

УДК 615.451.2 : 615.233 : 615.014.2

ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ОСНОВИ СИРОПУ ПРОТИКАШЛЕВОЇ ДІЇ

Зубченко Т.М., Серeda Є. Р., Разі Монсеф

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Кашель – симптом, що супроводжує більшість захворювань органів дихання. З точки зору фізіології, являє собою складно рефлекторну захисну реакцію, спрямовану на видалення з дихальних шляхів надлишкового слизу і сторонніх тіл. За своїм характером кашель буває сухий (непродуктивний) і вологий (продуктивний). За тривалістю ділиться на гострий (до 3-х тижнів), затяжний (від 3-х тижнів до 3-х місяців) і хронічний (більше 3-х місяців). З огляду на те, що кашель є саме захисною реакцією при різних захворюваннях, основним завданням терапії є не усунення, а полегшення його перебігу. Саме в таких випадках призначають протикашльові засоби природного походження. У терапії вологого кашлю вживають відхаркувальні і муколітичні засоби. Однією з різновидів лікарських форм протикашлевої дії є сиропи з фітопрепаратами. Перспективність лікарських засобів в формі сиропів обумовлена низкою переваг: висока біодоступність, різноманітність способів призначення, простота і зручність застосування в дитячій і геріатричній практиці, можливість маскування неприємного смаку.

Мета дослідження. Вивчення впливу концентрації допоміжних речовин при розробці складу та технології екстемпорального протикашлевого засобу для забезпечення оптимальної в'язкості сиропів на основі рослинних екстрактів.

Методи дослідження. З метою теоретичного обґрунтування складу та розробки технології екстемпорального сиропу протикашлевої дії нами були вивчені фармако-технологічні властивості основи сиропу з різними загусниками. Динамічну в'язкість визначали за допомогою віскозиметра Кеплера (ДФУ 2.0,) [1]. Густину визначали за допомогою пікнометра [ДФУ 2.0].

Основні результати. Дослідження проводили на модельних зразках основи сиропу з використанням різних підсолоджувачів та загусників. Базовими допоміжними речовинами (основами) в складі сиропів є підсолоджувачі. Всі вживані в фармацевтичній і харчовій промисловості підсолоджувачі можна розділити на речовини природного походження і синтетичні. Основною з підсолоджувальних речовин природного походження є цукор (сахароза) [2]. Знаходять широке застосування заміники сахарози (фруктоза, глюкоза, ксиліт, сорбіт, гліцерин і ін.). Ці речовини мають свої переваги і недоліки. Так, фруктоза і сорбіт повільно всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, не суттєво впливаючи на вміст цукру в крові, мають антикаріогенні властивості. Однак технологічні труднощі при виробництві фруктози істотно обмежують її широке використання при виготовленні ліків.

Сорбіт же має ряд небажаних ефектів таких, як нудота, запаморочення, метеоризм. До недоліків сорбіту відносять також характерний «металевий» присмак.

Допоміжні речовини, що використовують у виготовленні сиропів, представлені різними класами: підсолоджувачі, загусники, консерванти, коригенти, спів розчинники, стабілізатори. Вибір допоміжного інгредієнта того чи іншого класу залежить від активних субстанцій та сукупності інших допоміжних речовин, які входять до складу лікарського препарату. Проте, враховуючи сучасні вимоги до якості, застосування допоміжних речовин має бути сфокусовано на їх безпечності, мінімальній кількості у технології.

Сиропа це лікарська форма, що поєднує в собі не тільки принцип коригування, але і консервації. Оптимальною консервуючою основою вважається 64% розчини сахарози в воді. Висока концентрація цукру створює високий осмотичний тиск в сиропі, який перешкоджає зростанню і розвитку мікроорганізмів при зберіганні [2, 3, 4].

Асортимент підсолоджувачів, які застосовуються у складі сиропів, представлених на фармацевтичному ринку України у відсотковому співвідношенні наведено на рис. 1.

