

Для отримання швидкорозчинних (шипучих) таблеток слід обирати антиадгезійні добавки, які разом з хімічною індиферентністю володітимуть добрими змащувальними, ковзними властивостями і при цьому добре розчинятимуться у воді.

Для визначення оптимальної концентрації антиадгезійних компонентів модельні грануляти обпудрювали макроголом 6000, макроголом 4000, гліцином, кислотою фумаровою у концентраціях від 1% до 10%. Визначення сили пресування та тиску виштовхування таблеток з матриці проводили на лабораторному гідравлічному пресі ПГПР, який оснащено двома манометрами з межами вимірювання 150 кгс/см^2 та 10 кгс/см^2 за зусиллями на поверхні пуансонів.

За результатами дослідження встановлено, що найбільш оптимальними антиадгезійними властивостями володіють макрогол 4000 та макрогол 6000, при цьому найбільш інтенсивно зниження тиску виштовхування таблеток з матриці спостерігалось до концентрацій даних антиадгезійних компонентів 4% і 5% відповідно.

УДК 615.014:615.032:615.451.2

ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ОДНОДОЗОВИХ ПОЛІМЕРНИХ КОНТЕЙНЕРАХ

Шевченко В.О.

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

Вступ. За останні роки в Україні і світі спостерігається збільшення кількості серцево-судинних захворювань. Пріоритетом сучасної терапії цих захворювань протягом багатьох років є монопрепарати на основі мельдонію, які випускаються у різних лікарських формах. Таких як розчини для ін'єкцій та розчини для орального застосування в концентрації 250 мг/5 мл.

Мельдоній використовується в складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда), хронічної серцевої недостатності, дисгормональної кардіоміопатії; гострих і хронічних порушень 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) [1,3].

L-аргінін – природна речовина, яка за своїми властивостями родинна до вітамінів групи Б. Середній добовий рівень споживання L-аргініну становить 5,4 г. L- аргінін є субстратом для синтезу оксиду азоту і необхідним попередником для синтезу білків, орнітину, проліну, поліамінів, креатину, агматину. L-аргінін, який надходить з їжею, всмоктується в тонкому кишечнику і транспортується в печінку, де основна його кількість утилізується в

орнитиніновому циклі. Частина L-аргініну, що не метаболізувалася в печінці, використовується як субстрат для продукції оксиду азоту.

Найбільш часто застосовується L-аргінін при хворобах серцево-судинної системи (атеросклероз, гіпертонічна хвороба, поліпшення реологічних властивостей крові), цирозі печінки та жировому переродженню печінки, хвороби нирок (цистит, пієлонефрит, ниркова недостатність), діабеті, артритах і артрозах. Аргінін випускають у формі таблеток, порошку, рідкої форми і у вигляді капсул з дозуванням від 0,36 г до 0,5 г [2,4].

Бурштинова кислота служить універсальним проміжним продуктом обміну речовин, що виділяються при взаємодії сахаридів, протеїнів і жирів в живих клітинах. Активність сукцинатів в організмі пов'язана з виробництвом енергії, що витрачається на життєдіяльність всіх органів і систем. При збільшенні навантаження на який-небудь орган або систему організму, енергія для їх роботи в основному забезпечується в результаті процесу окислення сукцинату. Саме завдяки цьому бурштинова кислота володіє неспецифічним лікувальним ефектом при цілому ряді захворювань різної етіології. Також бурштинова кислота надає антивірусну та антигіпоксичну дію. Окислення бурштинової кислоти є необхідним ступенем в процесі засвоєння клітинами двохатомного кисню.

Терапевтичний ефект сукцинатів заснований на модифікуючому впливі на клітинний обмін речовин – клітинне дихання, транспорт мікроелементів, продукцію протеїнів. Бурштинова кислота стимулює процес надходження кисню в клітини, полегшує стрес, відновлює енергообмін, нормалізує процес виробництва нових клітин, має загальнозміцнюючий і відновлюючий ефект. Активність бурштинової кислоти в організмі людини регулюється гіпоталамусом і наднирковими залозами.

Серцю необхідно постійне надходження енергії, інакше знижується його скоротність, що незмінно призводить до порушення циркуляції крові, набряків і порушення функцій всіх органів і систем – тобто до серцевої недостатності.

