

Рекомендована д.ф.н., академіком АНТК України В.І.Чуєшовим

УДК 615.281:616.34"7123"

РОЗРОБКА СКЛАДУ ГРАНУЛ ДЛЯ ДІТЕЙ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФІЛЬНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ (ФГПП)

С.О.Тихонова

Українська фармацевтична академія

Встановлено, що допоміжні речовини в комбінації (цукор — 0,8, лимонна та аскорбінова кислоти — по 0,005, АФЦ — 0,0025) в складі гранул не впливають на коронавірусну активність ФГПП.

Пероральне призначення ліків дитині не пов'язане з больовими або болісними відчуттями. Найбільш прийнятними лікарськими формами педіатричних препаратів є рідкі: сиропи, суспензії, розчини, еліксири, краплі та тверді форми — гранульовані порошки в одноразових пакетах [3, 5].

При аналізі позитивних і негативних якостей вказаних лікарських форм було встановлено, що останні форми вигідно відрізняються від перших рядом переваг:

- гранульовані порошки практично не містять вологи, що різко гальмує в них протікання фізико-хімічних і мікробіологічних процесів і сприяє збільшенню строків придатності;

- розчинення їх у воді перед прийманням і швидке використання виключає необхідність введення великої кількості стабілізаторів, що спрощує розробку, економить матеріали й знижує навантаження наповнювачів на організм дитини;

- трудозатрати на фасування гранульованих порошків в одноразові пакети в 2 рази нижчі, ніж у склотару, крім того, вони більш компактні, простіші в зберіганні та транспортуванні, а також не потребують захисту від самовільного відкриття дітьми;

- для більшості вікових груп дітей усувається необхідність у комплектуванні одноразових упаковок дозуючими пристосуваннями, бо доза в залежності від віку може регулюватись кількістю пакетів на прийом [1, 2, 4, 7].

Враховуючи фізико-хімічні властивості фенольного гідрофільного препарату прополісу (розчинність у воді), найбільш придатною лікарською формою для нього є коригований розчин. Однак, тривалий контакт суміші лікарських і допоміжних речовин з рідкою фазою може дестабілізувати систему. В зв'язку з цим і виходячи з

фармакологічних та техніко-економічних показників, метою нашої роботи стала розробка складу гранул фенольного гідрофільного препарату прополісу в одноразових пакетах для наступного розчинення.

Під час розробки складу дитячої лікарської форми ФГПП необхідно було підібрати допоміжні речовини, які б забезпечували терапевтичну активність діючої речовини, високу біодоступність, приємний смак, мікробну чистоту, стабільність, необхідні параметри якості в процесі зберігання.

Експериментальна частина

Смак — відчуття, яке виникає при дії хімічних речовин на смакові рецептори. Смакові рецептори у дітей поширені більше, ніж у дорослих. Вони знаходяться на м'якому і твердому піднебінні, в глотці та складках гортані. У зв'язку з цим діти більшою мірою, ніж дорослі реагують на неприємний смак ліків, що може служити психологічним бар'єром під час їх прийому, що, в свою чергу, знижує дію лікарського препарату [6, 9].

Тому при розробці необхідно було вирішити питання вибору коригенту, тому що ФГПП має гіркий смак. Набір коригуючих речовин, використовуваний у світовій практиці, досить широкий і постійно поновлюється. У фармацевтичній технології застосовуються ті ж коригенти, що й у харчовій: сахароза, фруктоза, глюкоза, лактоза, сорбіт, ксиліт, декстран, гліциризин, гліцерин, ацесульфам К, дульцин, сахаринат натрію, цикламат кальцію та ін. Усі вони мають свої переваги та недоліки. Іноді для підсилення солодкості або усунення післясмаку користуються сумішами підсолоджуючих речовин.

У наших дослідженнях попередній розрахунок кількості лікарської речовини в дозі на один прийом складав 20,0 мг. Виходячи з цього, підбирали коригенти та їх кількість, які максимально маскують гіркий смак ФГПП. На роль коригентів досліджували такі речовини: цукор, глюкозу, лимонну та аскорбінову кислоти, сахарин. Концентрацію коригуючих компонентів розраховували за їх коригуючими потенціалами на 20,0 мг ФГПП. Оцінка коригуючої дії речовин проводилась за

