

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.014.21:615.451.6

## ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ДИТЯЧИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ СОЛЕЙ ЦИНКУ

Ю.І.Губін, Т.В.Зборовська, С.М.Коваленко, Л.В.Євсєєва, О.М.Безчаснюк

Національний фармацевтичний університет

**Проведено наукові дослідження зі створення препаратів, що містять різні солі цинку. Розроблено склади таблеток, диспергованих на основі цинку ацетату дигідрату та цинку сульфату гептагідрату в кількості 10 мг та 20 мг у перерахунку на цинк. Вивчено фармакотехнологічні показники якості запропонованих таблеток. Розроблено технологію виробництва двох лікарських препаратів на основі солей цинку для застосування у педіатрії.**

Діарея у дітей, особливо в ранній період їхнього життя, — гостра проблема сьогодення. Захворювання на діарею може бути різного походження, але, як правило, воно викликається порушенням імунної системи дитини. Основною небезпекою діареї є зневоднення організму [9]. На фармацевтичному ринку України є велика кількість антидіарейних препаратів, що використовуються при всіх видах цього захворювання. Але, на жаль, немає безпечного лікарського засобу, який би відновлював природні захисні функції організму, особливо у дітей [3, 7].

ВООЗ широко рекомендує для лікування діарейних захворювань у дорослих і дітей пероральний метод регідратаційної терапії. Клінічний ефект цього методу при I і II ступенях зневоднення не поступається інфузійній терапії. Перевагами слід вважати можливість її проведення в будь-яких умовах, а також економічність.

При діареї у дітей поряд з регідратаційними розчинами ВООЗ рекомендує застосовувати розчинні або дисперговані таблетки, що містять цинк як одну з форм дитячого лікарського препарату.

Таблетки дисперговані або розчинні — це таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Перед застосуванням їх диспергують у воді до утворення гомогенної суспензії [1, 8].

Рекомендації ВООЗ містять вимоги до технологічних параметрів таких таблеток:

- кожна таблетка повинна містити 10 мг або 20 мг елементарного цинку;
- розчинення здійснюється в 5 мл води;
- час розчинення — не більше 1 хв;

- смак прийнятний для дітей, металевий присмак повинен бути повністю замаскований;
  - термін зберігання таблеток — не менше 2 років [10].
- На фармацевтичному ринку України відсутні препарати з цинком для лікування діареї у дітей [3]. Мета роботи — розробка складу і технології таблеток, диспергованих на основі солей цинку для застосування у педіатрії.

### Експериментальна частина

Всесвітньою організацією охорони здоров'я для лікування рекомендовано використовувати як діючу субстанцію: цинку сульфат, цинку ацетат або цинку глюконат, які мають рівноцінний фармакологічний ефект [9].

При виготовленні таблеток зазвичай використовуються допоміжні речовини, що надають масі для таблетування необхідні технологічні властивості, забезпечують точність дозування, необхідну міцність таблеток, здатність до розпадання та їх розчинність.

Тому при вирішенні поставленої задачі особливо увагу треба приділяти вибору допоміжних речовин.

До основних вимог щодо допоміжних речовин, які застосовуються у технології дитячих лікарських форм, слід віднести наступні:

- допоміжні речовини не повинні чинити негативної дії на організм дитини;
- повинні маскувати неприємний смак, який можуть мати лікарські речовини;
- отриманий розчин допоміжних речовин повинен утворювати гомогенну суспензію;
- мати здатність до розчинення в невеликій кількості розчинника, в якому диспергується лікарська форма;
- володіти швидкою розчинністю допоміжних речовин лікарської форми при збереженні її міцності [10].

Ці вимоги рекомендовані ВООЗ щодо виготовлення таблеток і носять специфічний характер, більш жорсткий, ніж у ДФУ та фармакопєях інших країн [8, 11].

Наказом МОЗ України від 15.01.2003 р. №8 затверджено перелік допоміжних речовин, дозво-

Таблиця 1  
Функціональне призначення компонентів [2, 6]

Найменування компонентів	Функціональне призначення
Цинку ацетат дигідрат	Діюча речовина, активна субстанція
Цинку сульфат гептагідрат	Діюча речовина, активна субстанція
<i>Допоміжні речовини</i>	
Крохмаль картопляний	Наповнювач, дезінтегратор
Крохмаль прежелатинізований	Наповнювач, дезінтегратор
Крохмаль кукурудзяний	Наповнювач, дезінтегратор
Глюкоза	Підсолоджувач
Сорбіт	Підсолоджувач, цукрозамінник
Целюлоза мікрокристалічна	Наповнювач, зв'язуюча речовина
Натрію кроскармелоза	Розпушувач
Кислота лимонна	Коригент смаку
Натрію сахаринат	Коригент смаку
Магнію стеарат	Ковзна речовина
Тальк	Ковзна речовина

лених для застосування у виробництві лікарських засобів, які (лікарські засоби) реєструються в Україні [5].

