

А.В. Куринной, В.В. Гладышев

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ СХЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА НОВОЙ ОРИГИНАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПОЛИГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИН ФОСФАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ МИКРОБНЫХ ИНВАЗИЙ ПОЛОСТИ РТА И ГОРТАНИ

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** полігексаметиленгуанідин фосфат, карамель, технологічна схема виробництва.

**Ключевые слова:** полигексаметиленгуанидин фосфат, карамель, технологическая схема производства.

**Key words:** polyhexamethylenguanidine the phosphate, caramel, technological chart of manufacturing.

Розроблено технологічну схему виробництва нового оригінального лікарського засобу антисептичної дії – ледяників з полігексаметиленгуанідин фосфатом. Запропонована технологія виробництва дозволяє отримати продукцію, відповідну вимогам ГОСТ 6477 і укладається у виробничі схеми, прийняті у вітчизняному кондитерському виробництві.

Разработана технологическая схема производства нового оригинального лекарственного средства антисептического действия – леденцов с полигексаметиленгуанидин фосфатом. Предложенная технология производства позволяет получить продукцию, соответствующую требованиям ГОСТ 6477 и укладывается в производственные схемы, принятые в отечественном кондитерском производстве.

The technological chart of manufacturing of new original medication of antiseptic action is developed – caramel with a polyhexamethylenguanidine the phosphate. The offered technology of production allows to get products, proper requirements GOST 6477 and laid in production charts, accepted in a domestic pastry production.

В ряду новых антисептических препаратов, которые четко отвечают возросшим требованиям относительно профилактики и лечения местных инфекций, ведущее место занимают полимерные соединения гуанидина, в частности полигексаметиленгуанидин фосфат [4,6]. Вещество является оригинальным продуктом отечественной химической технологии. Полигексаметиленгуанидин фосфат не токсичен, не проявляет кожно-раздражающего, сенсibiliзирующего, аллергенного, эмбриотоксического, гонадотропного и канцерогенного действия. Имеет широкий спектр и большую эффективность антимикробного и противовирусного действия.

Проблема выбора лекарственной формы является одним из основных в фармацевтической технологии, поскольку это является необходимым условием обеспечения оптимального действия лекарственного вещества [5,7]. Леденцы, перспективная лекарственная форма, которая имеет минимум противопоказаний и побочных действий. Особенно это касается лекарственных средств с местным действием для профилактики и лечения стоматологических заболеваний; воспалительных процессов горла и зева, предупреждения кариеса зубов; для возбуждения аппетита, повышения жизнедеятельности организма, профилактики онкозаболеваний, устранения неприятного запаха и вкуса лекарственных веществ и тому подобное [8].

Нами разработана технологическая схема получения леденцов из ПГМГФ. Технологический процесс изготовления такой карамели состоит из следующих стадий (рис. 1) [1,2,3,8]:

- ВР 1. Проведение вспомогательных работ.
- ТП 2. Приготовление карамельной массы.
- ТП 3. Подготовка карамельной массы до формирования.
- ТП 4. Формование карамели.
- ТП 5. Обсыпание карамели.
- УМО 6. Фасование и упаковка.

*ВР 1. Проведение вспомогательных работ.* С целью предупреждения микробной контаминации кондитерских изделий предусматриваются такие технологические и санитарные мероприятия: специальная подготовка персона-

ла, помещений и оборудования; проверка чистоты помещений, исправность оборудования и тому подобное.

*ТП 2. Приготовление карамельной массы.* Процесс приготовления карамельной массы состоит из двух технологических операций: приготовление карамельного сиропа и уваривание его в карамельную массу.

Приготовление карамельной массы путем уваривания растворов сахарозы проводить не следует, поскольку при концентрировании сиропа начинается выделение из раствора кристаллов сахарозы. Во избежание этого нежелательного эффекта, необходимо к растворам добавлять вещества, которые повышают растворимость сахарозы или создают условия, при которых задерживается перегруппировка молекул в направлении образования пространственной кристаллической решетки.

При производстве карамельной массы из веществ, которые задерживают кристаллизацию сахарозы применяется крахмальная патока или инвертный сахар. Патока и инвертный сахар не повышают растворимость сахарозы в воде. В их присутствии растворимость сахарозы уменьшается, но увеличивается количество сухих веществ, которые содержатся в насыщенном сахарно-паточном и сахарно-инвертном сиропах.

