Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК615.244:615.322.015/.016:665.333.7

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ РІДКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

Т.М.Зубченко

Національний фармацевтичний університет

Проведені експериментальні дослідження з розробки складу та технології сиропу на основі сумарного екстракту плодів розторопші. На етапі фармацевтичної розробки обґрунтовано вибір допоміжних речовин та їх кількість. За результатами досліджень розроблено технологічну схему виробництва сиропу в промислових умовах.

Останнім часом все більшої популярності набувають лікарські препарати, що захищають клітини печінки, – препарати гепатопротектори.

Показник захворювань печінки серед населення України на сьогодні по відношенню до 2005 р. виріс на 38,9%.

Вік 80% пацієнтів із захворюваннями печінки становить від 21 до 60 років. За даними ВООЗ на 100 000 населення 110 осіб мають хронічний гепатит.

Аналіз ринку препаратів гепатопротекторів в Україні показує, що він складається на 87% із зарубіжних лікарських препаратів. Із діаграми видно, що 30% – це синтетичні препарати, 16% – фосфоліпідні і 54% – природні лікарські форми.

Препарати гепатопротекторної дії на основі розторопші плямистої користуються великим попитом. Цьому сприяє:

- широта і ефективність терапевтичної дії;
- відносна нешкідливість;
- системний вплив на організм.

Розробка вітчизняних, ефективних, нешкідливих, доступних за ціною фітопрепаратів – гепатопротекторів є актуальною як в науковому, так і в практичному відношенні.

Найбільш часто серед гепатопротекторів рослинного походження застосовується силімарин, який представляє собою екстракт розторопші плямистої (Silybum marianum) – рослина сімейства складноцвітних. Її активні компоненти включають флаволігнани, основним із яких є силібін, вміст якого складає 70-80% екстракту плодів і знежиреної сировини розторопші плямистої [2, 3, 9, 10, 11, 12, 14].

Ринок України представлений гепатопротекторами у формі таблеток і капсул. Рідкі лікарські форми на ринку гепатопротекторних препаратів майже відсутні.

Аналізуючи переваги та недоліки ентеральних лікарських форм, можна відмітити, що лікарські препарати у формі сиропів найбільш придатні в медичній практиці, особливо у геріатрії та педіатрії. Саме такі лікарські форми дозволяють стабілізувати дію біологічно активних компонентів, корегувати дози і головне покращувати органолептичні властивості препарату, що, в свою чергу, суттєво підвищує психоемоційний стан хворого.

Узагальнюючи отримані в результаті літературного аналізу дані доказової медицини по ефективності силімарину, можна констатувати, що накопичено достатньо експериментальних даних, щоб впевнено рекомендувати подальше його вивчення при хронічних захворюваннях печінки, в тому числі і при жировій дистрофії неалкогольної етіології.

За попередніми дослідженнями було розроблено комплексну технологію переробки плодів розторопші плямистої з одержанням олії розторопші, субстанції силібор з виключенням із технологічного процесу високотоксичних озоноруйнуючих розчинників – вуглецю чотирихлористого та метиленхлориду [2]. На основі субстанції силібору було розроблено та впроваджено у виробництво технологію таблеток «Силібор-35» [3].

Отримані в ході попередніх фітохімічних досліджень дані і систематизований літературний матеріал показали перспективність створення на основі плодів і знежиреної сировини розторопші плямистої вітчизняних гепатопротекторних препаратів і дозволили надалі розробити методики контролю їх показників якості [2, 3]. Таким чином, була створена методологічна база для розробки гепатопротекторних лікарських засобів.

В аспекті вищевикладеного метою досліджень стало теоретичне та експериментальне обґрунтування та створення нового лікарського препарату сиропу – рідкої лікарської форми гепатопротекторної дії на основі субстанцій силібор (силімарин).

Експериментальна частина

Виготовлення такого лікарського засобу вимагає обґрунтованого добору допоміжних речовин (коригентів, стабілізаторів, консервантів, ароматизаторів тощо) і відповідних технологічних рішень у зв'язку з тим, що цукровмісні сиропи можуть створювати середовище для розвитку карієсу, появи кандидозів, дерматитів, а також впливати на мікробну контамінацію лікарських засобів.

