

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

базі Київської міської клінічної лікарні № 1. Адреса: м. Київ, вул. Харківське шосе, 121.

Лопаткіна Катерина Гордіївна — інженер відділу електрозварювання м'яких тканин та споріднених технологій в медицині Інституту електрозварювання ім. Є. О. Патона. Адреса: м. Київ, вул. Казимира Малевича, 11, тел.: (044) 205-17-10.

Корчак Віталій Петрович — лікар-анестезіолог, завідувач відділення Київського міського лікувального навчально-впроваджувального центру електрозварювальної хірургії та новітніх хірургічних технологій на базі Київської міської клінічної лікарні № 1. Адреса: м. Київ, вул. Харківське шосе, 121.

Петренко Олег Феодосійович — доктор ветеринарних наук, професор кафедри хірургії Національного університету біоресурсів і природокористування України. Адреса: м. Київ, вул. Героїв Оборони, 15.

Тарнавський Дмитро Володимирович — асистент кафедри хірургії Національного університету біоресурсів і природокористування України. Адреса: м. Київ, вул. Героїв Оборони, 15.

Кузик Петро Васильович — кандидат медичних наук, доцент, лікар — морфолог Київської міської клінічної лікарні № 1. Адреса: м. Київ, вул. Харківське шосе, 121, тел.: (044) 560-89-70.

УДК 615.014:615.032:615.456:615.451.2

КОРЕКЦІЯ ОРГАНОЛЕПТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ОРАЛЬНОГО РОЗЧИНУ, ЯК ЕТАП ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ

В. О. Шевченко, С. М. Ролік-Аттіа

**Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету, м. Харків**

Вступ. В роботі наведено методологічний підхід, який включає принцип загальної стратегії досліджень одного з етапів фармацевтичної розробки, а саме, розробку складу комбінованого лікарського засобу на прикладі корекції органолептичних властивостей орального розчину.

Мета. Обґрунтування складу (вибір смакових коригентів) при розробці лікарських засобів на основі мельдонію у комбінації з L-аргініном та бурштиновою кислотою.

Матеріали і методи. Для досліджень були взяті модельні складі з вибраними концентраціями діючих та допоміжних речовин (коригентів смаку та запаху). Показники якості модельних сумішей визначалися органолептичними методами.

Результати і висновки. Впроваджені основні принципи і методологія фармацевтичної розробки орального лікарського засобу. Обрано його склад у формі орального розчину в однодозових ампулах з поліетилену.

Ключові слова: оральний лікарський препарат, фармацевтична розробка, мельдоній, L-аргінін, бурштинова кислота, коригенти смаку.

Вступ. Вивчення можливості посилення або збереження позитивного лікувального ефекту препаратів створює можливість використання комбінацій діючих речовин як однієї терапевтичної групи, так і представників різних терапевтичних груп. Конкурентоспроможність нового комбінованого лікарського препарату (ЛП) визначається сукупністю властивостей, які відрізняють його в порівнянні з аналогічними за дією монопрепаратами, і відповідають вимогам практичної охорони здоров'я і запитам пацієнтів. Крім того, розробка складу нового комбінованого ЛП базується на забезпеченні певних показників якості, що можуть виконувати не тільки основне призначення, але і забезпечувати стабільність і комфортність при застосуванні [4].

У розрізі фармацевтичної розробки (ФР) комбінованого ЛП, діючі речовини, які добре вивчені, безпечні, ефективні, їх комбінація заснована на можливості отримання стабільної при їх спільній присутності лікарській формі.

Сполуки, що оптимізують утилізацію кисню і обмін енергетичних субстратів в кардіоміоцитах отримали назву міокардильних цитопротекторів. До них відносяться парціальні інгібітори β-окислення жирних кислот, представником яких є мельдоній [5]. В умовах ішемії, мельдоній сприяє відновленню рівноваги процесів, пов'язаних з доставкою і споживанням кисню в клітинах, попереджає порушення транспортування АТФ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

[3]. Ефективність фармакологічної дії мельдонію, а також його комбінація з L-аргініном на тлі L-NAME-індукованого дефіциту оксиду азоту розташована в наступній послідовності: мельдоній + L-аргінін > мельдоній > L-аргінін [7].

Бурштинова кислота служить універсальним проміжним продуктом обміну речовин, що виділяються при взаємодії сахаридів, протеїнів і жирів в жирових клітинах. Активність сукцинатів в організмі пов'язана з виробництвом енергії, що витрачається на життєдіяльність всіх органів і систем, яка забезпечується в результаті окислення сукцинатів [8].

Таким чином, фармакологічна корекція енергетичного метаболізму, різноманіття фармакологічних властивостей мельдонію, відкриває нові перспективи в розробці на основі його комбінації з L-аргініном і бурштинової кислотою.

