

Рекомендована д.ф.н., академіком АНТК України В.І.Чуєшвим

УДК 615.281:616.34"7123"

РОЗРОБКА СКЛАДУ ГРАНУЛ ДЛЯ ДІТЕЙ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФІЛЬНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ (ФГПП)

С.О.Тихонова

Українська фармацевтична академія

Встановлено, що допоміжні речовини в комбінації (цукор — 0,8, лимонна та аскорбінова кислоти — по 0,005, АФЦ — 0,0025) в складі гранул не впливають на коронавірусну активність ФГПП.

Пероральне призначення ліків дитині не пов'язане з больовими або болісними відчуттями. Найбільш прийнятними лікарськими формами педіатричних препаратів є рідкі: сиропи, суспензії, розчини, еліксири, краплі та тверді форми — гранульовані порошки в одноразових пакетах [3, 5].

При аналізі позитивних і негативних якостей вказаних лікарських форм було встановлено, що останні форми вигідно відрізняються від перших рядом переваг:

— гранульовані порошки практично не містять вологи, що різко гальмує в них протікання фізико-хімічних і мікробіологічних процесів і сприяє збільшенню строків придатності;

— розчинення їх у воді перед прийманням і швидке використання виключає необхідність введення великої кількості стабілізаторів, що спрощує розробку, економить матеріали й знижує навантаження наповнювачів на організм дитини;

— трудозатрати на фасування гранульованих порошків в одноразові пакети в 2 рази нижчі, ніж у склотару, крім того, вони більш компактні, простіші в зберіганні та транспортуванні, а також не потребують захисту від самовільного відкриття дітьми;

— для більшості вікових груп дітей усувається необхідність у комплектуванні одноразових упаковок дозуючими пристосуваннями, бо доза в залежності від віку може регулюватись кількістю пакетів на прийом [1, 2, 4, 7].

Враховуючи фізико-хімічні властивості фенольного гідрофільного препарату прополісу (розчинність у воді), найбільш придатною лікарською формою для нього є коригований розчин. Однак, тривалий контакт суміші лікарських і допоміжних речовин з рідкою фазою може дестабілізувати систему. В зв'язку з цим і виходячи з

фармакологічних та техніко-економічних показників, метою нашої роботи стала розробка складу гранул фенольного гідрофільного препарату прополісу в одноразових пакетах для наступного розчинення.

Під час розробки складу дитячої лікарської форми ФГПП необхідно було підібрати допоміжні речовини, які б забезпечували терапевтичну активність діючої речовини, високу біодоступність, прийнятний смак, мікробну чистоту, стабільність, необхідні параметри якості в процесі зберігання.

Експериментальна частина

Смак — відчуття, яке виникає при дії хімічних речовин на смакові рецептори. Смакові рецептори у дітей поширені більше, ніж у дорослих. Вони знаходяться на м'якому і твердому піднебінні, в глотці та складках гортані. У зв'язку з цим діти більшою мірою, ніж дорослі реагують на неприємний смак ліків, що може служити психологічним бар'єром під час їх прийому, що, в свою чергу, знижує дію лікарського препарату [6, 9].

Тому при розробці необхідно було вирішити питання вибору коригенту, тому що ФГПП має гіркий смак. Набір коригуючих речовин, використовуваний у світовій практиці, досить широкий і постійно поновлюється. У фармацевтичній технології застосовуються ті ж коригенти, що й у харчовій: сахароза, фруктоза, глюкоза, лактоза, сорбіт, ксиліт, декстран, гліциризин, гліцерин, ацесульфам К, дульцин, сахаринат натрію, цикламат кальцію та ін. Усі вони мають свої переваги та недоліки. Іноді для підсилення солодкості або усунення післясмаку користуються сумішами підсолоджуючих речовин.

