

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРОТИВОКАШЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ

Берченко М. С., Зубченко Т. Н.

*Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков, Украина*

Ключевые слова: пероральное средство, состав, экстракты ЛРС, загустители.

Резюме: *проведены технологические, физико-химические исследования жидкой пероральной лекарственной формы противокашлевого действия на основе экстрактов лекарственного растительного сырья. Установлена оптимальная концентрация загустителей в составе лекарственной формы.*

Resume: *We researched the technological, physical and chemical studies of the liquid oral dosage form of antitussive action on the basis of extracts of medicinal plant raw materials were carried out. The optimum concentration of thickeners in the composition of the dosage form were founded.*

Актуальность. Разработка жидкой пероральной лекарственной формы для лечения кашлевого синдрома в педиатрической практике является актуальной проблемой. Кашель – симптом, сопровождающий большинство заболеваний органов дыхания, и является именно защитной реакцией при различных заболеваниях. Основной задачей терапии является не устранение, а облегчение его течения. Именно в таких случаях назначают противокашлевые средства природного происхождения. Препараты, относящиеся к этой группе, должны соответствовать ряду требований. Кроме специфического противокашлевого и отхаркивающего действия, они не должны угнетать дыхание, оказывать сильное снотворное или седативное действие, вызывать привыкания. В терапии влажного кашля употребляют отхаркивающие и муколитические средства [4]. Традиционно большое предпочтение в группе отхаркивающих средств получили препараты растительного происхождения. В число самых применяемых лекарственных растений для получения противокашлевых и отхаркивающих лекарственных препаратов входят: солодка голая, алтей лекарственный, тимьян ползучий, анис, мята перечная, эвкалипта листья, мать и мачеха, термопсис, соцветья липы, плющ, первоцвет и др. Жидкие лекарственные средства (ЖЛС) – одна из наиболее удобных пероральных лекарственных форм в педиатрической практике. Жидкости, представляющие собой растворы лекарственных и вспомогательных веществ, являются с биофармацевтической точки зрения наиболее физиологичными и эффективными лекарственными формами. Лекарственные вещества, будучи растворёнными, быстрее всасываются и оказывают терапевтическое действие. Учитывая вышесказанное, оценка физико-химических, технологических свойств пероральной лекарственной формы является неотъемлемым фрагментом исследований при разработке ЖЛС [4].

Цель: изучить влияния концентрации вспомогательных веществ загустителей в составе жидкой пероральной лекарственной формы для обеспечения оптимальной вязкости сиропов на основе растительных экстрактов.

Задачи:

1. Провести оценку технологических параметров наработанных образцов жидкой лекарственной формы с различным содержанием загустителей в составе.

2. По результатам анализа вязкости и плотности образцов сиропа определить оптимальную концентрацию загустителей в лекарственной форме.

Материалы исследования. Лекарственные сиропы часто являются формой выбора для применения в детской практике. Они представляют собой концентрированные растворы сахара, содержащие соответствующие лекарственные вещества. Основа сиропов может быть представлена также растворами глюкозы, фруктозы, многоатомных спиртов, таких как сорбит, манит, ксилит, или их сочетанием. Применение сиропов на основе сахара, глюкозы и фруктозы в детской практике не всегда представляется возможным из-за угрозы развития кариеса, аллергических реакций, ожирения. Также большое содержание сахара в препарате ограничивает его применение у детей, больных сахарным диабетом. Подбор вспомогательных веществ, проводили с учётом физико-химических свойств сухих экстрактов и по принципу большего числа положительных эффектов у компонентов. В качестве основного вспомогательного вещества для сиропа использовали сорбит. Он выгодно отличается от других углеводов. Сиропы, изготовленные на его основе, более стабильные, экономически выгодные и способны пролонгировать действие лекарственных веществ. Он является менее благоприятной средой для роста и размножения дрожжей и бактерий, медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Все это выгодно отличает его от других углеводов, используемых в качестве основ сиропа [6]. В определенных терапевтических дозах сорбит оказывает желчегонное, слабительное и диуретическое действие, что ограничивает его концентрацию в сиропах до 50%. [2-5]. С повышением концентрации усиливается неприятный металлический вкус сорбита и побочные эффекты. Растворы сорбита даже в концентрации 50% не обеспечивают оптимальной вязкости. Поэтому в качестве основообразующих веществ использовали не только сорбит, но и смеси сорбита с сахарозой 2: 1,5 и сорбита с фруктозой 2: 1,5, где сахароза и фруктоза использовались в качестве коригента вкуса. Для обеспечения лёгкости дозирования препарата в состав сиропов принято вводить вещества, увеличивающие вязкость. В качестве таких веществ нами были использованы загустители: пропиленгликоль, метил целлюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза (табл. 1). Анализ ассортимента сиропов показал, что данные вспомогательные вещества широко используются в лекарственных формах, для применения в педиатрической практике в качестве веществ, увеличивающих вязкость [2, 7].