Таблиця 1

Вплив коригентів та їх сумішей на гіркий смак ФГПП

№ п/п	Кількість коригенту на 0,02 г ФГПП	Ступінь солодкості коригенту у відношенні цукру	Значення числового індексу	
			відчуття смаку	відчуття основного смаку
1	Глюкоза 1,0	0,7	4,1	4,0
2	Цукор 1,0	1,0	4,7	4,6
3	Сахарин 0,002	300,0	4,0	3,9
4	Цукор 0,8 Лимонна кислота 0,005 Аскорбінова кислота 0,005	-	4,6	4,5
5	Цукор 0,5 Лимонна кислота 0,01 Аскорбінова кислота 0,01	-	3,60	3,53
6	Цукор 0,4 Лимонна кислота 0,015 Аскорбінова кислота 0,015	-	2,09	2,78
7	Цукор 0,3 Лимонна кислота 0,02 Аскорбінова кислота 0,02	-	2,42	2,10
8	Цукор 0,2 Лимонна кислота 0,025 Аскорбінова кислота 0,025	-	2,34	2,06
9	Цукор 0,1 Лимонна кислота 0,03 Аскорбінова кислота 0,03	-	2,04	1,24

* Літературні дані.

методикою О.І.Тенцової. Проби для дегустації готувались таким чином: 20,0 мг ФГПП змішували з коригуючою речовиною або сумішшю речовин, готували гранули, а потім розчиняли їх у воді й дегустували приготовлений таким чином розчин. Дегустацію та оцінку коригованих проб проводили, порівнюючи з некоригованим ФГПП.

В табл. 1 представлені значення числових індексів відчуття смаку та основного смаку, з яких видно, що найсолодший сахарин (300,0 од.), але в експерименті числовий індекс відчуття смаку та основного смаку ФГПП з сахарином склав лише 4,0 та 3,9. Крім того, сахарин має гіркий післямак, який погіршує гіркий смак ФГПП.

Сильним коригентом смаку ФГПП є чистий цукор. Проте він — сприятливе середовище для розвитку мікроорганізмів. Тому з метою зменшення його кількості та одержання приємного смаку досліджувались суміші цукру з лимонною та аскорбіновою кислотами. За даними табл. 1 значення індексу смаку та основного смаку ФГПП максимальне у композиції №4, яка містить 0,8 г цукру і по 0,005 г лимонної та аскорбінової кислоти. Тому ми зупинили свій вибір на суміші цих коригентів.

З врахуванням фізико-хімічних властивостей ФГПП були проведені дослідження з метою з'ясування можливостей використання різних допоміжних речовин, які широко застосовуються в

Таблиця 2

Фізико-хімічні та технологічні характеристики різних складів гранул з ФГПП

№ п/п	Склад	Зовнішній вигляд	Вологопоглинання, %	Міцність до стирання, %
1	ФГПП 0,02 Цукрова пудра 0,81	Гранули круглі, світло-коричневого кольору, однорідні за забарвленням, при надавлюванні розсипаються	12,3±0,2	81,2±2,2
2	ФГПП 0,02 Натрію хлорид 0,02 Маніт 0,79	Гранули круглі, світло-коричневого кольору, неоднорідні за забарвленням, при надавлюванні розсипаються	9,8±0,3	80,0±2,5
3	ФГПП 0,02 Цукор 0,80 Аскорбінова кислота 0,005 Лимонна кислота 0,005 АФЦ 0,0025	Гранули круглі, світло-жовтого кольору, однорідні за забарвленням та розміром, при надавлюванні не розсипаються	9,7±0,2	97,9±2,6
4	ФГПП 0,02 Глюкоза 0,10 Лактоза 0,30 Цукрова пудра 0,11 Крохмаль 0,30 АФЦ 0,0025	Гранули круглі, світло-жовтого кольору, однорідні за забарвленням та розміром, при надавлюванні не розсипаються	9,5±0,2	98,0±2,1

Примітка. Дані таблиці є середнім значенням з п'яти визначень.

Таблиця 3

Вивільнення суми фенольних сполук ФГПП з різних складів гранул

№ п/п	Склад гранул	Кількість звільнених фенольних сполук, %									
		5	10	15	30	45	5	10	15	30	45
		у лужному середовищі					у кислому середовищі				
1	ФГПП 0,02 Цукрова пудра 0,81	45,20	57,40	75,80	88,25	90,10	44,00	52,25	59,15	85,35	92,20
2	ФГПП 0,02 Натрію хлорид 0,02 Маніт 0,79	45,50	58,15	75,60	86,65	91,20	45,10	51,00	60,30	84,25	91,15
3	ФГПП 0,02 Цукор 0,80 Аскорбінова кислота 0,005 Лимонна кислота 0,005 АФЦ 0,0025	45,60	65,20	75,90	89,60	95,20	42,20	50,35	59,10	81,25	86,00
4	ФГПП 0,02 Глюкоза 0,10 Лактоза 0,30 Цукрова пудра 0,11 Крохмаль 0,30 АФЦ 0,0025	40,80	55,90	70,90	80,05	82,25	40,15	48,20	57,35	79,15	80,50

технології ліків і дозволяють створити гранули, що мають мінімальне водопоглинання та стираємість, оптимальну розчинність і максимальну швидкість вивільнення біологічно активних речовин (БАР).