В промышленном производстве леденцовой карамели соотношения между сахаром и патокой составляет 100:50.

*Приготовление сиропа на патоке с предыдущим растворением сахара в воде.* Растворение сахара проводят в варочном котле, в котором происходит варка, или отдельно. Для растворения сахара используют периодически действующие котлы разной формы и размеров. Котлы имеют змеевик для обогрева, барботер, иногда мешалки, извне их изолируют. При работе в котел наливают горячую воду, в змеевик пускают пар и засыпают в котел сахар, который сначала просеивают на вибрационном сите для отделения посторонних примесей. На сите установлены магниты, которые задерживают примеси железа, которые иногда содержатся в сахаре. Сахар загружают в котлы с помощью элеватора.



Процесс считается законченным тогда, когда растворится весь сахар и сироп будет прозрачным. Его влажность должна быть около 20%, температура кипения около 110°C.

Если карамельный сироп варят в котле, в котором проводят растворение сахара, сахарный сироп уваривают с содержанием влаги 13-15% и добавляют к нему патоку. Количество патоки при работе со стандартной рецептурой должно составлять 50% от массы загруженного сахара. Позже продолжают уваривание до достижения температуры 115-117°C, что отвечает влажности 14-15%. Избыточное давление пара при варке сиропа поддерживают при 4-6 атм. Патоку необходимо добавлять почти в конце уваривания для того, чтобы под воздействием кислотности патоки не происходило большого увеличения содержания инвертного сахара в сиропе и его потемнения в результате разложения инвертного сахара в продуктах, которые повышают гигроскопичность карамельной массы.

*Приготовление сиропа с растворением сахара в патоке.* Особенность этого способа заключается в том, что для растворения сахара при варке сиропа берут незначительное количество воды.

В котел загружают небольшое количество сладкой воды (не более чем 10% от массы сахара) и патоку при температуре 60°C. Потом в закрытый змеевик выпускают пар. Избыточное давление пара поддерживают при 4-5 атм. Сироп уваривают до содержания влаги 14-16%.

По этому способу варка сиропа проходит быстрее, чем при способе с растворением сахара в воде, поэтому в таком сиропе меньшее количество инвертного сахара и продуктов его разложения. В данное время при периодических способах работы применяют преимущественно второй способ, то есть способ растворения сахара в патоке при добавлении незначительного количества воды, который и был использован нами.

*Уваривание сиропа.* Карамельный сироп содержит 12-16% влаги, в карамельной массе ее должно быть не больше 1-3%. Для получения карамельной массы из карамельного сиропа необходимо удалить избыток влаги. Удаления влаги из сиропа проводят в вакуум-аппаратах, стремясь проводить процесс быстро и при более низкой температуре. Это необходимо для того, чтобы предотвратить разложение сахаров, которые содержатся в сиропе, под действием высокой температуры и длительного времени.

При атмосферном давлении карамельный сироп, приготовленный по стандартной рецептуре, кипит при 114°C, а карамельная масса - при 160°C.

На степень разложения сахаров сильно влияет длительность действия высокой температуры. Например, если испарять сахарно-паточный раствор, приготовленный по стандартной рецептуре, при температуре кипения 160°C в течение 90 мин., а не 30 мин., то кислотность его увеличится в 6,4 раза, а окрашивание - в 6 раз. Для уваривания сиропа в карамельную массу на производстве используют непрерывно действующие змеевиковые вакуум-аппараты нескольких систем, которые отличаются конструкцией, но работают по одному принципу. Процесс уваривания в та-

ких аппаратах проходит очень быстро. Разгрузку аппарата проводят через каждые 1,5-2,5 мин. в зависимости от производительности аппарата.

Готовая карамельная масса должна быть светло-желтого цвета, прозрачной; иметь влажность 3%; инвертного сахара содержать не более чем 20%; должна быть пластичной при температуре разрезания и формования.