Сорбіт має великі переваги перед іншими вуглеводами у фармакологічному, технологічному та мікробіологічному аспектах [6].

Ця допоміжна речовина дозволена до застосування як харчова добавка, застосовується як замісник сахарози і відноситься до підсолоджуючих речовин,

Таблиця 1

Залежність розчинення сорбіту від температури і концентрації

Концентрація сорбіту в сиропі	Температура розчинення, °С				
	80°С	85°С	90°С	95°С	100°С
30%	кристали	кристали	поодинокі кристали	прозора рідина	прозора рідина
35%	кристали	кристали	поодинокі кристали	прозора рідина	прозора рідина
40%	кристали	кристали	поодинокі кристали	прозора рідина	прозора рідина

Таблиця 2

Розчинність субстанції силібор у різних розчинниках

Назва розчинника	Співвідношення речовини і розчинника	
	при 20°С	при 50°С
Вода очищена	1:15000	1:12000
Пропіленгліколь	1:30	1:15
Спирт 96%	1:10	1:5
Гліцерин	1:8000	1:5000

а монографії на розчини сорбіту різних концентрацій мають закордонні фармакопеї [7, 8, 13].

Фізико-хімічними, технологічними, мікробіологічними дослідженнями в якості дисперсійного середовища сиропу пропонується сорбіт, дозволений для використання у якості допоміжних речовин у технології ряду лікарських форм для внутрішнього застосування.

Сироп сорбіту готували масо-об'ємним методом з використанням коефіцієнта збільшення об'єму [7]. Проводили розрахунок кількості води очищеної для приготування зразків сиропу різної концентрації.

Розраховану кількість води поміщали у склянку, додавали сорбіт і розчиняли при нагріванні до температури 95±5°С протягом 20 хв до отримання безбарвної прозорої в'язкої рідини [1]. Повноту розчинення контролювали візуально (табл. 1).

Силібор (субстанція) – аморфний порошок від коричневого до жовто-коричневого кольору, легко розчинний в 70% спирті, практично нерозчинний у воді і хлороформі (табл. 1).

Силібор володіє різко вираженими гідрофобними властивостями.

Концентрація силібору в сиропі підбиралася на підставі даних фармакологічних досліджень для попередньо розроблених лікарських форм таблетки «Силібор-35». В інструкції для медичного застосування вказана терапевтична доза для дорослих 70 мг в перерахунку на 100% діючої речовини.

Для забезпечення традиційного дозування рідких лікарських форм чайними та десертними ложками у сироп вводили 1% субстанцію силібору з розрахунку:
0,07 г – 10 мл (1 десертна ложка)
Х г – 100 мл; Х = (0,07 ×100) : 10 = 0,7 г
субстанції силібор з вмістом суми діючих речовин 70% за фізичною масою (0,7 × 100) : 70 = 1,0.

Алгоритм створення нового лікарського засобу у формі сиропу стійкої лікарської форми для забезпечення однорідної консистенції і точності дозування включає добір оптимального розчинника.

Для цього вивчалася розчинність субстанції в полярних і неполярних розчинниках при температурі 20°С і 50°С. Результати дослідження наведені в табл. 2.

Субстанція силібор практично нерозчинна у воді і гліцерині, розчинна в спирті і пропіленгліколі, тому як розчинник було обрано спирт етиловий і пропіленгліколь.

При введенні в сироп спиртового розчину силібору речовина осідає у вигляді пластівців і випадає в осад. Розчин силібору в пропіленгліколі змішується з сиропом до однорідної маси.

Експериментальним шляхом було обґрунтовано концентрацію сорбіту в сиропі, що становить 35%, та кількість консерванту.

Необхідність введення консерванта зумовлена появою плісняви при довготривалому (3-4 міс) зберіганні препарату при кімнатній температурі. Необхідно було створити стабільну лікарську форму, яка б витримувала вимоги ДФУ [1] на стабільність та мікробіологічну чистоту. Як консервант нами була обрана кислота сорбінатна, яка широко використовується з цією метою у фармацевтичній та харчовій промисловості. Згідно з рекомендаціями літератури [5] до складу сиропу вводили кислоту сорбінатну в кількості 0,1±0,02%.