Мета. Окреслити нові перспективи в розробці лікарських засобів (ЛЗ) на основі мельдонію у комбінації з L-аргініном та бурштиновою кислотою. На прикладі вибору смакових коригентів обґрунтувати методологічний підхід до розробки складу комбінованого ЛЗ у вигляді орального розчину в однодозових ампулах з поліетилену.

Матеріали і методи. Для досліджень були взяті модельні склади з обраними концентраціями активних субстанцій (мельдонію, L-аргініну та бурштиновою кислотою). В якості допоміжних речовин для оптимізації органолептичних властивостей препарату були використані коригенти смаку і запаху, що дозволені до застосування в Україні [6]. Оцінку коригуючих речовин в модельних сумішах проводили методом граничних концентрацій, по методикам Тенцової А.І. та Єгорова І.А. [1].

Результати. У процесі експериментального дослідження проектування складу і технології приготування комбінованого ЛП впроваджені основні принципи і методологія ФР орального ЛЗ, що включають отримання розчину з прийнятними смаковими властивостями. На першому етапі ФР проведені дослідження з вибору оптимального складу комбінованого ЛЗ, для чого, насамперед, визначені фізико-хімічні властивості активних інгредієнтів. Субстанція мельдонію — білий кристалічний порошок із слабким запахом, гіркою смаку, легко розчинний у воді, важко розчинний в спирті, в розчинах має нейтральні значення

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

pH середовища [10]. L-аргінін — білий або майже білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді (1:10), мало розчинний в спирті (0,01:100), будучи основою у водних середовищах створює лужні значення pH, має гіркуватий смак. Бурштинова кислота — білий кристалічний порошок, розчинний у воді та спирті, кислий на смак [10].

Виходячи з цих фізико-хімічних властивостей діючих речовин, можна припустити, що у водному середовищі між лужним реагентом L-аргініном і бурштиновою кислотою відбувається реакція з утворенням солі L-аргініну сукцинату в еквімолярних співвідношеннях. Як сіль, утворена слабкою основою і слабкою кислотою, у водному середовищі значення pH може знаходитись в слабкокислих або слаболужних межах, що не буде значно впливати на смакові характеристики отриманого розчину.

Для маскування смаку діючих речовин використовували технологічний метод коректування смаку за рахунок додавання у розчин підсолоджувачів та ароматизаторів.

Досліджені смакові якості вхідних речовин, їх концентрації (загальна концентрація діючих речовин близько 24 %) і з урахуванням способу застосування розроблювального ЛЗ, нами в якості коригентів смаку використовувалися інтенсивні підсолоджувачі, що мають високий коефіцієнт солодкості, наприклад, сахарин натрію (Kсол.=450) (фірма «JMC Sijhporation», Корея).

Для маскування смаку амінокислот використовували маніт (фірма «Merck», Німеччина), який також має солодкий смак (Kсол.=0,3). Для поліпшення смакових властивостей отриманого розчину в якості ароматизаторів були апробовані апельсин, 9944-AT (фірма «Officina Degli Aromi-Amyris», Франція), лимон (фірма «Bell Flavors & Fragrances GmbH», Німеччина), м'ята (фірма «Tato SRL», Італія), альпійські трави (фірма «Symrise AG», Німеччина) [9, 11]. Якість допоміжних речовин відповідає вимогам Європейської фармакопеї та фірм-виробників.

Після проведення преформуляції та вибору стабілізаторів, ґрунтуючись на органолептичних властивостях розчинів, були обрані три модельні суміші з визначеним якісним та кількісним вмістом допоміжних речовин. Приклад з остаточного вибору оптимального складу комбінованого препарату наведений в таблиці 1.

**Результати досліджень
по вибору складу комбінованого препарату.**

№	Склади модельних сумішей, %	Метод визначення числових індексів (основний смак)	Органо-лептичний метод оцінки коригентів (індекс смаку)	Метод оцінки смаку за допомогою літерних та числових індексів (формула смаку)
1.	ЛР — 23,67 Сахарин натрію — 0,05 Маніт — 3,0 Пропіленгліколь — 9,0 Альпійські трави — 0,05	3,8	4,1	Г2О2 Слабо гіркий, слабо солодкий
2.	ЛР — 23,67 Сахарин натрію — 0,1 Маніт — 4,0 Гліцерин — 6,0 Апельсин — 0,05	4,6	4,8	Г1О3 Не гіркий, солодкий
3.	ЛР — 23,67 Сахарин натрію — 0,15 Маніт — 4,0 Гліцерин — 7,0 М'ята — 0,03 Лимон — 0,03	4,2	4,6	Г1О4 Не гіркий Сильно солодкий

Як видно з таблиці 1, по всім випробовуваним методам найбільші бали за смаковими відчуттями отримала модельна суміш № 2, що і послужило підставою для визначення складу комбінованого ЛЗ. Таким чином, наявність широкого асортименту підсолоджувачів та ароматизаторів, що застосовуються у фармацевтичній технології, багатофакторність органолептичних характеристик вимагає індивідуального підходу до вирішення конкретних завдань і здійснюється експериментально.