У наших дослідженнях попередній розрахунок кількості лікарської речовини в дозі на один прийом складав 20,0 мг. Виходячи з цього, підбирали коригенти та їх кількості, які максимально маскують гіркий смак ФГПП. На роль коригентів досліджували такі речовини: цукор, глюкозу, лимонну та аскорбінову кислоти, сахарин. Концентрацію коригуючих компонентів розраховували за їх коригуючими потенціалами на 20,0 мг ФГПП. Оцінка коригуючої дії речовин проводилась за

Таблиця 1

Вплив коригентів та їх сумішей на гіркий смак ФГПП

| № п/п | Кількість коригенту на 0,02 г ФГПП | Ступінь солодкості коригенту у відношенні цукру | Значення числового індексу | |
|-------|---|---|----------------------------|--------------------------|
| | | | відчуття смаку | відчуття основного смаку |
| 1 | Глюкоза 1,0 | 0,7 | 4,1 | 4,0 |
| 2 | Цукор 1,0 | 1,0 | 4,7 | 4,6 |
| 3 | Сахарин 0,002 | 300,0 | 4,0 | 3,9 |
| 4 | Цукор 0,8 Лимонна кислота 0,005 Аскорбінова кислота 0,005 | - | 4,6 | 4,5 |
| 5 | Цукор 0,5 Лимонна кислота 0,01 Аскорбінова кислота 0,01 | - | 3,60 | 3,53 |
| 6 | Цукор 0,4 Лимонна кислота 0,015 Аскорбінова кислота 0,015 | - | 2,09 | 2,78 |
| 7 | Цукор 0,3 Лимонна кислота 0,02 Аскорбінова кислота 0,02 | - | 2,42 | 2,10 |
| 8 | Цукор 0,2 Лимонна кислота 0,025 Аскорбінова кислота 0,025 | - | 2,34 | 2,06 |
| 9 | Цукор 0,1 Лимонна кислота 0,03 Аскорбінова кислота 0,03 | - | 2,04 | 1,24 |

* Літературні дані.

методикою О.І.Тенцової. Проби для дегустації готувались таким чином: 20,0 мг ФГПП змішували з коригуючою речовиною або сумішшю речовин, готували гранули, а потім розчиняли їх у воді й дегустували приготований таким чином розчин. Дегустацію та оцінку коригованих проб проводили, порівнюючи з некоригованим ФГПП.

В табл. 1 представлені значення числових індексів відчуття смаку та основного смаку, з яких видно, що найсолодший сахарин (300,0 од.), але в експерименті числовий індекс відчуття смаку та основного смаку ФГПП з сахарином склав лише 4,0 та 3,9. Крім того, сахарин має гіркий післямак, який погіршує гіркий смак ФГПП.

Сильним коригентом смаку ФГПП є чистий цукор. Проте він — сприятливе середовище для розвитку мікроорганізмів. Тому з метою зменшення його кількості та одержання приємного смаку досліджувались суміші цукру з лимонною та аскорбіновою кислотами. За даними табл. 1 значення індексу смаку та основного смаку ФГПП максимальне у композиції №4, яка містить 0,8 г цукру і по 0,005 г лимонної та аскорбінової кислоти. Тому ми зупинили свій вибір на суміші цих коригентів.

З врахуванням фізико-хімічних властивостей ФГПП були проведені дослідження з метою з'ясування можливостей використання різних допоміжних речовин, які широко застосовуються в

Таблиця 2

Фізико-хімічні та технологічні характеристики різних складів гранул з ФГПП

| № п/п | Склад | Зовнішній вигляд | Вологопоглинання, % | Міцність до стирання, % |
|-------|--|---|---------------------|-------------------------|
| 1 | ФГПП 0,02 Цукрова пудра 0,81 | Гранули круглі, світло-коричневого кольору, однорідні за забарвленням, при надавлюванні розсипаються | 12,3±0,2 | 81,2±2,2 |
| 2 | ФГПП 0,02 Натрію хлорид 0,02 Маніт 0,79 | Гранули круглі, світло-коричневого кольору, неоднорідні за забарвленням, при надавлюванні розсипаються | 9,8±0,3 | 80,0±2,5 |
| 3 | ФГПП 0,02 Цукор 0,80 Аскорбінова кислота 0,005 Лимонна кислота 0,005 АФЦ 0,0025 | Гранули круглі, світло-жовтого кольору, однорідні за забарвленням та розміром, при надавлюванні не розсипаються | 9,7±0,2 | 97,9±2,6 |
| 4 | ФГПП 0,02 Глюкоза 0,10 Лактоза 0,30 Цукрова пудра 0,11 Крохмаль 0,30 АФЦ 0,0025 | Гранули круглі, світло-жовтого кольору, однорідні за забарвленням та розміром, при надавлюванні не розсипаються | 9,5±0,2 | 98,0±2,1 |