З цією метою в ролі наповнювача використовували крохмаль, зволожувачі — 15% розчин цукрового сиропу, 5% розчин АФЦ, допоміжні речовини, які впливають на механічну міцність та вологопоглинання: лактозу, натрію хлорид, маніт. Критеріями оцінки якості одержаних гранул були їх розчинність, стираємість (%), вологопоглинання (%), кількісний склад БАР (%), зовнішній вигляд. Склади гранул з ФГПП наведені в табл. 2, де відображені їх фізико-хімічні та технологічні характеристики.

На стираємість гранул істотно впливають наповнювачі та зв'язуючі речовини. Як видно з даних табл. 2, крохмаль та АФЦ поліпшують міцність гранул (склади №3 та №4). Склади №1 та №2 не витримують випробування на міцність. Найменше вологопоглинання спостерігається в складах №2 та №4 при використанні лактози і маніту, які знижують гігроскопічні властивості ФГПП. Таким чином, за зовнішнім виглядом, вологопоглинанням та міцністю на стирання склади №3 та №4 задовольняють вимогам ДФ ХІ.

Загальновідомо, що терапевтична ефективність будь-якого препарату пов'язана з його біологічною доступністю, яка, в свою чергу, залежить від багатьох факторів. Найважливішими для твердих лікарських форм є швидкість і ступінь розчинення або вивільнення лікарських речовин з їх складу.

Існує декілька методів визначення біологічної доступності. Слід пам'ятати, що досліді на тва-

ринах є визначальними в цьому відношенні, проте вони досить трудомісткі, потребують високочутливої апаратури, досконалих методик кількісного визначення діючих речовин та їх метаболітів, спеціально підготовленого персоналу, внаслідок чого вони не знаходять широкого застосування в заводських умовах. Тому в нашій країні і за кордоном розробляють тести "in vitro", за допомогою яких можна визначати потенційну ефективність і характер дії лікарських препаратів.

В основі тесту розчинення лежить той факт, що в стандартних умовах за певний час у розчин з лікарської форми переходить певна кількість діючих речовин. Раніше вважалося, що розробка тестів розчинення та вивчення біологічної доступності необхідні лише для речовин з малою розчинністю у воді. Але результати оцінки лікарських форм для прийому в середину показали, що і для легкорозчинних речовин також можуть існувати проблеми у відношенні вивільнення з лікарської форми.

При розробці гранул ФГПП нами було вивчене вивільнення фенольних сполук з різних складів. Швидкість розчинення визначали на приладі "кошик, що обертається". В ролі середовища розчинення використовували воду підігнуту (15 г NaHCO_3 в 1 л), що імітує середовище кишечника, та воду підкислену (6 мл концентрованої соляної кислоти в 1 л), що імітує середовище шлункового соку.

З даних літератури відомо, що об'єм середовища розчинення повинен бути, принаймні, в 20 разів більше, ніж об'єм, необхідний для одержання насиченого розчину речовини, яка вивчається. Розчинення проводили в 200 мл буферного розчину. При повному розчиненні ФГПП його кон-

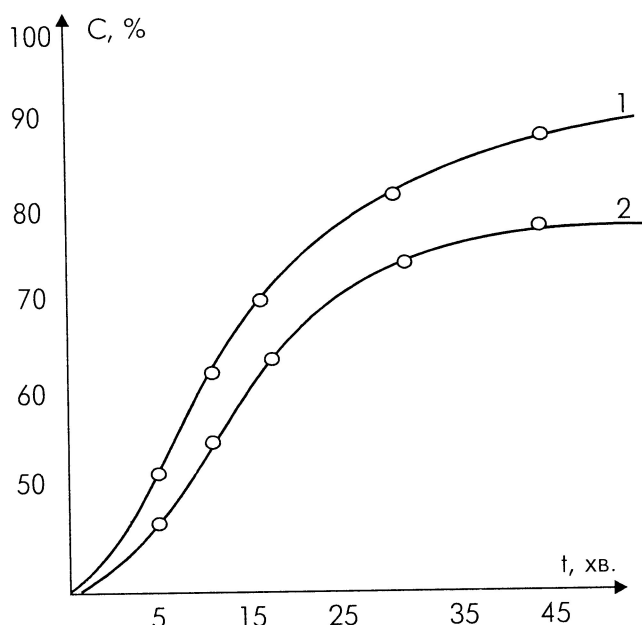


Рис. 1. Вивільнення суми фенольних сполук ФГПП з гранул у лужному середовищі: 1 — склад №3; 2 — склад №4.