#### Результати та їх обговорення

Функціональне призначення компонентів, використаних нами в роботі, наведено в табл. 1.

У ході наукових досліджень нами проведено комплекс робіт по створенню препарату, що містить солі цинку у кількості 10 мг та 20 мг у перерахунку на цинк, у вигляді таблеток плоскоциліндричних з ризкою діаметром 7 мм та 12 мм. Результати дослідження напрацьованих зразків представлені в табл. 2 та 3.

Нами були визначені фармакотехнологічні показники якості таблеток вищенаведених складів (табл. 4 та 5).

З наведених даних можна зробити висновок, що склади 01 і 21 з цинку сульфатом та 08 і 60 з цинку ацетатом не відповідають вимогам ДФУ за фармакотехнологічними показниками: розпадання та стираність. Склади 09, 42, 27 та 61, які відповідають усім вимогам, можуть бути використані для подальших досліджень.

Для виготовлення таблеток нами були застосовані два технологічних методи виробництва: ме-

Таблиця 2

Склад та характеристики таблеток, що містять 10 мг цинку

№ протоколу	Діюча речовина	Допоміжні речовини	Метод пресування	Діаметр та маса таблетки	Спостереження
01	Цинку сульфат гептагідрат	МКЦ Крохмаль прежелатинізований Тальк Магнію стеарат	Пряме пресування	D = 7 мм m = 0,2 г	Утворюється осад з нерозчинними пластівцями
09	Цинку сульфат гептагідрат	МКЦ Крохмаль картопляний Лимонна кислота Натрію кроскармелоза Тальк	Пряме пресування	D = 7 мм m = 0,15 г	Таблетки добре пресуються, приємні на смак. Утворюється гомогенна суспензія
08	Цинку ацетат дигідрат	Сорбіт Магнію стеарат	Вологе гранулювання	D = 7 мм m = 0,15 г	Таблетки мають гарний вигляд та приємні на смак

Таблиця 3

Склад та характеристики таблеток, що містять 20 мг цинку

№ протоколу	Діюча речовина	Допоміжні речовини	Метод пресування	Діаметр та маса таблетки	Спостереження
1	2	3	4	5	6
21	Цинку сульфат гептагідрат	Глюкоза Крохмаль кукурудзяний МКЦ Магнію стеарат	Вологе гранулювання	D = 12 мм m = 0,5 г	Утворюється осад з нерозчинними пластівцями

Продовження табл. 3

42	Цинку сульфат гептагідрат	Глюкоза Крохмаль картопляний МКЦ Натрію сахаринат Магнію стеарат	Вологе гранулювання	D = 12 мм m = 0,5 г	Недостатня насипна маса та високе вологопоглинання таблеткою води з повітря
1	2	3	4	5	6

Таблиця 4

Фармакотехнологічні показники якості таблеток, що містять цинку сульфат гептагідрат [1, 10]

Параметри для таблеток	Вимоги				Серія 01	Серія 09	Серія 21	Серія 42	Примітка
	ДФУ		ВООЗ						
	7 мм	12 мм	7 мм	12 мм					
h, мм	(2,4-3,2)±0,4	(3,8-4,6)±0,5	—		2,65	2,51	3,86	4,47	Відповідає
D, мм	7±0,2	12±0,3	—		7,01	7,03	12,10	12,05	Відповідає
Середня маса, г	0,135-0,22	0,475-0,525	—		0,211	0,151	0,506	0,487	Відповідає
Міцність, Н	>20	>50	—		20,60	24,56	51,05	60,06	Відповідає
Розпадання, хв	15	15	1		4	0,83	1	1	Не відповідає ВООЗ склад 01
Стираність, %	<1	<1	—		0,70	0,89	1,20	0,90	Не відповідає ДФУ склад 21
Кількісний вміст цинку в перерахунку на середню масу однієї таблетки, мг	—	—	10	20	10	10	20	20	Відповідає

тод прямого пресування і метод вологого гранулювання.

Розглянуті технології є традиційними для виробництва таблеток і можуть бути використані на фармацевтичних підприємствах України.

Розроблена технологічна документація згідно з вимогами Настанови 42-01-2003: виробнича ре-

цептура, технологічні інструкції, інструкції по упаковці на дві технології отримання таблеток, які містять різні солі цинку [4].

