

Дослідження з метою одержання маси для пресування

гумок жувальних лікувальних «Лізодент С»

Маслій Ю.С., Рубан О.А., Колісник Т.Є.

Кафедра заводської технології ліків

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

julia.masliy@gmail.com

Одним з актуальних напрямків розвитку сучасної фармацевтичної технології є розробка лікарських засобів у формі гумок жувальних лікувальних (ГЖЛ), які добре сприймаються пацієнтами, зручні у застосуванні та характеризуються високою біодоступністю. ГЖЛ під умовною назвою «Лізодент С» для застосування у стоматологічній практиці, що розробляються на кафедрі ЗТЛ НФаУ, як АФІ містять лізоциму гідрохлорид (Bouwhuis Enthoven, Нідерланди) і аскорбінову кислоту (Foodchem, Китай). Запропоновані гумки отримують шляхом пресування на таблеткових машинах, використовуючи як жувальну основу композицію Health in Gum[®] марки PWD-01 (Cafosa, Іспанія). Для надання гарних смакових властивостей лікарському засобу, що розробляється, до складу гумок також було введено інтенсивний підсолоджувач сукралозу (Solo Sucralose-Non Micronised NF, V.B. Medicare PVT. LTD., Індія) та смакову добавку NAT APPLE FLAVOR WONF (Kerry Inc., Малайзія), які були обрані на підставі результатів попередньо проведених органолептичних та мікроскопічних досліджень.

Було встановлено, що суміш АФІ з жувальною основою являє собою полідисперсну систему, що може призвести до її розшарування у процесі пресування. Тому головним завданням при розробці пресованих ГЖЛ виявилось одержання однорідної суміші, що підлягає пресуванню. Це, своєю чергою, вимагає проведення попередньої грануляції субстанції лізоциму гідрохлориду, який характеризується дрібнодисперсністю, гігроскопічністю та недостатніми для здійснення прямого пресування фармакотехнологічними властивостями. Для уникнення окиснення аскорбінової кислоти при контакті із зволожувачем цю субстанцію раціонально вводити у суміш для пресування шляхом преміксінгу з гранулятом лізоциму гідрохлориду і гумовою основою.

З метою виключення негативного впливу допоміжних речовин на тканини ротової порожнини, грануляцію лізоциму гідрохлориду було вирішено проводити з використанням етанолу 96 %, який дозволяє швидко отримувати якісні гранули. Для одержання ГЖЛ встановлені кількості лізоциму гідрохлориду, сукралози та порошкової смакової добавки перемішували у змішувачі та зволожували етанолом 96 %. Суміш гранулювали крізь сито з діаметром отвору 2,0 см, висушували при кімнатній температурі та знову гранулювали крізь

сито з діаметром отвору 1,0 см.

Мікроскопічним аналізом встановлено, що отримані гранули лізоциму гідрохлориду за своїм розміром та формою подібні до гранул композиції НіГ марки PWD-01, що також підтверджено дослідженням фракційного складу. Фактор форми обох зразків наближається до 1, що свідчить про ізодіаметричність частинок досліджуваних зразків. Тобто проведення грануляції привело до однорідності даної суміші – основну фракцію НіГ марки PWD-01 та одержаного грануляту складають частинки з розміром $1,0 > n \geq 0,7$.

Оскільки попередньо встановлено, що субстанція лізоциму гідрохлориду є гігроскопічною речовиною, нашим наступним завданням стало вивчення вологосорбційної здатності його грануляту. Як показали результати вологопоглинання, гранулят лізоциму гідрохлориду також характеризується гігроскопічністю – при значеннях відносної вологості 40, 60 та 75 % приріст маси зразків за 24 год становив 1,40, 6,89 та 7,19 % відповідно, що перевершує дані з вологопоглинаючої здатності чистої субстанції лізоциму гідрохлориду на 0,10, 0,70 та 0,40 % відповідно. Отже, питанням, що потребує урахування при розробці ГЖЛ «Лізодент С», є зниження вологосорбційної здатності грануляту шляхом введення до складу препарату вологопоглинаючих агентів або дотримання 40 % відносної вологості навколишнього середовища у процесі виготовлення жувальних гумок.