Висновки.

1. Рішення проблеми корекції неприємного смаку лікарських препаратів на етапі розробки лікарської форми є актуальним і складним завданням.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Незважаючи широкий асортимент підсолоджувачів та ароматизаторів, що застосовуються у фармацевтичній практиці, багатофакторність органолептичних характеристик вимагає індивідуального підходу до рішення конкретних завдань і здійснюється емпірично.

3. На основі проведених досліджень обраний склад нового комбінованого лікарського засобу у формі орального розчину з прийнятними смаковими властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н. Б. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2015. — № 4 (13). — С. 64–73.
2. Лабенська І. Б. Бурштинова кислота — потенційний фармакофор при моделюванні нових біорегуляторів на основі азотовмісних гетероциклів / Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2016. — № 2 (48). — С. 3–13.
3. Кальвиньш И. Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии / И. Я. Кальвиньш. — Рига: ПАО «Grindex», 2001. — 5 с.
4. Кашуцкий С. Стратегия фармацевтической разработки продуктов и процессов с учетом требований ICHQ8 (R2) / С. Кашуцкий // Фармацевтическая отрасль. — 2010. — № 5 (22). — С. 78–83.
5. Маколкин В. И. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца / В. И. Маколкин, К. К. Осадчий // Concilium Medicum. — 2004. — Том 6, № 5. — С. 304–307.
6. Наказ МОЗ України № 339 «Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу» від 19.06.2017.
7. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте / Е. В. Артюшкова, М. В. Покровский, Е. В. Артюшкова [и др.] // Курский научно-практ. вестник «Человек и здоровье». — 2010. — № 32. — С. 5–10.
8. A review taste masking techniques in pharmaceuticals / S. B. Ahire, V. H. Bankar, P. D. Gayakwad, S. P. Pawar // Pharma Science Monitor. — 2012. — V. 3, № 3. — P. 68–82.
9. European Pharmacopoeia. — 8th Edition. — Strasborg Cedex, France, 2013. — 3655 p.
10. Taste masking techniques: an updated review / B. Nayak, D. Sharma, P. Ellaiah, S. Sahoo // J. of pharm. science and bioscientific research. — 2012. — V. 4(3). — P. 202–209.

**Коррекция органолептических свойств
орального раствора, как этап фармацевтической
разработки нового комбинированного препарата**

В. А. Шевченко, С. М. Ролик-Аттиа

**Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национального фармацевтического университета, г. Харьков**

Введение. В работе приведен методологический подход к одному из этапов фармацевтической разработки, а именно, к подбору состава комбинированного лекарственного средства, включая выбор вспомогательных веществ, таких как солюбилизаторы и вещества для коррекции органолептических свойств орального раствора.

Цель. Обоснование состава (выбор солюбилизатора и вкусовых корригентов) при разработке лекарственных средств на основе мельдония с различными комбинациями L-аргинина и янтарной кислоты.

Материалы и методы. Для исследований были взяты модельные составы с выбранными концентрациями активных субстанций и вспомогательных веществ (стабилизаторов, соразработителей и корригентов вкуса и запаха). Показатели качества модельных смесей определялись физико-химическими методами.

Результаты и выводы. Внедрены основные принципы и методология фармацевтической разработки орального лекарственного средства. Подобран состав в виде орального раствора в однодозовых ампулах из полиэтилена.

Ключевые слова: оральный лекарственный препарат, фармацевтическая разработка, мельдоний, L-аргинин, янтарная кислота, корригенты вкуса.

**Correction of organoleptic properties of oral solution,
as a stage of pharmaceutical development of a new
combination drug**

V. O. Shevchenko, S. M. Rolik-Attia

**Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement
National University of Pharmacy, Kharkiv**

Introduction. This paper offers a methodological approach to one of the stages of pharmaceutical development, namely,

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

the selection of the constituents for a combination drug, which includes the selection of auxiliary substances such as solubilizers and substances for the correction of the organoleptic properties of the oral solution.

Aim. Substantiation of the composition (the choice of solubilizer and flavouring corrigents) in the development of drugs based on meldonium with different combinations of L-arginine and succinic acid.

Materials and methods. Model compositions with selected concentrations of active substances and excipients (stabilizers, co-solvents and corrigents of taste and smell) were taken for researches. Indicators of quality of model blends were determined by physical and chemical methods.

Results and conclusions. Introduced basic principles and methodology of pharmaceutical development of an oral medicinal product. Its composition in the form of an oral solution in one-dose polyethylene ampoules was chosen.

Key words: oral drug, pharmaceutical development, meldonium, L-arginine, succinic acid, taste corrigents.

Відомості про авторів:

Шевченко В'ячеслав Олександрович — кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, пл. Захисників України 17, тел.: (057) 732-27-98.

Ролік-Аттія Світлана Миколаївна — кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. Адреса: м. Харків, пл. Захисників України 17, тел.: (057) 732-27-98.