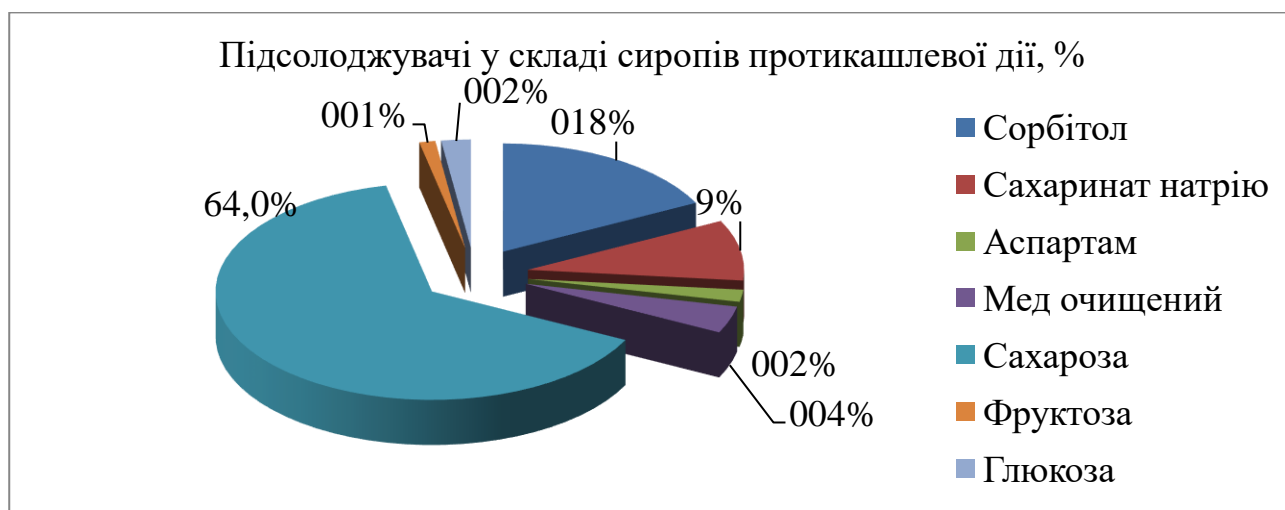


Рис.1 Асортимент підсолоджувачів у складі сиропів протикашлевої дії, представлених на фармацевтичному ринку України

З аналізу асортименту підсолоджувачів (рис. 1) можна зробити висновок, що в складі відхаркувальних сиропів з фітопрепаратами як підсолоджувач в сиропах переважає застосування сахарози (64 %) – наприклад, вітчизняні сиропи кореня алтеї, солодки, пертусин, препарати зарубіжних виробників, такі як Туссамаг, Гербіон, Евкабал, Травісил, Доктор МОМ. Рідше використовуються похідні вуглеводнів сорбітом, мед, глюкоза, фруктоза, або їх комбінації [2-3], серед синтетичних сполук – натрію сахаринат (9 %), аспартам (1,8 %). Проте частка сахарози у зарубіжних виробників становить 35 % проти 80 % у вітчизняних виробників. Зарубіжні виробники у виготовленні сиропів надають перевагу іншим підсолоджувачам (сорбіту, мальтозі, лактозі), тоді як у вітчизняних виробників в якості підсолоджувача і надалі переважає сахароза, що має суттєві обмеження через небажане вживання певними категоріями хворих (цукровий діабет, ожиріння, педіатрія, геріатрія).

Методом експертних оцінок була встановлена оптимальна в'язкість сиропів, що забезпечує зручність застосування і точність дозування – близько 60 мПа/с [3, 4].

Розчини сорбіту навіть в концентрації 50% не забезпечують оптимальної в'язкості. З підвищенням концентрації посилюється неприємний металічний смак сорбіту та побічні ефекти.

За літературними даними аналіз асортименту загусників, що застосовуються у складі сиропів протикашлевої дії, представлених на фармацевтичному ринку України, показує, що загусниками є похідні целюлози (гідроксиетилцелюлози (ГЕЦ) та метилцелюлоза (МЦ) – 50 і 24 % відповідно) та камеді (ксантанова та трагакантова (23 %)). Перевага вказаних загусників пов'язана з їх безпечністю, та позитивним впливом на здатність підвищувати колоїдну стабільність сиропу та покращувати його споживчі властивості [2].

Співвідношення вітчизняних та закордонних виробників сиропів протикашлевої дії, що використовують загусники, представлених на фармацевтичному ринку України, показують, що вітчизняні виробники ще не достатньо (15%) вводять до складу сиропів загусники як допоміжні речовини з метою підвищення стабільності лікарського препарату. Використання загусників як допоміжних речовин в складі сиропів протикашлевої дії надає можливість зменшити кількість цукрів у складі сиропу а також покращити споживчі властивості препарату. Тому в якості осново утворюючих ми використовували не тільки сорбіт, але і суміші сорбіту з сахарозою (2: 1,5) і сорбіту з фруктозою (2: 1,5) де сахароза і фруктоза використовувалися в якості коригента смаку. Концентрація сорбіту коливалася від 20 до 35%. В якості загуснику використовували МЦ (в концентрації 1-2 %) і ГЕЦ (в концентрації 0,3-0,7 %).