Примітка. Дані таблиці є середнім значенням з п'яти визначень.

Таблиця 3

Вивільнення суми фенольних сполук ФГПП з різних складів гранул

| № п/п | Склад гранул | Кількість звільнених фенольних сполук, % | | | | | | | | | |
|-------|--|--|-------|-------|-------|-------|----------------------|-------|-------|-------|-------|
| | | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 |
| | | у лужному середовищі | | | | | у кислому середовищі | | | | |
| 1 | ФГПП 0,02 Цукрова пудра 0,81 | 45,20 | 57,40 | 75,80 | 88,25 | 90,10 | 44,00 | 52,25 | 59,15 | 85,35 | 92,20 |
| 2 | ФГПП 0,02 Натрію хлорид 0,02 Маніт 0,79 | 45,50 | 58,15 | 75,60 | 86,65 | 91,20 | 45,10 | 51,00 | 60,30 | 84,25 | 91,15 |
| 3 | ФГПП 0,02 Цукор 0,80 Аскорбінова кислота 0,005 Лимонна кислота 0,005 АФЦ 0,0025 | 45,60 | 65,20 | 75,90 | 89,60 | 95,20 | 42,20 | 50,35 | 59,10 | 81,25 | 86,00 |
| 4 | ФГПП 0,02 Глюкоза 0,10 Лактоза 0,30 Цукрова пудра 0,11 Крохмаль 0,30 АФЦ 0,0025 | 40,80 | 55,90 | 70,90 | 80,05 | 82,25 | 40,15 | 48,20 | 57,35 | 79,15 | 80,50 |

технології ліків і дозволяють створити гранули, що мають мінімальне водопоглинання та стираємість, оптимальну розчинність і максимальну швидкість вивільнення біологічно активних речовин (БАР).

З цією метою в ролі наповнювача використовували крохмаль, зволожувачі — 15% розчин цукрового сиропу, 5% розчин АФЦ, допоміжні речовини, які впливають на механічну міцність та вологопоглинання: лактозу, натрію хлорид, маніт. Критеріями оцінки якості одержаних гранул були їх розчинність, стираємість (%), вологопоглинання (%), кількісний склад БАР (%), зовнішній вигляд. Склади гранул з ФГПП наведені в табл. 2, де відображені їх фізико-хімічні та технологічні характеристики.

На стираємість гранул істотно впливають наповнювачі та зв'язуючі речовини. Як видно з даних табл. 2, крохмаль та АФЦ поліпшують міцність гранул (склади №3 та №4). Склади №1 та №2 не витримують випробування на міцність. Найменше вологопоглинання спостерігається в складах №2 та №4 при використанні лактози і маніту, які знижують гігроскопічні властивості ФГПП. Таким чином, за зовнішнім виглядом, вологопоглинанням та міцністю на стирання склади №3 та №4 задовольняють вимогам ДФ XI.

Загальновідомо, що терапевтична ефективність будь-якого препарату пов'язана з його біологічною доступністю, яка, в свою чергу, залежить від багатьох факторів. Найважливішими для твердих лікарських форм є швидкість і ступінь розчинення або вивільнення лікарських речовин з їх складу.

Існує декілька методів визначення біологічної доступності. Слід пам'ятати, що досліди на тва-

ринах є визначальними в цьому відношенні, проте вони досить трудомісткі, потребують високочутливої апаратури, досконалих методик кількісного визначення діючих речовин та їх метаболітів, спеціально підготовленого персоналу, внаслідок чого вони не знаходять широкого застосування в заводських умовах. Тому в нашій країні і за кордоном розробляють тести "in vitro", за допомогою яких можна визначати потенційну ефективність і характер дії лікарських препаратів.