Дослідження фармакотехнологічних властивостей грануляту лізоциму гідрохлориду, проведене за вимогами ДФУ 2.1, показало, що перетворення порошку лізоциму гідрохлориду у гранулят покращило його фармакотехнологічні характеристики. Це, насамперед, дало змогу виключити використання вібропристрію при вивченні текучості грануляту та пришвидшити час його витікання до 8 сек/100 г, що відрізняється від текучості субстанції лізоциму гідрохлориду на 14 сек. За кутом природнього укусу, а також значеннями показника стисливості та коефіцієнта Гауснера текучість грануляту також характеризується як хороша.

Таким чином, змішування грануляту лізоциму гідрохлориду, аскорбінової кислоти та жувальної основи НіГ марки PWD-01 призвело до отримання однорідної суміші, що підтверджено кристалографічним аналізом. Але вологопоглинаюча здатність утвореної маси для пресування не знизилась, а навпаки збільшилась при відносній вологості 60 та 75 % до 7,88 і 9,08 % відповідно, що пов'язано з наявністю у суміші таких гігроскопічних компонентів, як лізоциму гідрохлорид та жувальна основа. При цьому вологопоглинання суміші при 40 % відносній вологості знаходилось приблизно на одному рівні – 0,30 % впродовж 24 год спостереження. Це підтверджує попередні висновки щодо створення відповідних умов при отриманні ГЖЛ, а саме 40 % відносної вологості навколишнього середовища.

Проведені фармакотехнологічні дослідження одержаної маси для пресування також показали кращі результати у порівнянні з показниками окремих компонентів, що утворюють цю суміш. За усіма дослідженими властивостями утворена маса для пресування має хорошу текучість, що забезпечить однорідність її дозування та отримання якісних пресованих ГЖЛ.

Висновки.

1. Встановлено, що використання попередньої грануляції призвело до більш однорідного розподілу діючих речовин в масі жувальної гумки і поліпшило їх технологічні властивості у порівнянні з простим змішуванням речовин.

2. Досліджувана маса для пресування ГЖЛ, утворена шляхом змішування грануляту лізоциму гідрохлориду і жувальної основи з преміксінгом аскорбінової кислоти, характеризується гігроскопічністю, що вимагає введення до її складу вологопоглинаючих агентів.

3. На підставі результатів вологосорбційної здатності одержаної суміші для пресування запропоновано проводити процес отримання ГЖЛ при 40 % відносній вологості навколишнього середовища.

Література:

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. Т. 1 / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1128 с.

2. Маслій Ю. С., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Вибір інтенсивного підсолоджувача у складі лікувальної жувальної гумки, що розробляється. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 5–6. С. 70–79.

3. Aslani A., Rostami F. Medicated chewing gum, a novel drug delivery system. *J. Res. Med. Sci.* 2015. Vol. 20 (4). P. 403–411.

4. Belmar J., Ribé Marc. Eye on Excipients. Health in Gum by Cafosa. Barcelona, Spain. As appeared in *Tablets & Capsules*. January 2013. URL: <http://www.healthingum.com/pdf/Eye%20on%20excipients.pdf>.

5. Cafosa Health Решения на базе жевательной резинки для здоровья и хорошего самочувствия. URL: <http://www.cafosa.com> or <http://www.healthingum.com>.

6. Dhiraj A. Khairnar, Avinash B. Darekar, Ravindra B. Saudagar. Medicated Chewing Gum is an Excellent Drug Delivery System for Self Medication. *AJPTech*. 2016. Vol. 6 (1). P. 24–30.

7. Shahid Mohammed S., Niranjana Babu M. Medicated chewing gum – an overview. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*. 2014. Vol. 3 (4). P. 277–289.