоміжних речовин.

Виходячи з того, що основні діючі речовини, що входять до складу розроблюваних ЛЗ є добре розчинними та досить стабільними у розчинах, нами велика увага приділялася смаковим властивостям отриманих розчинів. Тому при розробці складів проводився вибір необхідних допоміжних речовин, які здатні зменшити або усунути специфічний смак активних субстанцій.

У фармацевтичній промисловості, як коригенти, широко застосовуються речовини, що мають солодкий смак – підсолоджувачі. Найбільш поширеними є традиційні підсолоджувачі, такі як сахароза, глюкоза, сорбітол, сахаринат натрію та ін. [5].

Враховуючи те, що кількість діючих речовин, що входять до складу засобу, складає біля 7%, нами використовувалася комбінація підсолоджувачів, що мають різні коефіцієнти солодості. Це такі допоміжні речовини як сорбітол, що має коефіцієнт солодості 50 та сахаринат натрію з коефіцієнтом солодості 450, що дозволяє значно знизити його концентрацію в розчині при отриманні необхідної смакової властивості.

Для маскування специфічного запаху, властивого для діючих речовин, були застосовані ароматизатори. Грунтуючись на тому, що до складу входить яблучна кислота нами були обрані ароматизатори, які відповідають запахам, якими можуть володіти натуральні продукти. Тому в наших дослідженнях найбільш прийнятними виявилися такі ароматизатори, як лимон, альпійські трави, а також комбінація м'яти та лимону.

В якості допоміжних речовин, які сприяють стабілізації отриманих розчинів, а також мають певні смакові характеристики були застосовані гліцерол та пропіленгліколь.

Отримані в процесі розробки якісні дані обраних складів представлені в таблиці.

Таблиця

Якісні склади розроблюваних комбінованих лікарських засобів

Речовини, що входять до складу	Якісний склад		
Активний інгредієнт	Мельдоній + яблучна кислота		
Підсолоджувачі	Сорбітол + натрію сахаринат		
Ароматизатори	Лимон	Альпійські трави	Лимон + м'ята
Стабілізатори	Гліцерол		Пропіленгліколь

Висновки.

1. Препарати на основі мельдонію на теперішній час є доволі поширеними та застосовуються при різних захворюваннях серцево-судинної та інших систем.

2. Яблучна кислота, як монопрепарат, має низку показників, які позитивно впливають на стан здоров'я людини, що підтверджує доцільність використання її в комбінації з мельдонієм в якості активних субстанцій.

3. На підставі проведених досліджень отримано прозорі розчини оральних ЛЗ з рН середовища від 4,0 до 5,0, які мають прийнятний смак та запах.

4. Особливу увагу з точки зору проведення формуляції нових комбінованих лікарських засобів привертає не тільки отримання стабільних лікарських форм в процесі приготування, але й стабільність та зберігання органолептичних властивостей в полімерних контейнерах протягом регламентованого терміну.

Список літератури

1. Настанова 42-3.4:2004 Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів. – Київ, 2004. – 9 с.

2. Самородская И.В. Мельдоний: Обзор результатов исследований / И.В. Самородская // РМЖ. – 2013. – № 36. – С. 1818.

3. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников [та ін.] – Київ : МОЗ України, 2012. – 35 с.

4. Яблочная кислота: свойства и применение // Новые химические технологии. – 2016. <http://www.newchemistry.ru/>.

5. Rowe R.C. Handbook of Pharmaceutical Excipients / Edit by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. – London–Chicago, 2006.