В основі тесту розчинення лежить той факт, що в стандартних умовах за певний час у розчин з лікарської форми переходить певна кількість діючих речовин. Раніше вважалось, що розробка тестів розчинення та вивчення біологічної доступності необхідні лише для речовин з малою розчинністю у воді. Але результати оцінки лікарських форм для прийому в середину показали, що і для легкорозчинних речовин також можуть існувати проблеми у відношенні вивільнення з лікарської форми.

При розробці гранул ФГПП нами було вивчене вивільнення фенольних сполук з різних складів. Швидкість розчинення визначали на приладі "кошик, що обертається". В ролі середовища розчинення використовували воду під'южену (15 г NaHCO_3 в 1 л), що імітує середовище кишечника, та воду підкислену (6 мл концентрованої соляної кислоти в 1 л), що імітує середовище шлункового соку.

З даних літератури відомо, що об'єм середовища розчинення повинен бути, принаймні, в 20 разів більше, ніж об'єм, необхідний для одержання насиченого розчину речовини, яка вивчається. Розчинення проводили в 200 мл буферного розчину. При повному розчиненні ФГПП його кон-

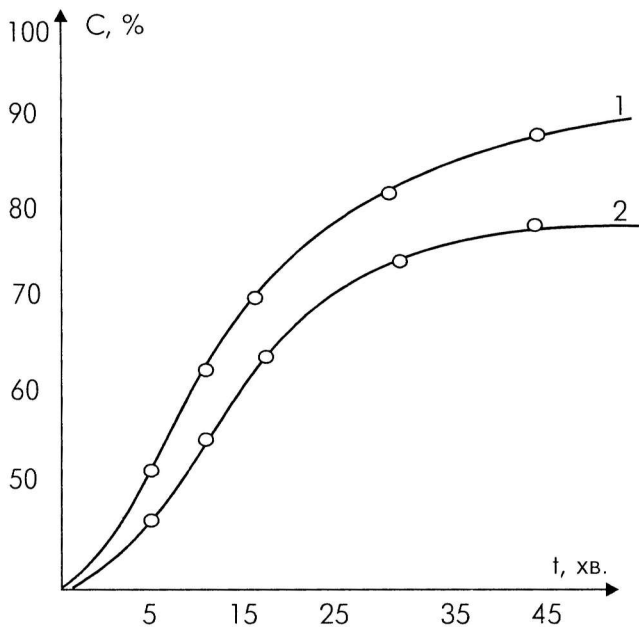


Рис. 1. Вивільнення суми фенольних сполук ФГПП з гранул у лужному середовищі: 1 — склад №3; 2 — склад №4.

центрація в розчині була далека від насиченої, що забезпечувало вільну дифузію фенольних сполук. Режим обертання був вибраний експериментально і складав 50 об./хв. Для кількісного визначення відбирались проби по 10 мл, що відповідало вимогам подібних експериментів. Результати порівняльного дослідження вивільнення суми фенольних сполук ФГПП з різних складів гранул наведені в табл. 3.

Для кожного одноразового пакета гранул (0,83 г) розраховували кількість суми фенольних сполук ФГПП, що перейшли в розчин (у відсотках від їх вмісту в одному пакеті, який приймали за 100%), як середнє значення для 5-ти одноразових пакетів. Графічне зображення динаміки вивільнення діючих речовин з гранул представлено на рис. 1 та 2.

З даних табл. 3 та рис. 1, 2 видно, що зі складів гранул №1, 2 та 3 протягом 15 хв. у лужному середовищі вивільняється понад 75% фенольних сполук, що задовольняє вимогам ДФ XI, а зі складу №4 — лише близько 70%. Протягом 45 хв. максимальне вивільнення фенольних сполук (95,2%) відбувається зі складу №3, а мінімальне (82,25%) — зі складу №4. Очевидно, це пов'язано з вмістом крохмалю та лактози.