Пропиленгликоль в жидких пероральных лекарственных формах применяется в концентрации 10–25 %, метилцеллюлоза – 1–2 %, гидроксиэтилцеллюлоза – 0,1–0,7 %.

Модельные образцы основы сиропов с различными загустителями готовили по следующей методике. Расчетное количество сорбита, смесей сорбита с сахарозой или сорбита с фруктозой заливали небольшим количеством воды очищенной и оставляли на несколько минут для разрыхления и лучшего растворения при нагревании. Затем смесь нагревали до кипения и получения прозрачного раствора. После полного охлаждения в раствор вносили рассчитанное количество метил целлюлозы, оставляя до полного растворения в прохладном месте или гидроксиэтилцеллюлозы, оставляя

до полного растворения при комнатной температуре, постоянно перемешивая, чтобы избежать образования комочков.

Таблица 1. Составы основ модельных образцов сиропов

Наименование вещества	Номер модельных образцов состава сиропа									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сорбит	35,0	35,0	35,0	20,0	20,0	35,0	35,0	35,0	20,0	20,0
Фруктоза	–	–	–	15,0	–	–	–	–	15,0	
Сахароза	–	–	–	–	15,0	–	–	–	–	15,0
Метилцеллюлоза	1,0	1,5	2,0	2,0	2,0	–	–	–	–	–
Гидроксиэтилцеллюлоза	–	–	–	–	–	0,3	0,5	0,7	0,5	0,5
Пропиленгликоль (мл)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Вода очищенная (до)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

После полного растворения добавляли рассчитанное количество пропиленгликоля. Объем раствора доводили водой очищенной до 100 мл.

Результаты исследования. В проведенных испытаниях с целью подбора оптимальной вязкости для удобства дозирования сиропа нами были изучены 10 модельных образцов сиропов с использованием загустителей. Изучение заключалось в определении динамической вязкости на вискозиметре Гепплера с падающим шариком, которую рассчитывали по формуле:

$$\eta = K(\rho_{\text{ш}} - \rho_{\text{ж}})t_{\text{ср}},$$

где η – динамическая вязкость;

K – постоянная вискозиметра;

$\rho_{\text{ш}}$ и $\rho_{\text{ж}}$ – плотности шарика и жидкости соответственно;

$t_{\text{ср}}$ – среднее время движения шарика между крайними метками.

В трубку прибора заливали исследуемый сироп, шарик ставили в исходное положение и включали секундомер, измеряя время прохождения шарика по трубке. Шарик для определения вязкости подбирался экспериментально по оптимальной скорости его падения в приборе. Для проведения вычислений определяли плотность полученных растворов при помощи пикнометра в соответствии с методикой ГФУ 2.0, Т.1 [1]. Эксперимент повторяли не менее пяти раз, результаты обрабатывали статистически (табл.2).