*Введение пищевой фруктовой эссенции.* Температура уваренной карамельной массы зависит от рецептуры сиропа, от разжижения в аппарате и от влажности. В зависимости от этих факторов температура колеблется от 105°C до 125°C. Такие параметры температуры приводят к разложению большинства действующих веществ, которые есть в пищевой фруктовой эссенции. Поскольку процесс уваривания карамельного сиропа в карамельную массу протекает достаточно быстро (1,5-2,5 мин.), потери сахара, а также некоторых термолабильных веществ являются незначительными. В связи с этим и учитывая предыдущие лабораторные исследования, ароматизаторы вводились непосредственно в карамельную массу после окончания варки, перед охлаждением.

*ТП 3. Подготовка карамельной массы до формования.*

Этот процесс состоит из таких операций: охлаждение карамельной массы, при необходимости подкрашивание ее, подкисление и ароматизация; проминание для прозрачных сортов карамели и вытягивания для непрозрачной карамели с блестящей оболочкой; приготовление пластов карамельной массы.

*Охлаждение карамельной массы.* Карамельная масса, которая выходит из вакуум-аппаратов, имеет температуру 105°C-135°C. Ее необходимо быстро охладить до температуры 90°C. При этой температуре карамельная масса приобретает пластичные свойства и может подлежать последующей обработке. При текучем-механизированном способе карамельная масса порциями нагружается каждые 1,5-2,5 мин. в воронку охлаждающей машины. Из воронки карамельная масса выходит непрерывной лентой между двумя полыми барабанами, которые вращаются и охлаждаются водой. Благодаря этому карамельная масса охлаждается, а необходимая толщина карамельной ленты поддерживается постоянно. Перед началом работы барабан и плиту, по которой передвигается карамельная масса, посыпают небольшим количеством талька.

При передвижении массы по плите через специальные дозаторы постоянно вводятся растворы красителя, кислоты, эссенции. В нижней части плиты карамельная лента с помощью подталкивателей образует трубочку таким образом, что все вещества, которые добавлялись, попадают внутрь. Трубочка увлекается валиками, которые охлаждаются водой. Валики способствуют продвижению массы по охлажденной плите. Температура охлаждения карамельной массы (88-89°C) поддерживается постоянно, что достигается регулировкой температуры охлажденной воды и изменением толщины слоя карамельной массы.

Толщину слоя карамельной массы с низким содержанием патоки поддерживают в пределах 2-4 мм, при работе по

