

УДК 615.246.014

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

*Галесова Є. С., Сайко І. В.*

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

**Вступ.** Гострі кишкові інфекції (ГКІ) відносяться до одних з найбільш поширених у світі захворювань, частота розвитку яких за даними ВООЗ становить 1-1,2 млрд. випадків на рік. Актуальність проблеми ГКІ різної етіології визначається їх широким розповсюдженням, високою захворюваністю та значними соціально-економічними наслідками. Велика міграція населення, високий ризик завезення різних ГКІ, мутація ентеропатогенів на тлі зміни екології також надають особливу значимість цій проблемі [4].

Захворюваність ГКІ в Україні на сьогодні значно погіршилася, що пов'язано, окрім звичайних причин, з військовою ситуацією, коли значна частина населення перебуває в незадовільних санітарно-гігієнічних умовах: проживання у підвалах або нежилых приміщеннях, часті перебої електро-, водо- і теплопостачання, неможливість якісного харчування тощо [1].

За останніми вимогами ВООЗ лікування гострих кишкових інфекцій потребує комплексної терапії (антибактеріальної, регідратаційної, ентеросорбційної), тому створення нових комбінованих лікарських препаратів є актуальним [1].

**Мета дослідження.** Обґрунтування багатоконпонентного складу, вибір раціональної лікарської форми і розробка технології препарату для застосування при неускладнених ГКІ.

**Методи дослідження.** При виконанні роботи використовувались фізико-хімічні, фармакотехнологічні методи, що забезпечують отримання достовірних та відтворювальних даних.

**Основні результати.** При гострих кишкових інфекціях бактеріальної етіології велике значення має вибір антибактеріальної лікарської речовини, оскільки вона повинна ефективно впливати на патогенних мікроорганізмів і не впливати на чутливу і нестійку природну кишкову мікрофлору. Крім того, речовина не повинна всмоктуватися в кров і надавати системну дію, проявляючи свою активність тільки в кишечнику [3].

Для створення комбінованого лікарського препарату на підставі аналізу сучасних літературних даних, як антибактеріальна речовина було запропоновано декаметоксин, який був синтезований в 1967 році на кафедрі загальної хімії Чернівецького медичного інституту А. І. Лопушанським і В. В. Удовицьким. Встановлено, що декаметоксин має широкий спектр антимікробної дії на грампозитивні та грамнегативні коки, коринебактерії дифтерії, ентеробактерії, псевдомонади, найпростіші, дерматофіти, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, хламідії та віруси. Він виявляє бактерицидну, фунгіцидну та спороцидну дію, а також інактивує дифтерійний екзотоксин, при цьому не пригнічує специфічну та неспецифічну імунологічну реактивність організму людини [4].

Декаметоксин є поверхнево-активною речовиною, завдяки чому він змінює проникність мембрани мікробної клітини, що призводить до деструкції та загибелі мікроорганізмів, що зумовлює його бактерицидну дію. Аналіз публікацій на тему застосування декаметоксину показав, що його ніколи не використовували як засіб для перорального застосування. Дослідження Н. М. Деркач, свідчать про те, що декаметоксин у концентрації 0,1–0,2 % можна використовувати перорально для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, він практично не всмоктується та діє лише у кишечнику і не впливає на життєдіяльність інших систем органів [3].

Для визначення складу комбінованого препарату на першому етапі було вивчено фізико-хімічні і фармакотехнологічні властивості декаметоксину. За даними кристалографічного аналізу за допомогою мікроскопу люмінесцентного типу «Люам Р1» було встановлено, що частинки декаметоксину являють собою мілкий кристалічний порошок з частинками анізодіаметричної форми у вигляді об'ємних пластинчастих кристалів (див. рисунок 1).

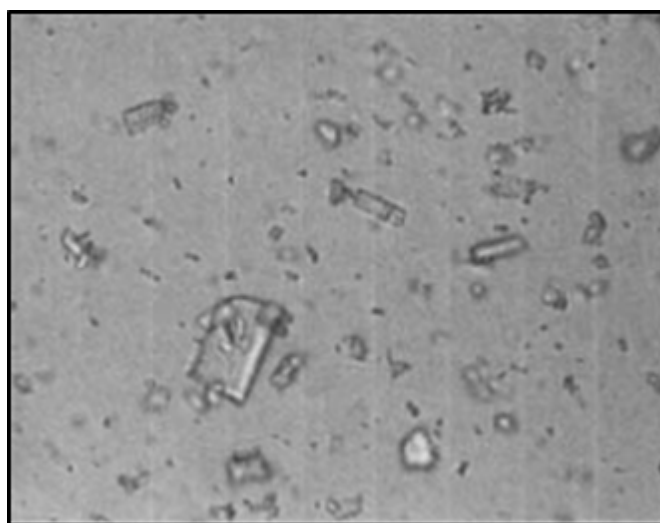


Рис. 1 Мікроскопія декаметоксину (10 x 40)

Фракційний склад та розмір частинок декаметоксину було визначено методом ситового аналізу й отримано такі результати: частинки із розміром до 10 мкм складала 0,2 %; від 10 до 50 мкм – 95,4 %; від 50 до 100 мкм – 4,4 %. На основі одержаних результатів дослідів можна стверджувати, що субстанція декаметоксин має погану плинність та потребує використання допоміжних речовин для поліпшення цього показника [2].