Основи сиропів з різними загусниками готували за такою методикою. Розраховану кількість сорбіту, сумішей сорбіту з сахарозою або сорбіту з фруктозою заливали невеликою кількістю води очищеної і залишали на кілька хвилин для розпушення і кращого розчинення при нагріванні. Потім нагрівали склад, при цьому давали закипіти один раз до отримання прозорого розчину. Після повного охолодження в розчин вносили розраховану кількість МЦ, залишаючи до повного розчинення в прохолодному місці, або ГЕЦ, залишаючи до повного розчинення при кімнатній температурі, постійно перемішуючи, щоб уникнути утворення грудочок. Після повного розчинення об'єм розчину доводили водою очищеної до 100 мл.

Вимірювання динамічної в'язкості проводили на віскозиметрі Кеплера з падаючою кулькою при температурі $(20 \pm 0,1)$ °С за методиками, наведеними в ДФУ (стаття 2.2.8) [1]. Для проведення обчислень визначали густину отриманих розчинів за допомогою пікнометра відповідно до методики ДФУ (стаття 2.2.5) [1]. Результати наведені в табл. 1. На основі проведених досліджень встановлено, що оптимальну в'язкість мають сиропи, що містять в своєму складі 35 % сорбіту або сорбіт: фруктоза (сахароза) в співвідношенні (2,0: 1,5) з додаванням 0,5 г загусника ГЕЦ (модельні зразки № 6, 8, 9).

Таблиця 1. Показники в'язкості і густини модельних зразків сиропів з використанням загусників

№ зразка	Склад зразків основи	Динамічна в'язкість, мПа с	Густина г/см ³
1	Сорбіт (35 %), МЦ (1 %)	43,083 ± 1,433	1,1374 ± 0,0166
2	Сорбіт (35 %), МЦ (2 %)	65,457 ± 2,842	1,1317 ± 0,0160
3	Сорбіт + сахароза (20 +15) %, МЦ (2 %)	67,976 ± 1,323	1,1281 ± 0,0149
4	Сорбіт +фруктоза (20 +15) %, МЦ (2 %)	62,886 ± 2,168	1,1086 ± 0,0112
5	Сорбіт (35 %), ГЕЦ (0,3 %)	46,056 ± 2,542	1,1400 ± 0,0213
6	Сорбіт (35 %), ГЕЦ (0,5 %)	59,166 ± 2,482	1,1424 ± 0,0214
7	Сорбіт (35 %), ГЕЦ (0,7 %)	89,457 ± 1,792	1,1412 ± 0,0189
8	Сорбіт + сахароза (20 +15) % ГЕЦ (0,5 %)	57,477 ± 1,866	1,1431 ± 0,0233
9	Сорбіт +фруктоза (20 +15) % ГЕЦ (0,5 %)	61,166 ± 2,482	1,1424 ± 0,0214

Обґрунтований оптимальний склад модельних зразків основи сиропу, був використаний в подальших дослідженнях по створенню сиропу протикашлевої дії.

Висновки. Вивчено фармако-технологічні характеристики зразків основи екстемпорального сиропу протикашлевої дії з різним вмістом загусників. Отримані результати, дозволили провести цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки оптимального складу препарату у формі сиропу для перорального застосування.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1032 с.
2. Синева Т. Д., Потехина Т. С., Витенберг И. Г. Разработка технологии и стандартизации качества сиропа сорбита как дисперсионной среды лекарственных препаратов для детей. Хим.-фарм. журн. 2007. Т.7, № 12. С. 26–29.
3. Технологічні дослідження з розробки основи коригованої лікарської форми / Вишневська Л. І. та ін. ScinceRise. 2016. Vol. 4, № 4 (4). С. 4–9.
4. Шмалько А. А., Вишневская Л. И., Мегалинский В. А. Исследования по выбору несхаранной основы для растительного сиропа [Текст]. Республиканский научный журнал «Вестник». 2015. Т. 4, № 73. С. 116–119.
5. European Pharmacopoeia [Text]. Council of Europe. Strasbourg, 2004. P. 4800–4801.