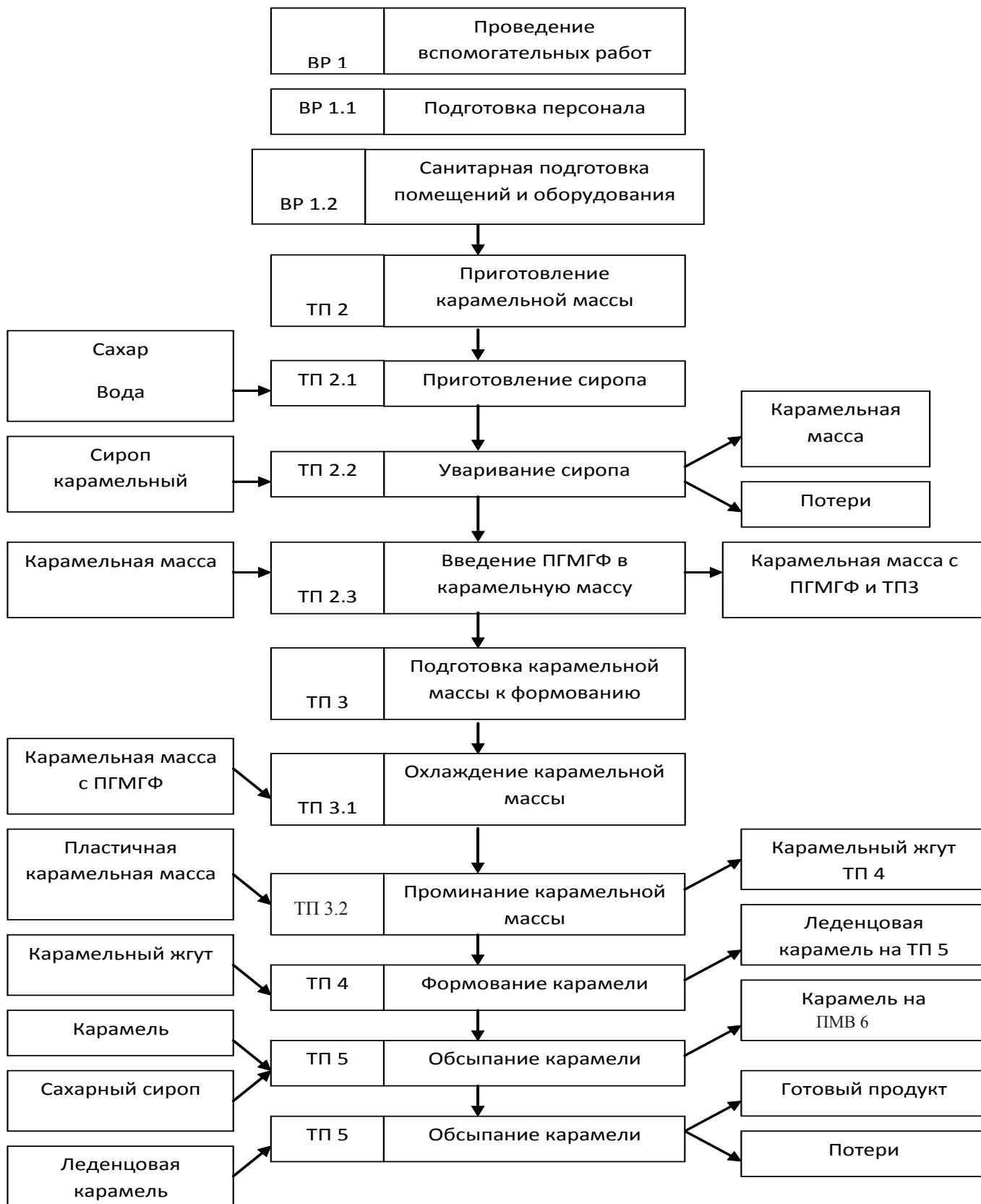


Рис. 1. Технологическая блок-схема получения карамели с ПГМГФ





стандартной рецептуре – 4–6 мм.

Во время охлаждения карамельную массу подкрашивают, подкисляют и ароматизируют. Но в нашем случае эти операции отсутствуют.

*Проминание карамельной массы.* После охлаждения карамельная масса проминается с целью равномерного распределения в массе вкусовых, ароматических и красящих веществ; полного удаления неоднородности, которое вызвано добавлением в массу отходов; удаление из массы воздуха; выравнивание температуры всей массы. Проминание карамельной массы проводят на непрерывно действующих специальных проминальных приборах.

При приготовлении непрозрачных сортов карамели масса подлежит вытягиванию. В нашем случае вытянутая карамель не целесообразна, поскольку такая карамель более гигроскопична, потому что имеет большую поверхность соприкосновения с воздухом. Влага, которая поглощается при этом, диффундирует во внутренние слои поверхности, а также по всей площади вытянутой карамели образуются кристаллы. Следовательно, способность к кристаллизации в вытянутой карамели значительно выше, чем в невытянутой.

*ТП 4. Формование карамели.* Целью формования является разделение карамельного жгута на отдельные карамельки и придания им определенной формы на соответствующих машинах. Наиболее распространенные на наших предприятиях цепные, режущие, штамповые и ротационные машины.

В цепных машинах карамельный жгут зажимается и происходит только деление его на отдельные карамельки, при этом жгут не разрезается полностью.

На режущей машине происходит только разрезание карамельного жгута на отдельные карамельки, которые имеют вид «подушечки».

В отличие от режущей, штамповая машина не только разрезает жгут, но и штампует карамель, которая приобретает определенную форму и рисунок.

Карамельная масса при формовании должна иметь влажность 1–1,5%, потому что при такой влажности лучше сохраняется прозрачность карамели. Леденцовую карамель формируют на вальцах периодическим и непрерывным способами. Вальцы смазывают воском или специальной жировой смесью и охлаждают воздухом или водой. Карамельная масса с вкусовыми, ароматическими веществами, окрашенная и (прямая), разрезается на куски. Каждый кусок разделяется на пласт толщиной около 1 см и позже при температуре около 70°C формируется пропуском через вальцы. Из вальцов выходит сформованный пласт, в котором леденцы соединены тоненьким слоем карамельной массы. При охлаждении пласт легко разбивается на отдельные леденцы.