Необхідно зазначити, що вивільнення фенольних сполук зі складів №1 та №2 відбувається практично однаково як у кислому, так і в лужному середовищі, тобто допоміжні речовини (цукрова пудра, натрію хлорид, маніт) не впливають на даний процес. Розчинність гранул №3 та №4 у лужному середовищі краща, ніж у кислому в зв'язку з наявністю в їх складі АФЦ. Це дозволяє припустити, що найбільш інтенсивне розчинення ФГПП з гранул буде відбуватись у кишечнику.

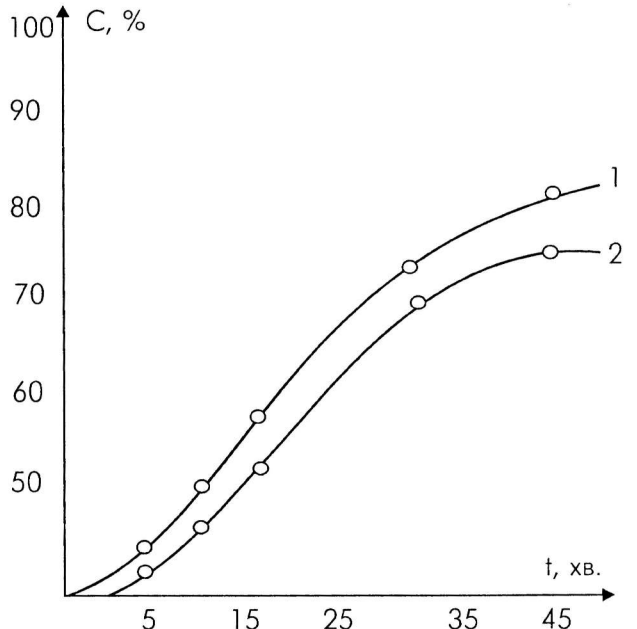


Рис. 2. Вивільнення суми фенольних сполук ФГПП з гранул у кислому середовищі: 1 — склад №3; 2 — склад №4.

Результати дослідження антимікробної активності різних складів гранул та їх впливу на гемаглютиніні коронавірусу (див. табл. 4 та 5) показали, що допоміжні речовини композиції №3 не впливають на специфічну та антимікробну активність ФГПП. Зниження антимікробної активності ФГПП стосовно всіх досліджуваних штамів спостерігається в складах №1, 2, 4, які містять цукрову пудру та глюкозу і є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Таблиця 4

Дія різних складів гранул з ФГПП на гемаглютиніні коронавірусу

| № п/п | Титр гемаглютинів до і після дії препарату на коронавірус | | |
|-------|---|----------------------------|-------|
| | склад | до | після |
| 1 | №1 | 1:128 | 1:64 |
| 2 | №2 | 1:128 | 1:52 |
| 3 | №3 | 1:128 | 1:32 |
| 4 | №4 | 1:128 | 1:43 |
| 5 | ФГПП | 1:128 | 1:32 |
| 6 | Контроль коронавірусу | 1:128 | - |
| 7 | Контроль еритроцитів | відсутність гемаглютинінів | |

У складі №3 такого негативного факту немає через присутність лимонної кислоти, яка проявляє не лише коригуючу, але й консервуючу дію. При виборі раціонального складу допоміжних речовин враховували також їх коригуючу здатність. З врахуванням всіх досліджуваних факторів нами визначений такий склад гранул на одну дозу, г: ФГПП — 0,02; цукор — 0,8; аскорбінова кислота — 0,005; лимонна кислота — 0,005; АФЦ — 0,0025.