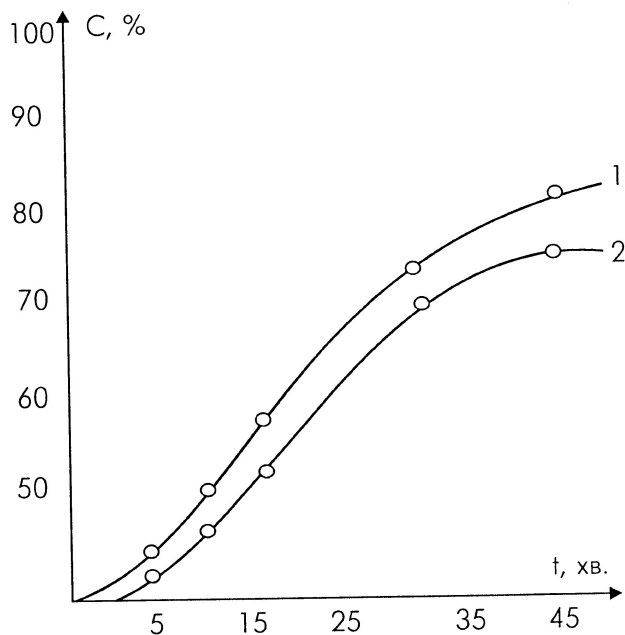


Рис. 2. Вивільнення суми фенольних сполук ФГПП з гранул у кислому середовищі: 1 — склад №3; 2 — склад №4.

центрація в розчині була далека від насиченої, що забезпечувало вільну дифузію фенольних сполук. Режим обертання був вибраний експериментально і складав 50 об./хв. Для кількісного визначення відбирались проби по 10 мл, що відповідало вимогам подібних експериментів. Результати порівняльного дослідження вивільнення суми фенольних сполук ФГПП з різних складів гранул наведені в табл. 3.

Для кожного одноразового пакета гранул (0,83 г) розраховували кількість суми фенольних сполук ФГПП, що перейшли в розчин (у відсотках від їх вмісту в одному пакеті, який приймали за 100%), як середнє значення для 5-ти одноразових пакетів. Графічне зображення динаміки вивільнення діючих речовин з гранул представлено на рис. 1 та 2.

З даних табл. 3 та рис. 1, 2 видно, що зі складів гранул №1, 2 та 3 протягом 15 хв. у лужному середовищі вивільняється понад 75% фенольних сполук, що задовольняє вимогам ДФ XI, а зі складу №4 — лише близько 70%. Протягом 45 хв. максимальне вивільнення фенольних сполук (95,2%) відбувається зі складу №3, а мінімальне (82,25%) — зі складу №4. Очевидно, це пов'язано з вмістом крохмалю та лактози.

Необхідно зазначити, що вивільнення фенольних сполук зі складів №1 та №2 відбувається практично однаково як у кислому, так і в лужному середовищі, тобто допоміжні речовини (цукрова пудра, натрію хлорид, маніт) не впливають на даний процес. Розчинність гранул №3 та №4 у лужному середовищі краща, ніж у кислому в зв'язку з наявністю в їх складі АФЦ. Це дозволяє припустити, що найбільш інтенсивне розчинення ФГПП з гранул буде відбуватись у кишечнику.

Результати дослідження антимікробної активності різних складів гранул та їх впливу на гемаглютиніни коронавірусу (див. табл. 4 та 5) показали, що допоміжні речовини композиції №3 не впливають на специфічну та антимікробну активність ФГПП. Зниження антимікробної активності ФГПП стосовно всіх досліджуваних штамів спостерігається в складах №1, 2, 4, які містять цукрову пудру та глюкозу і є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Таблиця 4

Дія різних складів гранул з ФГПП на гемаглютиніни коронавірусу

№ п/п	Титр гемаглютининів до і після дії препарату на коронавірус		
	склад	до	після
1	№1	1:128	1:64
2	№2	1:128	1:52
3	№3	1:128	1:32
4	№4	1:128	1:43
5	ФГПП	1:128	1:32
6	Контроль коронавірусу	1:128	-
7	Контроль еритроцитів	відсутність гемаглютининів	

У складі №3 такого негативного факту немає через присутність лимонної кислоти, яка проявляє не лише коригуючу, але й консервуючу дію. При виборі раціонального складу допоміжних речовин враховували також їх коригуючу здатність. З врахуванням всіх досліджуваних факторів нами визначений такий склад гранул на одну дозу, г: ФГПП — 0,02; цукор — 0,8; аскорбінова кислота — 0,005; лимонна кислота — 0,005; АФЦ — 0,0025.