*ТП 5. Обсыпание карамели.* Готовая карамель гигроскопична. Оболочка, которая изготовлена из карамельной массы, притягивает влагу из воздуха, очень быстро начинает намокать и засахариваться. Для сохранения товарного качества карамели в течение длительного времени необходимо обработать поверхность карамели.

В карамельном производстве используют следующие способы обработки поверхности: глянецвание, дражирование саха-

ром или шоколадом, обсыпание сахаром или порошком какао.

При приготовлении леденцовой карамели нами рекомендована обсыпание карамели сахаром, которое проводят в дражировочных котлах или в приборах для глянецвания карамели. К карамели сначала добавляли сироп сахарный, а затем сахар, предварительно просеянный на виброситах с диаметром отверстий 2–3 мм.

*ПМВ 6. Фасование и упаковка.* Леденцовая карамель фасуется автоматически или вручную в картонные коробки, металлические или комбинированные банки, пакеты из целлофана, коробки, банки и пакеты из специальных полимерных материалов, которые разрешены к использованию Министерством здравоохранения, массой не более 1 кг.

Всю карамель после завертывания и обработки ее поверхности пакуют в ящики из гофрированного картона согласно ГОСТ 13512-81, массой нетто не более 8 кг или в деревянные ящики согласно ГОСТ 13357-87, или ящики из фанеры ГОСТ 10131-78, или из гофрированного картона согласно ГОСТ 13512-81 массой не более 18 кг.

*Маркировка.* На потребительской таре всех видов указывается: товарный знак, наименование предприятия-производителя, его местонахождение, наименование карамели, масса нетто, дата изготовления, цена, обозначение действующего стандарта, информационные сведения о пищевой и энергетической ценности продукта.

Нами предложено дополнительно указывать: содержание антисептика ПГМГФ на 100 грамм лечебно-профилактической карамели и суточную норму употребления (не больше 2–3 штук).

Транспортная маркировка проводится согласно ГОСТ 14192-77.

## ВЫВОДЫ

Разработана технологическая схема производства нового оригинального лекарственного средства антисептического действия – леденцов с полигексаметиленгуанидин фосфатом.

Предложенная технология производства позволяет получить продукцию, соответствующую требованиям ГОСТ 6477 и укладывается в производственные схемы, принятые в отечественном кондитерском производстве.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимова И.В. Технология карамели. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Агропромиздат, 1988. – 134 с.
2. Граханцева Л.М., Овчаренко Л.П. Разработка технологии и изучение детской лекарственной формы (карамели) фтивазид // Материалы V Всеросс. съезда фармацевтов: Тез. докл. – Ярославль, 1987. – С. 203-204.
3. Граханцева Л.М., Овчаренко Л.П. Разработка технологии карамели для детей с фтивазидом и пиридоксина гидрохлоридом // Актуальные проблемы создания лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами: Тез. докл. всесоюз. научн.-техн. конф. – Харьков, 1989. – С. 111.
4. Ефимов К.М., Гембицкий П.А., Снежко А.Г. Полигексаметиленгуанидины – класс малотоксичных дезердств пролонгированного действия // Дезинфекц. дело. – 2000. – №4. – С. 37-39.
5. Куриний А.В., Соловйова В.П., Бірюк І.А. Лікарська карамель – один з перспективних лікувально-профілактичних засобів // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – №3. – С. 110-115.
6. Методичні вказівки щодо застосування засобу Гембар з метою дезінфекції та передстерилізаційного очищення. – К.: МОЗ України. – 2001. – 10 с.



7. О.О. Головкин, А.В. Куринний, М.В. Калашик. Технологія лікувально-профілактичної карамелі з антисептиком полігексаметиленгуанідину фосфатом // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики/ Збірник наукових статей випуск XV, Вид-во ЗДМУ, Запоріжжя. – 2006. – С. 414-415.

8. Якимів О.В. Обґрунтування складу, технологія та дослідження лікувально-профілактичних засобів на основі кондитерських виробів: Автореф. дис... кан-та фармацевт. наук: 15.00.01/Київ. Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2001. – 19 с.

#### Сведения об авторах:

Куринний Антон Валерьевич, ассистент кафедры технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета.