У клінічній практиці препарати бурштинової кислоти застосовуються в терапії серцево-судинних патологій, при порушенні кровообігу головного мозку, для стимуляції виділення травних соків, в ролі антидоту при інтоксикаціях миш'яком, свинцем, ртуттю і в безлічі інших ситуацій. Нормалізація обміну речовин в серці і відновлення коронарного кровотоку обумовлює антиаритмічну дію сукцинатів. Відомі препарати на основі бурштинової кислоти, які випускаються у вигляді таблеток у дозуванні 0,1 г і 0,25 г [5].

Таким чином нами обрані активні інгредієнти за терапевтичною активністю подібні та їх комбінація може бути досить актуальною для лікування серцево-судинних захворювань.

Мета дослідження. Вище перелічені властивості окремих активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) стали підставою проведення досліджень з розробки комбінованого лікарського засобу (ЛЗ) для орального застосування, якій містить у своєму складі мельдоній, L-аргінін та бурштинову кислоту у

зручному для споживача однодозовому контейнері з поліетилену марки Purrel PE 3020 D виробництва фірми Basell Polyolefine GmbH, Німеччина.

Методи дослідження. Об'єктом досліджень були такі лікарські речовини як мельдоній, L-аргінін, бурштинова кислота та розчин для орального призначення на їх основі. Досліджувалися фармако-технологічні показники якості розчину, такі як опис, прозорість, кольоровість, органолептичні властивості, рН розчину у контейнерах з поліетилену.

Основні результати. На початку досліджень був визначений кількісний вміст АФІ в препараті, ґрунтуючись на дозуванні цих речовин у монопрепаратах та місткість однодозового первинного пакування, тобто поліетиленової ампули на 5 мл та 10 мл. Таким чином, вміст мельдонію в розчині склав 50 мг/мл, вміст L-аргініну 139,4 мг/мл, вміст бурштинової кислоти 47,3 мг/мл.

В основі проведення робіт по створенню оригінальної комбінації лікарських речовин був використаний методологічний підхід до фармацевтичної розробки. Якісний і кількісний склад даного ЛЗ був розроблений в результаті вивчення літературних даних та проведеної експериментальної роботи.

Для вибору оптимального складу та отримання стабільної лікарської форми у вигляді орального розчину нами насамперед досліджувалися фізико-хімічні та технологічні властивості діючих речовин.

За фізико-хімічними та фармако-технологічними показниками обрані для розробки АФІ є речовинами, які легко розчинні у воді, досить стабільні у водних розчинах. Виключення складає той факт, що за хімічною структурою вони відносять до різних груп сполучень. Так мельдоній, як похідне 3-(2,2,2-триметил-гідразин) пропіонату має нейтральні значення рН середі при розчиненні, кислота бурштинова, як представник кислот має досить кисли значення рН (2,0-3,0), L-аргінін є основа з лужними значеннями рН близько 10,0.

Тому метою наших подальших досліджень було отримання розчину, якій містить речовин з різними значеннями рН середі. Необхідність створення оптимальних меж рН розчину, як найважливішого фактору стабільності АФІ, дозволила отримати стабільну до зміни фізико-хімічних властивостей систему. Крім того, важливим фактором є майбутнє терапевтичне застосування розроблюваного ЛЗ, яке позиціонується як оральний розчин.

Для уповільнення гідролітичних процесів у розчині та запобігання створення осаду в ампулі нами використовувалися такі неводні співрозчинники як гліцерин і пропіленгліколь.

При створенні лікарських засобів у вигляді оральних розчинів велика увага приділяється їх смаковим властивостям. Після отримання розчину з обраними межами рН 6,5-7,5 нами проводилися дослідження з метою отримання розчину з прийнятними смаковими властивостями. Особлива увага приділялась тому, що бурштинова кислота має типовий кислотний смак, L-аргінін як амінокислота має специфічний запах та смак. Тому необхідно було

здійснити вибір допоміжних речовин, які здатні зменшити або усунути неприємні запахи та смак.