Таблиця 5

Антимікробна активність різних складів гранул з ФГПП

| Досліджуємі зразки | Діаметр зони затримки росту мікробів, мм | | | | | | |
|--------------------|--|------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | Staphylococcus aureus ATCC 23923 | Streptococcus pyogenes | Echerichia coli ATCC 15922 | Klebsiella pneumoniae NCTC 5054 | Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 | Bacillus subtilis ATCC 6633 | Candida albicans NCTC 885-653 |
| №1 | 18 | 18 | 20 | 14 | 13 | 13 | 0 |
| №2 | 18 | 18 | 19 | 14 | 13 | 13 | 0 |
| №3 | 19 | 19 | 21 | 15 | 14 | 14 | 0 |
| №4 | 19 | 18 | 19 | 15 | 13 | 13 | 0 |
| ФГПП 10% | 20 | 19 | 21 | 16 | 14 | 18 | 0 |

Перед прийомом гранули необхідно розчинити у воді, причому її об'єм повинен бути таким, щоб гранули швидко розпадались, але й не дуже великим, щоб дитина могла його легко випити. Нами досліджувались умови прийому дози препарату та кількості води, необхідної для цього. Як видно з табл. 6, під час прийому дози ліків оптимальним є об'єм, який складає 5 мл води, що дає можливість дитині зробити один ковток.

Таблиця 6

| Препарат по 0,83 г | Кількість води, мл | Час, хв. |
|--------------------|--------------------|----------|
| 1 | 2 | 7 |
| 2 | 3 | 6 |
| 3 | 5 | 2-3 |

Таким чином, для розчинення наважки 0,83 г гранул потрібно 5 мл води кімнатної температури.

ЛІТЕРАТУРА

1. Будунова Л.А., Кондратьєва Т.С. // Фармація. — 1987. — Т. 36. — №2. — С. 12-16.
2. Детские лекарственные формы. Сообщение I. Некоторые итоги и перспективы создания / В.Н.Спиридонов, Г.В.Оболенцева, В.П.Георгиевский, С.И.Дегтярев // Фармаком. — 1992. — №2. — С. 14.
3. Дячина Е.Г. Состояние и перспективы развития производства детских лекарственных препаратов за рубежом // Хим.-фармац. пром-сть: Обзор информ. — ЦНБТИ мед. пром. — М., 1979. — Вып. 3. — С. 31.
4. Исследования по созданию жидких скорректированных лекарственных средств для детей / В.Н.Спиридонов, М.А.Трунова, И.Е.Егоров и др. Тез. докл. III Всесоюз. съезда фармацевтов. — Кишинев, 1980. — С. 83.
5. Ито Катзуоси. Характеристика лекарственных препаратов для детей // Гекан Якудзи. — 1976. — Т. 18. — №8. — С. 1415-1419.
6. Прохватило Е.И. Выбор корригентов вкуса для состава противогрибкового и противокашлевого действия. Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов. 23-24 апр. 1991 г. — Харьков, 1991. — С. 6.
7. Спиридонов В.Н. Химическое изучение и получение растительных препаратов вентонизирующего и гепатотропного действия на основе полифенолов и некоторых других соединений: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Харьков. — 1987. — 45 с.
8. Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. — Харьков. — 1993. — 45 с.
9. Хаджий Я.И., Оболенцева Г.В., Ставрова Р.Ф. Фармакотерапевтические особенности детских лекарственных форм. Тез. докл. Всесоюз. симпоз. по детским лекарств. формам. — Харьков. — 1987. — С. 6.

УДК 615.281:616.34"7123"

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ГРАНУЛ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ФЕНОЛЬНЫМ ГИДРОФИЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА (ФГПП)

С.А.Тихонова

Установлено, что вспомогательные вещества в комбинации (сахар — 0,8, лимонная и аскорбиновая кислоты — по 0,005, АФЦ — 0,0025) не влияют на коронавирусную активность ФГПП в составе гранул.

UDC 615.281:616.34"7123"

THE CREATION OF GRANULES COMPOSITION FOR CHILDREN CONTAINING THE PHENOL HYDROPHYLIC PREPARATION PROPOLIS (PhHPP)

S.A.Tikhonova

It is established, that the help-substances in combination (sugar — 0,8, ascorbinic and citricum acids — 0,005, APHC — 0,0025) have not any influence on the coronavirus activity of PhHPP in structure of granules.