Для забезпечення мікробної чистоти препарату були проведені випробування ефективності антимікробних консервантів (критерій А). Відповідно до вимог ДФУ [1] визначено ефективну кількість консерванта кислоти сорбінатної та підтверджено її ефективність, яка відповідає вимогам критерію А і забезпечує стабільність препаратту протягом усього терміну спостереження (табл. 3).

Необхідність добору комплексу коригуючих речовин у сиропі зумовлена специфічним гіркуватим смаком субстанції силібор, для маскування якого недостатньо лише солодкого компонента. Допоміжні речовини для поліпшення смакових якостей сиропу обирали експериментальним шляхом.

З дозволених в Україні харчових есенцій як коригуючі вивчали фруктові: абрикосову, вишневу, грушеву, цитринову.

Визначення необхідної кількості відповідної харчової есенції проводили шляхом органолептичної

Таблиця 3

Ефективність антимікробної консервуючої дії кислоти сорбінатної

Тест-мікроорганізми	Консерванти / концентрація	lg зменшення			
експозиція		24 год	2 доби	7 діб	28 діб
Критерії ДФУ А/Б	Бактерії	3/1	-/3	-/-	НВ*/НЗ*
Критерії ДФУ А/Б	Гриби	-/-	2/-	-/1	НЗ
S. aureus ATCC 6538	Кислота сорбінатна 0,12	-	4,99	4,99	НЗ*
	Кислота сорбінатна 0,1	-	4,93	4,93	НЗ*
	Кислота сорбінатна 0,08	-	2,45	2,78	3,45
P. aeruginosa ATCC 9027	Кислота сорбінатна 0,12	-	4,99	4,99	НЗ*
	Кислота сорбінатна 0,1	-	4,93	4,93	НЗ*
	Кислота сорбінатна 0,08	-	2,45	2,78	3,67
C. albicans ATCC 10231	Кислота сорбінатна 0,12	-	4,77	4,77	НЗ*
	Кислота сорбінатна 0,1	-	4,67	4,67	НЗ*
	Кислота сорбінатна 0,08	-	2,55	2,98	3,25
A. niger ATCC 16404	Кислота сорбінатна 0,12	-	4,5	4,5	НЗ*
	Кислота сорбінатна 0,1	-	4,5	4,5	НЗ*
	Кислота сорбінатна 0,08	-	2,56	2,69	3,35

Таблиця 4

Результати оцінки впливу харчової есенції на смак сиропу

Назва есенції у складі сиропу	Середні бали об'єктивних відчуттів
Абрикосова, а	4,8
Вишнева, в	4,1
Грушева, г	4,3
Цитринова, ц	4,7

оцінки за методикою, наведеною в літературі [4], модельних сиропів, виготовлених з різним вмістом і складом коригентів.

Відбір фруктової харчової есенції проводили на чотирьох зразках з вмістом 1% силібору 35% сорбіту, 0,1% кислоти сорбінатної та 0,1% фруктової есенції шляхом органолептичної оцінки смаку з точки зору об'єктивних відчуттів за такою системою: дуже приємний – 5, приємний – 4, непоганий – 3, поганий – 2, дуже поганий – 1.

Результати дослідження впливу харчової фруктової есенції на смакові відчуття дегустаторів наведені в табл. 4.