Согласно литературным источникам [4-7] наиболее удобными для дозирования ложкой являются растворы с динамической вязкостью около 60 мПа·с которая характеризует оптимальную густоту лекарственного средства, обеспечивающую необходимую точность дозирования и позволяющую ему вытекать из контейнера и наполнять дозирующую ложку с оптимальной скоростью. В результате проведенных исследований установлено, что оптимальной вязкостью обладают составы с

содержанием 35 % сорбита или сорбит: фруктоза (сахароза) в соотношении (2,0:1,5) с добавлением 0,5 г гидроксиэтилцеллюлозы и 10,0 пропиленгликоля (составы основ модельных образцов 7, 9, 10 (табл. 2).

Заключення. По результатам проведенных технологических, физико-химических исследований жидкой пероральной лекарственной формы противокашлевого действия на основе экстрактов лекарственного растительного

Таблица 2. Показатели вязкости и плотности, модельных образцов сиропов с использованием загустителей

Номер состава	Динамическая вязкость, мПа·с	Плотность, г/см ³
1	43,083 ± 1,433	1,1374 ± 0,0166
2	49,250 ± 2,433	1,1349 ± 0,0174
3	65,457 ± 2,842	1,1317 ± 0,0160
4	67,976 ± 1,323	1,1281 ± 0,0149
5	62,886 ± 2,168	1,1086 ± 0,0112
6	46,056 ± 2,542	1,1400 ± 0,0213
7	59,166 ± 2,482	1,1424 ± 0,0214
8	89,457 ± 1,792	1,1412 ± 0,0189
9	57,477 ± 1,866	1,1431 ± 0,0233
10	61,166 ± 2,482	1,1424 ± 0,0214

сырья, провели оценку технологических параметров наработанных образцов жидкой лекарственной формы с различным содержанием загустителей в составе.

Установили, что оптимальная концентрация загустителей в составе ЖЛС достигнута в модельных образцах основы сиропов с содержанием 35 % сорбита или сорбит: фруктоза (сахароза) в соотношении (2,0:1,5) с добавлением 0,5 г гидроксиэтилцеллюлозы и 10,0 пропиленгликоля (составы основ модельных образцов 7, 9, 10 (табл. 2).

Литература

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», 2014. – Т. 1. – 1128 с.
2. Зубченко, Т. М. Обґрунтування складу та технології рідкої лікарської форми гепатопротекторної дії / Т. М. Зубченко. – Вісник фармації. – 2013. – № 1(73). – С. 26-30.
3. Камаева, С. С. Выбор вспомогательных веществ для сиропа кислоты глютаминовой / С. С. Камаева, Т. С. Лаврентьев, Г. Ю. Меркурьева // Актуальные вопросы повышения качества последипломной подготовки фармацевтических кадров : материалы Российской научно-практической конференции. – Казань, КГМУ, 2013. – С. 56–58.
4. Ким, М. Е. Сиропа с фитопрепаратами: номенклатура, разработка, особенности состава, технологии (обзор) / М.Е. Ким, Т.А. Олейникова, С.Б. Евсеева // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. - №2-2. – С.193-198.

5. Ким, М. Е. Сиропы: состав, технология современное состояние исследований (обзор литературы) / М. Е. Ким, Э. Ф. Степанова, С. Б. Евсеева // Фармация и фармакология. 2014. – № 3. – С. 7-14.
6. Синева, Т.Д. Фармакологические аспекты применения сорбита в качестве вспомогательного вещества в лекарственных препаратах для детей / Т.Д. Синева, Н.Ю. Фролова // Вопр. Биологич., мед. и фармац. химии. – 2008. - №2 - С. 41-45.
7. Шмалько, О. О. Дослідження з розробки технології сиропу гепатотропної та жовчогінної дії / О. О. Шмалько, Л. І. Вишневська, Ю. Г. Пісковацький, В. А. Мегалінський // Вісник фармації. – 2016. – № 3(87). – С. 54-57.