Враховуючи те, що загальна концентрація лікарських речовин у розчині складає близько 23%, призначення ЛЗ для певного вікового контингенту хворих, які частіше хворіють серцево-судинними захворюваннями, а також те що отриманий розчин має кислий смак нами було використано підсолоджувач з найбільшим коефіцієнтом солодощі, такий як сахарин натрію з додаванням маніту, який має властивості маскувати неприємний смак, який притаманний амінокислотам. Для корегування смаку використовували низку ароматизаторів для блокування неприємного запаху мельдонію. Це такі ароматизатори, як карамель, апельсин, м'ята, лимон. Після проведення досліджень були визначені смакові характеристики, а саме, складені смакові карти і формули смаку розроблених ЛЗ за методиками О.І. Тенцової та І.А. Єгорова.

Результати по вибору складу комбінованого ЛЗ надані в табл. 1.

Таблиця 1

Запропоновані склади комбінованого ЛЗ для орального застосування на основі мельдонію, L-аргініну та бурштинової кислоти

| Склади ДР | Опис | рН розчину | Смакові характеристики | |
|---|--|------------|----------------------------|------------------------------|
| | | | за методикою О.І. Тенцової | за методикою І.А. Єгорова |
| Сахарин натрію Пропіленгліколь Маніт Ароматизатор: Карамель | Прозорий жовтуватий розчин з характерний запахом | 6,6 | 4,2 | Слабкосолодкий, слабкокислий |
| Сахарин натрію Гліцерин Маніт Ароматизатор: Апельсин | Прозорий жовтуватий розчин з характерний запахом | 6,9 | 4,8 | Солодкий, слабкокислий |
| Сахарин натрію Гліцерин Маніт Ароматизатор: М'ята + Лимон | Прозорий жовтуватий розчин з характерний запахом | 7,1 | 4,6 | Солодкий, слабкокислий |

На підставі одержаних результатів найбільш прийнятними є зразки, які містять в якості допоміжних речовин сахарин натрію, гліцерин, ароматизатори апельсин або м'ята з лимоном.

Висновки.

1. Ґрунтуючись на методологічному підході до фармацевтичної розробки на етапі розробки складу лікарського засобу розроблені склади, які містять комбінації активних інгредієнтів мельдонію, L-аргініну та бурштинової кислоти.

2. Отримані розчини мають прийнятні межі рН близькі до нейтральних за рахунок вмісту лужної речовини аргініну та бурштинової кислоти.

3. За смаковими характеристиками обрані склади, які містять гліцерин та ароматизатори апельсин, м'яту та лимон.

Список літератури

1. Беловол А. Н. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Ліки України. – 2012. – № 1. – С. 48–53.
2. Бабушкина А. В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией / А. В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 1. – С. 24–30.
3. Верткин А. Л. Мельдоний: эффективные точки применения / А. Л. Верткин, Н. О. Ховасова, В. В. Пшеничникова, М. А. Алексеев, А. У. Абдулаева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 12 (2). – С. 94–97.
4. Дмитренко Н. П. Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез оксида азота / Н. П. Дмитренко, Т. О. Кишко, С. Г. Шандренко // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1-2 (22). – С. 137–140.
5. Коваленко А. Л. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы / А. Л. Коваленко, Н. В. Белякова // Фармація. – 2000. – №5. – С. 40–43.

УДК 615.454.1:615.281:578.81

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ БАКТЕРІОФАГІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЛОР-ОРГАНІВ

Шеремет М.П., Стрілець О.П., Стрельников Л.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Інфекції верхніх дихальних шляхів являють собою групу найбільш розповсюджених гострих захворювань, які спостерігаються в амбулаторних умовах. У зв'язку з виникненням лікарської стійкості штамів мікроорганізмів, що служать причиною розвитку гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів, гострі процеси приймають хронічного та затяжного перебігу, тому існує ризик виникнення синдрому системного запалення, а також розвитку тяжких ускладнень [1].

Спектр засобів лікування та профілактики інфекційних захворювань, поступово зменшується у зв'язку з глобальним ростом стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів [3, 4]. В сучасній клінічній практиці спостерігається тенденція до зміни спектру збудників захворювань верхніх дихальних шляхів та збільшення кількості штамів мікроорганізмів, які резистентні до антибактеріальної терапії.

Назальні лікарські засоби, як і всі засоби місцевої дії, тільки в незначній кількості всмоктуються у кров, тому вони безпечніші, та мають менше побічних ефектів у порівнянні з пероральними лікарськими засобами.