Таблиця 5

Вплив кількості харчової есенції на смакові відчуття дегустаторів сиропу

Склад сиропу	Вміст харчової есенції у складі сиропу	Числові показники (середні бали)	
		основного смаку	смаку з точки зору об'єктивних відчуттів
1. а	0,025%	3,8	4,1
2. а	0,050%	4,6	4,8
3. а	0,075%	4,5	4,3
4. а	0,100%	4,1	4,2
1. б	0,025%	4,0	3,6
2. б	0,050%	4,6	4,7
3. б	0,075%	4,4	4,3
4. б	0,100%	4,1	4,0

За отриманими результатами для подальшого дослідження було залишено абрикосову та цитринову харчові есенції. За даними літератури перша найбільш доцільна у лікарських препаратах для дітей, друга – для хворих похилого віку. Добір кількості харчової есенції для кожного складу сиропу про-

Таблиця 6

Склад сиропу гепатопротекторної дії

Назва речовини	Вміст речовини в 100 мл	Призначення речовини
Силібор у перерахунку на 100% вмісту основної речовини	0,7	діюча речовина
Пропіленгліколь	10,0	розчинник
Сорбіт	35,0	допоміжні речовини, основа сиропу, підсолоджувач
Есенція ароматична харчова	0,05	коригент смаку
Кислота сорбінатна	0,1	консервант
Вода очищена до	100 мл	

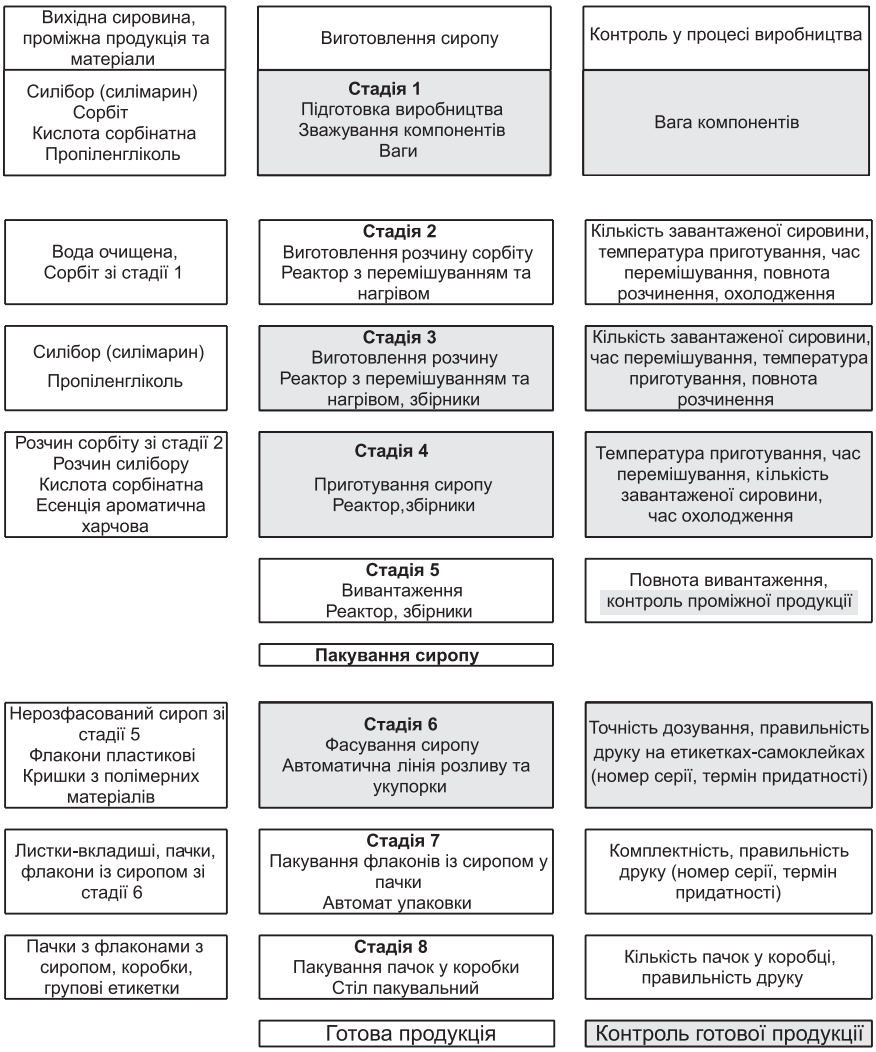

Рис. Технологічна схема виробництва сиропу розторопші.