Особливу увагу при гострих кишкових інфекціях потрібно приділити регідратаційній терапії, що обумовлено втратою організмом рідини і солей при частих блювоті та діарей. У хворих при ГКІ відзначається ізотонічний тип зневоднення, при цьому відбувається втрата не тільки води, але й електролітів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  та ін. За рекомендацій ВООЗ розчин для пероральної регідратації повинен мати такий склад: натрій — 60 ммоль/л; калій — 20 ммоль/л; бікарбонати — 10 ммоль/л; глюкоза — 110 ммоль/л; осмолярність — 250 мосмоль/л [1].

Проведений аналіз фармацевтичного ринку препаратів для відновлення водно-електролітного балансу дозволив встановити, що більшість лікарських засобів є багатокомпонентними та включають такі діючі речовини: натрію хлорид, натрію цитрат та калію хлорид в різних співвідношеннях. Ці речовини з точки зору технологічних властивостей мають високе значення плинності, що може поліпшити фармакотехнологічні властивості декаметоксин.

На основі вище зазначеного, буде доцільним створення препарату для комплексного лікування гострих кишкових інфекцій у комбінації декаметоксину, натрію хлориду, натрію цитрату та калію хлориду. А завдяки даних літературних джерел та вивчення існуючих лікарських препаратів було визначено терапевтичні дози діючих речовин: декаметоксину – близько 2,0 %, натрію хлориду – 38,5 %, натрію цитрату – 31,5 % та калію хлориду – 27,5 % [3, 4].

Як раціональну лікарську форму було обрано дозований порошок для внутрішнього застосування, який порівняно з таблетками і капсулами, вимагає менше технологічних стадій, одиниць обладнання, чистих приміщень, персоналу, інвестицій тощо. Ці обставини позитивно відіб'ються на собівартості і дозволять випускати препарат за невисокою ціною, що задовольнить попит хворих з невисоким достатком [5].

Вивчаючи фізико-хімічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів, було виявлено високу їх гігроскопічність. Тому дуже важливо забезпечити захист від вологи повітря і зберегти стабільність лікарського препарату. Захистити лікарські речовини можна за рахунок правильного вибору первинного пакування. На наш погляд, оптимальним первинним пакуванням є плоский пакет типу саше. Таке пакування має ряд переваг: точність дозування, практичність (зручність у використанні, транспортуванні і зберіганні у домашніх умовах); герметичність (захист інгредієнтів засобу від світла, вологи та кисню повітря); тривале зберігання препарату; можливість використання різних пакувальних матеріалів для забезпечення високої якості лікарського засобу; сучасний товарний вигляд; нескладна технологія пакування порошків та використання високопродуктивного обладнання, неможливість фальсифікації тощо [2, 5].

Наповнення пакетів порошками у промислових умовах найчастіше здійснюється за допомогою фасувально-пакувальних автоматів, які складаються з декількох вузлів: формування пакетів, наповнення пакетів порошками і вузол термозапаювання пакета та нанесення термічним методом маркування (номер серії, дата виготовлення, термін зберігання тощо) [5].

Фасувальний вузол оснащують автоматичними дозаторами за об'ємом, тому важливе значення має плинність порошку. Після проведення дослідження технологічних властивостей препарату встановлено, що комбінація усіх речовин має високе значення плинності і задовільний кут природного укусу, що дозволяє одержати порошок без додавання ковзних допоміжних речовин.

Наступний крок – це розробка технології одержання препарату. Технологічний процес включає наступні стадії: подрібнення і просіювання речовин складу, змішування компонентів, дозування порошку у пакети, пакування пакетів. Також була складена технологічна схема виробництва

порошку для внутрішнього застосування з визначенням необхідного обладнання і критичних стадій і параметрів процесів.

**Висновок.** На підставі проведених досліджень обґрунтовано багатокomпонентний склад препарату, обрано лікарську форму препарату – дозований порошок для перорального застосування і запропонована технологія виробництва комбінованого лікарського засобу, який може бути рекомендований для лікування неускладнених гострих кишкових інфекцій.

### Список літератури

1. Гострі кишкові інфекції: потенційні загрози в умовах війни. // Щотижневик аптека. – 2022. – № 32. URL: <https://www.apteka.ua/article/641637> (дата звернення 22.03.2023).
2. Державна Фармакопея України в 3т. 2.0 / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-евид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – Т. 2. – 724 с.
3. Застосування декаметоксину як фармацевтично активної речовини для лікування шлунково-кишкових та кишкових інфекцій перорально: пат. 114828 Україна: А61К31/14, А61Р1/00 / Н. М Деркач, О. М. Якобчук. – № а201506522; заявл. 02.07.2015; опубл. 10.08.2017, Бюл. №15. – 49 с.
4. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 22.03.2023).
5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фарм. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Оригінал, – 2016 : 632 с. : іл. – (Серія «Національний підручник»).