Гладышев Виталий Валентинович, заведующий кафедрой технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета, доктор фармацевтических наук, профессор.

#### Адрес для переписки:

69035, г. Запорожье, пр.Маяковского, 26, ЗГМУ, кафедра технологии лекарств.

Контактный телефон: (8-061) 224-69-23

УДК 615.214.22:547.857.4

И.В. Киреев

## ВЛИЯНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ И АННЕЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТИНА НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЖИВОТНЫХ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

**Ключові слова:** заміщені і анельовані похідні ксантину, фізична працездатність.

**Ключевые слова:** замещенные и аннелированные производные ксантина, физическая работоспособность.

**Key words:** substituted and annelated derivatives xanthin, physical performance.

Проведено експериментальне дослідження впливу заміщених і анельованих похідних ксантину на фізичну працездатність лабораторних тварин по тесту взаємодії з барбітуратами. З'єднання 37 - 3-метил-7-гептил-8-піперидіноксантину в дозі 4,6 міліграм/кг при внутрішньоочеревинному введенні володіє стимулюючою дією на фізичну працездатність щурів, що перевищує ефект кофеїну і зіставне з активністю рибоксину. З'єднання 122 проявляє депримируючу активність, яка перевершує антипсихотичний ефект аміназину. Заміщені і анельовані похідні ксантину є перспективною групою органічних речовин для подальшого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі засобів стимулюючих фізичну працездатність.

Проведено експериментальное исследование влияния замещенных и аннелированных производных ксантина на физическую работоспособность лабораторных животных по тесту взаимодействия с барбитуратами. Соединение 37 – 3-метил-7-гептил-8-пиперидиноксантина в дозе 4,6 мг/кг при внутривнутрибрюшинном введении обладает стимулирующим действием на физическую работоспособность крыс, превышающим эффект кофеина и сопоставимо с активностью рибоксина. Соединение 122 проявляет депримирующую активность, которая превосходит антипсихотический эффект аминазина. Замещенные и аннелированные производные ксантина являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе средств стимулирующих физическую работоспособность.

An experimental study of the influence of substituted and annelated derivatives xantina physical performance laboratory animals to test the interaction of barbiturates. Compound 37 - 3-methyl-7-heptil-8-piperidinoxantina in a dose of 4.6 mg / kg, with intra-peritoneal introduction has stimulating effect on the physical performance of rats, greater than the effect of caffeine and comparable with activity inosinum. Compound 122 shows depressimiyu overall activity, which exceeds the antipsychotic effect of chlorpromazine. Substituted and annelated derivatives xantina a promising group of organic substances to further conduct of the synthesis and pharmacological screening in order to create on their basis of the means of enabling physical performance.

На протяжении длительного времени в практической медицине применяются средства, стимулирующие центральную нервную систему, которые разделяют на две группы. К ним относятся психостимулирующие, оказывающие стимулирующее влияние на функцию головного мозга и активирующие психическую и физическую деятельность организма, которые используются для лечения и реабилитации человека. При больших физических нагрузках в спортивной медицине для ускорения восстановления, активного восполнения израсходованных пластических и энергетических ресурсов, избирательно управления функциональными системами организма, целенаправленно используются биологически активные препараты [13]. Применение малотоксичных фармакологических препаратов оправдано и в процессе физической подготовки к профессиональной деятельности оздоровительной физической культуры [1, 9, 12]. Психомоторный стимулятор кофеин усиливает и регулирует процессы воз-

буждения в коре больших полушарий головного мозга и повышает умственную и физическую работоспособность и увеличивает двигательную активность [4, 10, 11].

Несмотря на эффективность психостимулирующие препараты проявляют побочные эффекты. Большие дозы кофеина приводят к истощению нервных клеток. При длительном применении кофеина уменьшаются в мозге количество аденозиновых рецепторов и действие кофеина снижается [5, 7, 9]. В настоящее время интенсивно ведутся исследования по синтезу и изучению фармакологической активности производных ксантина [6]

На основании результатов компьютерного прогноза видов фармакологической активности было изучено влияние замещенных и аннелированных производных ксантина на физическую работоспособность крыс.

**ЦЕЛЬЮ** было изучение влияния замещенных и аннелированных производных ксантина на физическую работоспособность животных.