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено роботи по розробці складу і технології отримання таблеток — дитячої лікарської форми антидіарейного препарату, що містить цинк.

Таблиця 5

Фармакотехнологічні показники якості таблеток, що містять цинку ацетат дигідрат [1, 10]

Параметри для таблеток	Вимоги				Серія 08	Серія 27	Серія 60	Серія 61	Примітка
	ДФУ		ВООЗ						
	7 мм	12 мм	7 мм	12 мм					
h, мм	(2,4-3,2)±0,4	(3,8-4,6)±0,5	—		3,11	3,06	3,89	3,93	Відповідає
D, мм	7±0,2	12±0,3	—		7,07	7,10	12,03	12,03	Відповідає
Середня маса, г	0,135-0,220	0,475-0,525	—		0,151	0,207	0,493	0,511	Відповідає
Міцність, Н	>20	>50	—		27,50	26,26	55,03	54,50	Відповідає
Розпадання, хв	15	15	1		1,30	0,50	0,75	0,83	Не відповідає ВООЗ склад 08
Стираність, %	<1	<1	—		0,23	0,30	1,11	0,97	Не відповідає ДФУ склад 60
Кількісний вміст цинку в перерахунку на середню масу однієї табл., мг	—	—	10	20	10	10	20	20	Відповідає

Досліджені фармакотехнологічні та органолептичні показники якості отриманих складів.

2. Технології виготовлення таблеток розчинних, розроблених традиційно, які можуть легко відтворюватися на заводах фармацевтичної галузі. Склади, що опрацьовані, відповідають усім вимогам ВООЗ і ДФУ.

3. Технологічна документація на виробництво лікарських препаратів: таблеток диспергованих для орального застосування по 0,020 г та 0,010 г на основі солей цинку розроблена згідно з вимогами Настанови 42-01-2003 "Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація" у форматі ЗТД.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Кожаскіна І.П. Оптимізація промислового виробництва ряду таблетированих препаратів: Автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. — Львов, 1996. — 20 с.
3. Компендіум 2008 — лікарські препарати: у 2-х т. / За ред. В.М.Коваленко, О.П.Вікторова. — К.: Моріон, 2008. — Т. 1. — 1128 с.; Т. 2. — 1126 с.
4. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація: Настанова 42-01-2003. — К.: МОЗ України, 2003. — 42 с.
5. Перелік допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, які (лікарські засоби) реєструються в Україні: Наказ МОЗ України від 15.01.2003 р. №8. — К., 2003. — 47 с.
6. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. / В.І.Чуєшов, Л.М.Хохлова, О.О.Ляпунова та ін.; за ред. В.І.Чуєшова. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 720 с.
7. Bhatnagar S., Natchu U.M. // *Ind. J. of Pediatrics*. — 2004. — Vol. 13, №2. — P. 991-998.
8. *European Pharmacopoeia*. — 5-th Ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2006. — 4369 p.
9. *Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhea: guidelines for policy makers and programmer managers*. — World Health Organization. — Geneva, 2006. — 36 p.
10. *Production of Zinc Tablets and Zinc Oral Solutions. Guidelines for Programmer Managers and Pharmaceutical Manufacturers*. — World Health Organization. — Geneva, 2007. — 28 p.
11. *USP 30 — NF25. The Official of Standards — Official May 1, 2007*. — 3502 p.

---

УДК 615.014.21:615.451.6

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ДЕТСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ ЦИНКА

Ю.И.Губин, Т.В.Зборовская, С.Н.Коваленко, Л.В.Евсеева, Е.М.Безчаснюк

Проведены научные исследования по созданию препаратов, которые содержат разные соли цинка. Разработаны составы таблеток, диспергированных на основе цинка ацетата дигидрата и цинка сульфата гептагидрата, в количестве 10 мг и 20 мг в пересчете на цинк. Изучены фармакотехнологические показатели качества предложенных таблеток. Разработана технология производства двух лекарственных препаратов на основе солей цинка, которые применяются в педиатрии.

---

UDC 615.014.21:615.451.6

PROSPECTS OF CREATION OF CHILD'S MEDICAL FORMS ARE ON BASIS OF SALTS OF ZINC

Yu.I.Gubin, T.V.Zborovskaya, S.N.Kovalenko, L.V.Yevseeva, Ye.M.Bezchasnyuk

The research in creating medicines containing different salts of zinc have been carried out. The compositions of tablets dispersed on the basis of zinc acetate dihydrate and zinc sulphate heptahydrate (10 mg and 20 mg zinc per tablet) have been developed. The pharmacotechnological quality indexes of the tablets proposed have been studied. Technology for manufacturing two medicines containing zinc salts for application in pediatrics has been developed.