водили шляхом оцінки основного смаку за такими тестами: не гіркий – 5, не дуже гіркий – 4, слабогіркий – 3, гіркий – 2, дуже гіркий – 1 і за наведеними вище показниками смаку з точки зору об'єктивних відчуттів. З цією метою виготовлялися модельні сиропи з вмістом 1% силібору, 35% сорбіту, 0,1% кислоти сорбінатної та харчової есенції 0,025% – 0,05% – 0,075% – 0,1% (номери від 1 до 4 для кожної есенції). Результати дослідження впливу кількості харчової есенції на смакові відчуття дегустаторів наведені в табл. 5.

Результати та їх обговорення

Таким чином, на підставі даних, наведених у табл. 4 та 5, для коригування смаку сиропу обрані харчові фруктові есенції в кількості 0,05%.

Проведені комплексні експериментальні технологічні дослідження дозволили обґрунтувати оптимальний склад рідкої лікарської форми 1% сиропу гепатопротекторної дії. За результатами технологічних досліджень розроблено технологічну схему виробництва сиропу в промислових умовах (рис.).

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано склад і технологію рідкої лікарської форми на основі субстанції силібор.

2. На підставі експериментальних технологічних досліджень обрано оптимальний склад і кількість діючих та допоміжних речовин.

3. Мікробіологічними дослідженнями підтверджено ефективність консерванту кислоти сорбінатної для рідкої лікарської форми.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – С. 525.*
2. *Зубченко Т.М., Тихонов О.І., Скакун Н.М. // Вісник фармації. – 2006. – №3 (47). – С. 10-14.*
3. *Зубченко Т.М., Штейнгарт М.В., Ярних Т.Г. // Вісник фармації. – 2006. – №4 (48). – С. 10-14.*
4. *Котенко А.М. Изучение и использование пектинов в технологии корригированных лекарств с фламином и кофеин-бензоатом натрия: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Х., 1982. – 20 с.*

5. *Павличко С.С., Хмелевська С.С. // Фарм. журн. – 2001. – №4. – С. 95-101.*
6. *Синева Т.Д., Потехина Т.С., Витенберг И.Г. // Хим.-фармац. журн. – 2007. – Т. 41, №12. – С. 26-29.*
7. *British Pharmacopoeia (2004), Addentum 2005, Art. Syrups – Electronic complete, Ed. CD, London, The stationary office copyright. – 2005.*
8. *European Pharmacopoeia, 7-th ed. – Strasbourg: Councilof Europe, 2010. – Vol. 2. – P. 4800-4801.*
9. *Halbach G., Gorler K. // Planta Med. – 1971. – Bl. 19, H. 4. – S. 293-298.*
10. *Leng-Peschlov E., Strenge-Hesse A. // Z. Phytotherapie. – 1991. – Vol. 11, №2. – P. 50-58.*
11. *Morazzoni P., Bombardelli E. // Fitoterapia. – 1995. – Vol. LXVI, №1. – P. 3-42.*
12. *Pietrangelo A., Borella F., Casalgrandi G. // Gastroenterol. – 1995. – №109. – S. 41-49.*
13. *USP Pharmacists' Pharmacopoeia. – 2-nd ed. – Rockville: The United States Pharmacopoeial, Ins., 2008. – 1519 p.*
14. *Vogel G.A. // Flavonoids and Bioflavonoids. – Budapest: Akademiai Kiado, 1982. – P. 461-474.*

УДК 615.244:615.322.015/.016:665.333.7

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

Т.М.Зубченко

Проведены экспериментальные исследования по разработке состава и технологии сиропа на основе суммарного экстракта плодов расторопши. На этапе фармацевтической разработки обосновано выбор вспомогательных веществ и их количество. По результатам исследований разработано технологическую схему производства сиропа в промышленных условиях.

UDC 615.244:615.322.015/.016:665.333.7

SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A LIQUID MEDICINAL FORM WITH THE HEPATOPROTECTIVE ACTION

T.M.Zubchenko

The experimental research in developing the composition and technology of a syrup on the basis of the total extract of *Silybum marianum* fruits has been conducted. At the stage of pharmaceutical development the choice of auxiliary substances and their amount have been substantiated. According to the results of the research the technological chart of production of the syrup in industrial conditions has been developed.