Таблиця 5

Антимікробна активність різних складів гранул з ФГПП

Досліджуемі зразки	Діаметр зони затримки росту мікробів, мм						
	Staphylococcus aureus ATCC 23923	Streptococcus pyogenes	Echerichia coli ATCC 15922	Klebsiella pneumoniae NCTC 5054	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Bacillus subtilis ATCC 6633	Candida albicans NCTC 885-653
№1	18	18	20	14	13	13	0
№2	18	18	19	14	13	13	0
№3	19	19	21	15	14	14	0
№4	19	18	19	15	13	13	0
ФГПП 10%	20	19	21	16	14	18	0

Перед прийомом гранули необхідно розчинити у воді, причому її об'єм повинен бути таким, щоб гранули швидко розпадались, але й не дуже великим, щоб дитина могла його легко випити. Нами досліджувались умови прийому дози препарату та кількості води, необхідної для цього. Як видно з табл. 6, під час прийому дози ліків оптимальним є об'єм, який складає 5 мл води, що дає можливість дитині зробити один ковток.

Таблиця 6

Препарат по 0,83 г	Кількість води, мл	Час, хв.
1	2	7
2	3	6
3	5	2-3

Таким чином, для розчинення наважки 0,83 г гранул потрібно 5 мл води кімнатної температури.

ЛІТЕРАТУРА

1. Будунова Л.А., Кондратьева Т.С. // Фармація. — 1987. — Т. 36. — №2. — С. 12-16.
2. Детские лекарственные формы. Сообщение I. Некоторые итоги и перспективы создания / В.Н.Спиридонов, Г.В.Оболенцева, В.П.Георгиевский, С.И.Дегтярев // Фармаком. — 1992. — №2. — С. 14.
3. Дячина Е.Г. Состояние и перспективы развития производства детских лекарственных препаратов за рубежом // Хим.-фармац. пром-сть: Обзор информ. — ЦНБТИ мед. пром. — М., 1979. — Вып. 3. — С. 31.
4. Исследования по созданию жидких скорректированных лекарственных средств для детей / В.Н.Спиридонов, М.А.Трунова, И.Е.Егоров и др. Тез. докл. III Всесоюз. съезда фармацевтов. — Кишинев, 1980. — С. 83.
5. Ито Катзуоси. Характеристика лекарственных препаратов для детей // Гекан Якудзи. — 1976. — Т. 18. — №8. — С. 1415-1419.
6. Прохватило Е.И. Выбор корригентов вкуса для состава противогрибкового и противокашлевого действия. Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов. 23-24 апр. 1991 г. — Харьков, 1991. — С. 6.
7. Спиридонов В.Н. Химическое изучение и получение растительных препаратов вентонизирующего и гепатотропного действия на основе полифенолов и некоторых других соединений: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Харьков. — 1987. — 45 с.
8. Тихонов А.И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. — Харьков. — 1993. — 45 с.
9. Хаджий Я.И., Оболенцева Г.В., Ставров Р.Ф. Фармакотерапевтические особенности детских лекарственных форм. Тез. докл. Всесоюз. симпоз. по детским лекарств. формам. — Харьков. — 1987. — С. 6.

УДК 615.281:616.34"7123"

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ГРАНУЛ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ФЕНОЛЬНЫМ ГИДРОФИЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА (ФГПП)

С.А.Тихонова

Установлено, что вспомогательные вещества в комбинации (сахар — 0,8, лимонная и аскорбиновая кислоты — по 0,005, АФЦ — 0,0025) не влияют на коронавирусную активность ФГПП в составе гранул.

UDC 615.281:616.34"7123"

THE CREATION OF GRANULES COMPOSITION FOR CHILDREN CONTAINING THE PHENOL HYDROPHYLIC PREPARATION PROPOLIS (PhHPP)

S.A.Tikhonova

It is established, that the help-substances in combination (sugar — 0,8, ascorbic and citricum acids — 0,005, APhC — 0,0025) have not any influence on the coronaviral activity of PhHPP in structure of granules.